



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

C (45) Patentti myönnetty
1989.05.10 klo 12.00 1989

(51) Kv.1k.4 - Int.cl.4

C 07D 401/06, 405/06, 409/06

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	831480
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	29.04.83
(24) Alkuperä - Löpnummer	29.04.83
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	02.11.83
(44) Nähtävaksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.10.89
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
01.05.82 GB 8212727	01.05.82 GB 8212728
07.05.82 GB 8213248	07.05.82 GB 8213249
07.05.82 GB 8213250	

(71) Hakija - Sökande

1. The Wellcome Foundation Limited, 183-193 Euston Road, London, United Kingdom, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Daluge, Susan Mary, 297 Azalea Drive, Chapel Hill, N.C., USA, (US)
2. Skonezny, Paul Marcel, 6151 Wynmoor Drive, Clay, N.Y., USA, (US)
3. Roth, Barbara, 7 Lone Pine Road, Chapel Hill, N.C., USA, (US)
4. Rauckman, Barbara Seavey, 2024 Sohi Drive, Durham, N.C., USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

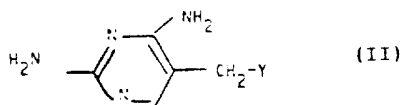
Menetelmä bakteerien vastaisten 5-substituoitujen 2,4-diaminopyrimidiinien valmistamiseksi
Förfarande för framställning av antibakteriella 5-substituerade 2,4-diaminopyrimidiner

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 813546 (C 07 D 405/06), GB C 957797 (C 07 d)

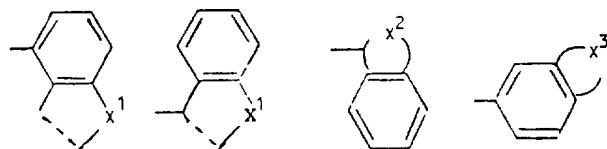
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena on yhdisteitä, joilla on
kaava (II):



kaksoissidoksia, joilla yhdisteillä on mikro-
binvastainen vaikutus. Lisäksi sen kohteena on
menetelmiä näiden yhdisteiden valmistamiseksi,
farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät
niitä sekä näiden yhdisteiden käyttö lääke-
aineena.

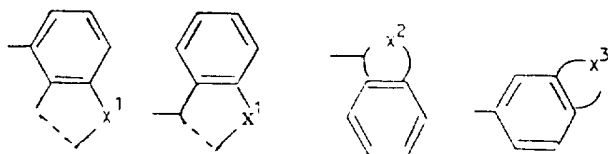
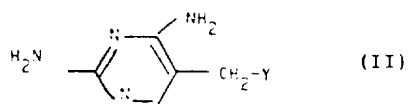
tai niiden suola, N-oksidi tai asyyli-joh-
dannainen, jossa kaavassa Y on ryhmä:



joka on valinnaisesti substituoitu;

X¹ on happi- tai rikkiatomi, ryhmä CH₂, ryhmä
S(O)_n, jossa n = 1 tai 2, ryhmä NR¹ jossa R¹
on vety, C₁₋₄alkyyli tai ryhmä COR², jossa
R² on vety, C₁₋₄alkoksi tai amino, (X₌)² on
kuusi-jäseninen rengas, joka sisältää typpi-
atomin; (X₌)³ on kuusi-jäseninen rengas, joka
valinnaisesti sisältää typpiatomia, ja katko-
viivat edustavat yksinkertaisia sidoksia tai

Uppfinningen avser föreningar med formeln (II), eller ett salt, en N-oxid eller ett acylderivat därav, där Y är en grupp, som valfritt är substituerad; X^1 är en syre- eller svavelatom, en grupp CH_2 , en grupp $S(O)_n$, där $n = 1$ eller 2 , en grupp NR^1 , där R^1 är väte, C_{1-4} -alkyl eller en grupp COR^2 , där R^2 är väte, C_{1-4} -alkoxi eller amino, (X^2) är en ring med sex led som innehåller en kväveatom; (X^3) är en ring med sex led som valfritt innehåller en kväveatom och de streckade linjerna representerar enkla eller dubbelbindningar, vilka föreningar har antimikrobiell aktivitet. Uppfinningen avser även förfarande för framställning av dessa föreningar, farmaceutiska kompositioner innehållande dem och den medicinska användningen av dessa föreningar.



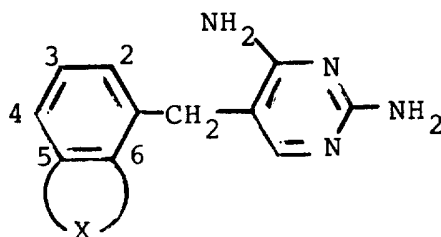
Menetelmä bakteerien vastaisten 5-substituoitujen 2,4-diaminopyrimidiinien valmistamiseksi

Keksinnön kohteena on menetelmä uusien 5-substituoitujen 2,4-diamino-pyrimidiinien valmistamiseksi. Nämä yhdisteet ovat bakteerien vastaisia aineita, jotka ovat käyttökelpoisia mikrobi-infektioiden hoidossa.

Tiettyjen 2,4-diamino-5-bentsyyli-pyrimidiinien on osoitettu olevan tehokkaita inhibiittoreita dihydrofolaatireduktaasille (DHFR), joka katalysoi dihydrofoolihapon pelkistymisen tetrahydrofoolihapoksi (THFA). Tästä ominaisuudesta on osoitettu usein olevan seurauksena hyödyllisiä farmaseuttisia ominaisuuksia erityisesti bakteri-infektioiden hoidossa. Siten GB-patenttijulkaisussa 875 562 esitetään mm. 2,4-diamino-5-bentsyyli-pyrimidiinejä, joissa bentsyyliosaa on substituoitu kolmella C_{1-4} -alkoksiryhmällä.

Trimetopriimi, 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoksibentsyyli)pyrimidiini, on erityisesti esitetty GB-patenttijulkaisussa 875 562, ja se on aktiivisin yleinen bakteerien vastainen aine tähän mennessä tunnettujen 2,4-diamino-5-bentsyyli-pyrimidiinien joukossa. Vaikutustapansa vuoksi nämä bentsyyli-pyrimidiinit tehostavat sulfonamidien bakteerien vastaista vaikutusta ja trimetopriimiä on käytetty laajalti viimeisen vuosikymmenen aikana ihmisterapiassa yhdessä erilaisten sulfonamidien ja erityisesti sulfametoksatsolin kanssa bakteri-infektioiden hoitoon.

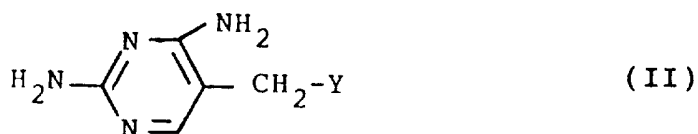
EP-patenttihakemuksessa 81109631.2 esitetään mm. yhdisteitä, joilla on kaava (I)



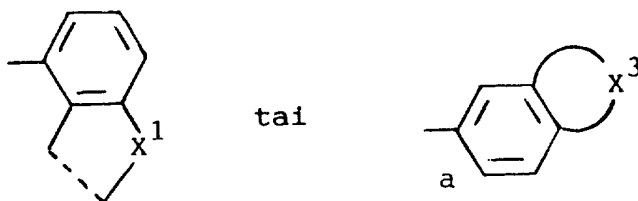
(I)

sekä niiden suolat, N-oksidit ja asyyli johdannaiset, jossa kaavassa ($\bar{X}$) on 6-jäseninen rengas, joka sisältää typpi-
 atomin, jolloin fenyylirengas ja ($\bar{X}$) ovat mahdollisesti
 substituoituja, paitsi että kun ($\bar{X}$) ei sisällä heteroato-
 mia täytyy sekä fenyylirengaan että ($\bar{X}$):n tai toisen näis-
 tä olla substituoitu muutoin kuin pelkästään fenyyliren-
 kaan 4-asemassa olevalla hydroksiryhmällä, ja että mitään
 substituentteja ei ole liittynyt (X):n atomiin, joka on
 fenyylirengaan 6-aseman vieressä. Nyt on keksitty, että
 ryhmällä uusia 5-substituoituja 2,4-diamino-pyrimidiinejä
 on edullisia ominaisuuksia mikrobi-infektioiden hoitoa
 varten.

Siten tämän keksinnön mukaisesti aikaansaadaan yh-
 disteitä, joilla on kaava (II)



sekä niiden suoloja, N-oksiedeja ja asyyli johdannaissia,
 jossa kaavassa Y on ryhmä

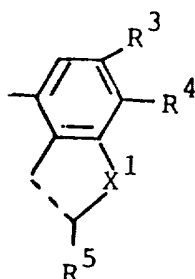


X^1 on happo- tai rikkiatomi, ryhmä $S(O)_n$, jossa n on 1 tai
 2, tai ryhmä NR^1 , jossa R^1 on vety tai C_{1-4} -alkyyli, ja
 (X^3) on 6-jäseninen rengas, joka mahdollisesti sisältää
 typpiä, ja katkoviiva merkitsee yksinkertaista sidos-
 ta tai kaksoissidosta ja ryhmä Y on mahdollisesti substi-
 tuoitu 1 - 4 substituentilla ryhmästä halogeeni, C_{2-4} -alk-
 enyyli, C_{1-4} -alkyyli, amino, C_{1-4} -alkyyli, mono- tai
 disubstituoitu amino, morfolino, piperidino, pyrrolidino,
 piperatsino, hydroksi, nitro, C_{1-4} -alkoksikarbonyyli ja

C_{1-4} -alkyyli- tai C_{1-4} -alkoksiryhmä, joka voi olla substituoitu halogeenilla, hydroksilla tai C_{1-3} -alkoksilla.

Ryhmä Y voi olla substituoitu jommasta kummasta tai kummastakin renkaasta, jotka muodostavat bisyklisen systeemin. On edullista, että substituuutiota ei ole 6-jäsenisen renkaan asemassa, joka on merkitty "a":lla edellä esitetyissä kaavoissa. Edullisesti substituentteja on 2 tai 3.

Eräs edullinen ryhmä kaavan (II) mukaisia yhdisteitä ovat yhdisteet, jossa Y on ryhmä



ja niiden suolat, asyyli johdannaiset ja N-oksidit, jossa ryhmässä Y X^1 on happi, rikki, ryhmä NR^1 tai $S(O)_n$, kuten edellä määriteltiin; katkoviiva merkitsee yksinkertaista tai kaksoissidosta ja R^3 , R^4 ja R^5 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kukin on vety, halogeeni, C_{2-4} -alkenyyl, nitro, hydroksi, $-COR^7$, jossa R^7 on metoksi tai etoksi, amino, metyyliamino, etyyliamino, dimetyyliamino tai dietyyliamino, tai yksi tai useampi radikaaleista R^3 , R^4 ja R^5 on amino, joka on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla C_{1-4} -alkyyli ryhmällä tai jonka typpi atomi muodostaa osan morfolino-, piperidino-, pyrrolidino- tai piperatsinorenkaasta, C_{1-4} -alkyyli tai C_{1-4} -alkoksi, jotka kumpikin on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, hydroksilla tai C_{1-2} -alkoksilla. Edullisesti R^5 ei ole halogeeni, hydroksi eikä alkoksi, kun X^1 on happi, rikki tai ryhmä NR^1 .

Edullisesti X^1 on happi tai rikki, R^3 ja R^4 ovat sopivasti samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vety, metyyli, metoksi, amino, dimetyyliamino, metyyliitio, bromi

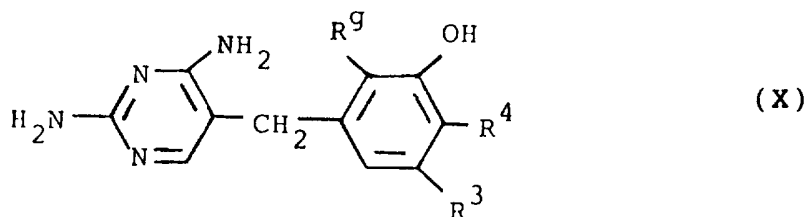
tai kloori ja sopivimmin R^3 ja R^4 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vety, metoksi tai dimetyyliamino. On edullista, että R^3 ja R^4 eivät molemmat ole vety.

Edullisesti R^5 on vety tai metyyli, R^1 on edullisesti metyyli.

Katkoviiva merkitsee edullisesti kaksoissidosta.

Erään edullisen ryhmän kaavan (II) mukaisia yhdisteitä muodostavat yhdisteet, joilla on kaava (X)

10



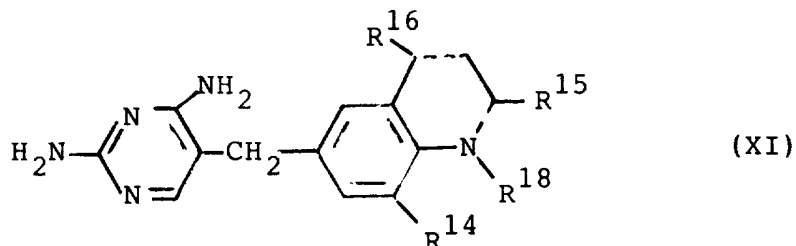
ja niiden suolat, N-oksidit ja asyylijohdannaiset, jolloin kaavassa (X) ($\underline{X^2}$) on 6-jäseninen rengas, joka sisältää typpiä. Sopivasti substituentteja on 1 - 3 ja ne on valittu edellä määritellyistä. Substituentit ovat edullisesti liittyneet ($\underline{X^2}$)-renkaan hiiliatomiin tai B-asemassa olevaan typpiatomiin, kun tämä rengas on pelkistyneessä muodossa, tai fenyyliin renkaan hiiliatomiin.

Erityisen edullisia substituentteja ovat metoksi, etoksi, metyyli, etyyli, amino, dimetyyliamino, morfolino, metoksietoksi, kloori, bromi, metoksikarbonyyli tai etoksikarbonyyli.

Kun typpiatomi on fenyyliin renkaan vieressä, ($\underline{X^2}$) on sopivasti osittain tyydyttynyt tai aromaattinen rengas. Kun typpiatomi on jommassa kummassa kahdesta mahdollisesta asemasta, ($\underline{X^2}$) on sopivasti aromaattinen rengas.

Erityisen edullisia ovat ne yhdisteet, joilla on kaava (XI)

35



jossa katkoviivat edustavat yksinkertaisia tai kaksoissidoksia, R^{14} , R^{15} ja R^{16} ovat samoja tai erilaisia ja kukin on vety tai jokin erityisen edullisista substituentaista, jotka määriteltiin kaavan (X) suhteen, ja kun katkoviivat edustavat yksinkertaisia sidoksia on typpi-atomiin liittynyt vetyatomi tai C_{1-4} -alkyyli-ryhmä. Sopivasti yksi ja edullisesti kaksi radikaaleista R^{14} , R^{15} , R^{16} ja R^{18} on muu kuin vety.

Kaavan (II) mukaiset yhdisteet ovat emäksiä ja muodostavat siten happoadditiosuoloja happojen kanssa. Näiden yhdisteiden sopivia happoadditiosuoloja ovat sekä orgaanisten että epäorgaanisten happojen kanssa muodostetut suolat. Tällaiset happoadditiosuolat ovat normaalisti farmaseuttisesti hyväksyttäviä. Siten edullisia suoloja ovat kloorivety-, rikki-, sitruuna-, viini-, fosfori-, maito-, bentsoe-, glutamiini-, asparagiini-, palorypäle-, etikka-, sukkiini-, fumaari-, maleiini-, oksaali-etikka, isetioni-, steariini-, fumaari-, metaanisulfony-, p-tolueenisulfony-, laktobioni- ja glukuronihapoista muodostetut suolat.

Sopivia asyylijohtannaisia ovat ne, joissa amino-ryhmä on substituoitu ryhmällä -COM, jossa M on vety, C_{1-11} -alkyyli tai C_{2-11} -alkenyyl, edullisesti C_{1-4} -alkyyli tai C_{2-4} -alkenyyl, joka on mahdollisesti substituoitu karboksilla, karb- C_{1-4} -alkoksilla, syaanilla, aminolla, kloorilla tai fenoksilla, joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, metyyllillä tai metoksilla, jolloin alkyyli tai alkenyyli-ryhmät sisältävät mahdollisesti yhden tai useamman happoatomia tai muodostavat sykloalifaattisen renkaan tai osan siitä, tai M voi olla C_{6-10} -aromaattinen tai C_{6-10} -aralifaattinen ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla klooriatomilla tai metyyllillä, tai ryhmä OCH_2COOH , karb- C_{1-4} -alkoksi tai heterosyklinen ryhmä, joka sisältää yhden tai useamman typpi-, happi- tai rikkiatomin.

Sopivia kaavan (II) mukaisten yhdisteiden N-okside- ja ovat ne, jotka on muodostettu hapettamalla jompi kumpi tai kumpikin pyrimidiinirenkaan typpiatomeista tai hapettamalla X^1 , kun tämä on typpi.

5 Suolojen, asyylijohdannaisten ja N-oksidien valmistus tapahtuu tavanomaisin alaan perehtyneiden hyvin tuntemin menetelmin.

Kaavan (II) mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat muodostavat erityisen edullisen ryhmän tämän keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä.

Tämän keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä voidaan käyttää farmaseuttisina koostumuksina, jotka sisältävät kaavan (II) mukaista yhdistettä yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan kanssa. Käsitteillä "farmaseuttinen koostumus" ja "farmaseuttisesti hyväksyttävä kantaja" tarkoitetaan sellaisia koostumuksia ja kantajia, jotka ovat sopivia käytettäväksi ihmis- ja/tai eläinlääketieteessä.

20 Kaavan (II) mukaiset yhdisteet ovat koostumuksissa sopivasti tehokkaassa yksikköannosmuodossa, ts. määrä, joka on tehokas bakteeri-organismeja vastaan in vivo.

Koostumuksissa käytettävät farmaseuttisesti hyväksyttävät kantajat ovat aineita, joita suositellaan lääke-
25 aineen antamistarkoitukseen. Nämä voivat olla nestemäisiä, kiinteitä tai kaasumaisia aineita, jotka muutoin ovat inerttejä tai lääkeopillisesti hyväksyttäviä ja ovat yhteensopivia vaikuttavan aineosan kanssa.

Näitä farmaseuttisia koostumuksia voidaan antaa
30 ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti tai suun kautta; tai niitä voidaan käyttää silmäliuoksina tai ulkonaisesti voiteina, salvoina tai jauheina. Koostumusten antaminen suun kautta tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti on kuitenkin edullista, kun niitä käytetään ihmisille. Eläinlääkinnässä

on edullista antaminen utareen sisäisesti sekä myös suun kautta ja parenteraalisesti.

Oraaliseen antoon tarkoitettut hienot jauheet tai rakeet sisältävät laimennus-, dispergoimis- ja/tai pinta-aktiivisia aineita ja niitä voidaan antaa kerta-annoksena, vedessä tai siirapissa, kapseleissa tai tärkkelyskapseleissa kuivina tai vedettömissä suspensioissa, jolloin mukana voi olla suspendoimisaineita, tai suspensiossa vedessä tai siirapissa. Haluttaessa tai tarvittaessa voidaan lisätä mauste-, säilöntä-, suspendoimis-, paksunnus- tai emulgoimisaineita.

Ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti yhdisteitä voidaan antaa steriileissä vesipitoisissa injektiooliuoksissa, jotka voivat sisältää hapettumisen estoaineita tai puskureita.

Kuten edellä todettiin, vapaa emäs tai sen suola voidaan antaa puhtaassa muodossaan ilman muita lisäaineita, jossa tapauksessa kapseli tai tärkkelyskapseli on edullinen kantaja.

Muita yhdisteitä, joita voidaan lisätä, ovat esimerkiksi lääkinnällisesti inertit aineosat esim. kiinteät ja nestemäiset laimennusaineet, kuten laktoosi, glukoosi, tärkkelys tai kalsiumfosfaatti tabletteja tai kapseleita varten; oliiviöljy tai etyylioleaatti pehmeitä kapseleita varten; ja vesi tai kasviöljyt suspensioita tai emulsioita varten; liukuaineet, kuten talkki tai magneesiumstearaatti; geelin muodostusaineet, kuten kolloidiset savet; sakeutusaineet, kuten traganttikumi tai natriumalginaatti; sekä muut terapeuttisesti hyväksyttävät apuaineet, kuten kostutusaineet, säilöntäaineet, puskurit ja hapettumisen estoaineet, jotka ovat käyttökelpoisia kantajina tällaisissa koostumuksissa.

Vaihtoehtoisesti vaikuttava yhdiste voidaan antaa puhtaassa muodossa tehokkaana yksikköannoksena, esimerkiksi puristettuna tablettiksi jne.

Eläinlääkintäkäyttöä varten valmistetaan normaalisti erilaisia utareen sisäisesti annettavia koostumuksia käytettäväksi ehtyneillä lehmillä ja käytettäväksi lypsävillä lehmillä. Siten koostumuksia käytetään ehtyneille lehmille normaalisti öljyssä, kuten maapähkinäöljyssä, joka on geelitytetty geelittimellä, kuten aluminiummonostearaatilla. Lypsäville lehmille käytettävät valmistemuodot sisältävät tavallisesti emulgoimisainetta (esimerkiksi Tween 20 tai polysorbaattia) ja maidon kanssa sekoittuvan kantajan, kuten maapähkinäöljyä tai mineraaliöljyä.

Saattaa olla edullista sisällyttää kaavan (II) mukainen yhdiste farmaseuttiseen koostumukseen, joka sisältää muita vaikuttavia aineosia, esimerkiksi p-aminobentsoehapon kilpailijoita, kuten sulfoniamideja.

Tunnetuista p-aminobentsoehapon kilpailijoista ovat seuraavat sulfoniamidiyhdisteet (tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat) erityisen käyttökelpoisia: sulfaniiliamidi, sulfadiatsiini, sulfametisatsoli, sulfapyridiini, sulfatioatsoli, sulfameratsiini, sulfametatsiini, sulfisoksatsoli, sulformetoksiini, 2-(p-aminobentseenisulfoniamidi-3-metoksiipyridiini (Kelfizina), mafediini, 5-sulfaniiliamidi-2,4-dimetyyliipyrimidiini, 4-(N¹-asetyyli-sulfaniiliamidi)-5,6-dimetoksiipyrimidiini, 3-sulfaniiliamidi-4,5-dimetyyli-isoksatsoli, 4-sulfaniiliamidi-5-metoksi-6-dekyylioksiipyrimidiini-sulfamonometoksiini, 4-p-(8-hydroksikinolyyli-4-atso)-fenyyli-sulfaniiliamidi-5,6-dimetoksi-pyrimidiini, sulfadimetoksiini, sulfadimidiini, sulfametoksatsoli, sulfamoksoli, sulfadoksiini, sulfaguanidiini, sulfatiodimetoksiini, sulfakinoksaliini ja p-(2-metyyli-8-hydroksikinolinyyli-5-atso)fenyyli-sulfaniiliamidi-5,6-dimetoksiipyrimidiini.

Edullisimpia koostumuksia ovat kuitenkin ne, jotka sisältävät sulfadiatsiinia, sulfametoksatsolia, sulfadoksiinia, sulfamoksolia tai sulfadimidiiniä. Kaavan (II) mukaisen yhdisteen suhde sulfoniamidiin on normaalisti 3:1

- 1:10, esimerkiksi 1:1 - 1:5. Eräs erityisen edullinen koostumus sisältää kaavan (II) mukaista yhdistettä ja sulfoniamidia suhteessa 1:2 - 1:5, edullisesti yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan kanssa.

5 Tabletit tai muut erillisinä yksikköinä olevat antomuodot voivat sopivasti sisältää kaavan (II) mukaista yhdistettä määrän, joka on tehokas kerta-annoksena tai sen monikertana, esimerkiksi ihmisille käytettäväksi yksiköitä, jotka sisältävät 2,5 - 200 mg, tavallisesti n. 30-
10 100 mg, ja eläinlääkintäkäyttöön yksiköitä, jotka sisältävät 30 - 500 mg.

Farmaseuttisia koostumuksia voidaan valmistaa sekoittamalla kaavan (II) mukainen yhdiste farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan kanssa. Muita vaikuttavia aineosia,
15 kuten sulfoniamidia tai tavanomaisia farmaseuttisia apuaineita voidaan tarpeen mukaan sekoittaa mukaan.

Tämän keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet ovat käyttökelpoisia mikrobi-infektioiden hoitoon ja erityisesti gram-negatiivisten aerobisten, gram-positiivisten
20 aerobisten ja anaerobisten bakteeri-infektioiden hoitoon nisäkkäillä. Ne ovat erityisen käyttökelpoisia hoidettaessa Staphylococcus-infektioita, esimerkiksi nisätulehdusta karjassa, Neisseria-infektioita ihmisillä, esimerkiksi N. gonorrheaa, aknea ihmisillä ja anaerobisia infektioita.
25 Useimmilla yhdisteillä on myös erinomainen yleinen bakteerien vastainen aktiivisuustaso.

Kuten edellä on esitetty, ovat kaavan (II) mukaiset yhdisteet yleensä tehokkaita bakteeri-infektioiden hoidossa antamalla niitä peräsuolen kautta, ruoansulatuskanavan
30 ulkopuolisesti, ulkonaisesti tai suun kautta. Kaavan (II) mukaisia yhdisteitä annetaan tavallisesti annoksena 0,1 mg/kg - 30 mg/kg päivässä ja edullisesti 1 mg/kg - 10 mg/kg. Annosalue täysikasvuaisille ihmisille on yleensä 25 - 300 mg/kg ja edullisesti 100 - 200 mg/päivä.

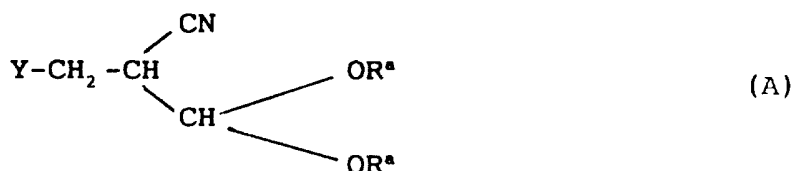
Annosalue kaavan (II) mukaisten yhdisteiden antamiselle utareen sisäisesti on yleensä 100 - 500 mg, edullisesti 200 - 400 mg utareen neljänneestä kohti ehtyneille lehmille. Lypsävät lehmät saavat normaalisti 4 - 6 lääkitystä kaavan (II) mukaista yhdistettä sisältävää koostumuksta annoksena, joka annetaan sopivasti lypsyaikana (ts. kahdesti päivässä) jokaiseen halutuista utareen neljänneksistä. Ehtyneet lehmät saavat normaalisti vain yhden lääkityksen, jolloin yksi annos annetaan jokaiseen utareen neljännekseen.

Kaavan (II) mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan valmistaa menetelmin, joita tunnetaan yhdisteiden, joilla on analoginen rakenne synteesiä varten.

Siten tämän keksinnön mukaisesti edellä määritellyjä kaavan (II) mukaisia yhdisteitä valmistetaan siten, että

a) i) saatetaan guanidiinisuoletta reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (A) tai (B)

20



25

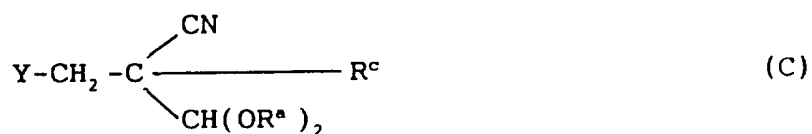
30



joissa Y tarkoittaa samaa kuin edellä, R^a on C_{1-4} -alkyyli
 ja R^b on nukleofiilinen poistuva ryhmä, kuten C_{1-4} -alkok-
 siryhmä, esimerkiksi metoksi, etoksi tai metoksietoksi,
 tai amino, C_{1-4} -alkyyliamino, bentsyyliamino, di- C_{1-4} -alk-
 5 yyliamino, naftyyliamino, mahdollisesti substituoitu ani-
 lino, morfolino, piperidino tai N-metyylipiperatsino, ja
 edullisimmin R^b on anilinoryhmä; tai

ii) saatetaan yhdiste, jolla on kaava (C)

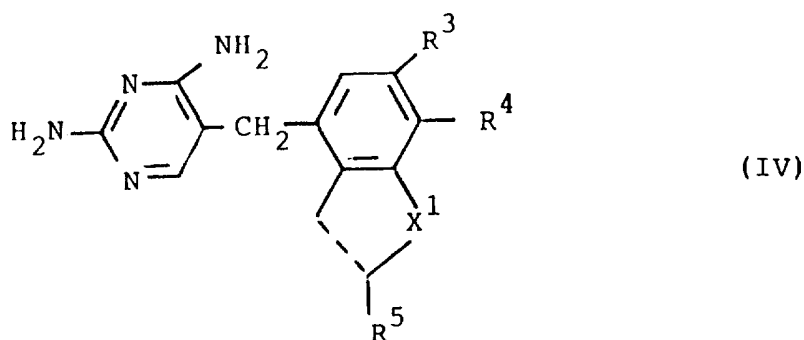
10



jossa Y ja R^a tarkoittavat samaa kuin edellä ja R^c on alk-
 15 oksikarbonyyli- tai aldehydiryhmä, reagoimaan kalium- tai
 natriumhydroksidin kanssa C_{1-4} -alkanolissa, minkä jälkeen
 lisätään guanidiinia; tai

b) kun halutaan valmistaa yhdiste, jolla on kaava
 (IV)

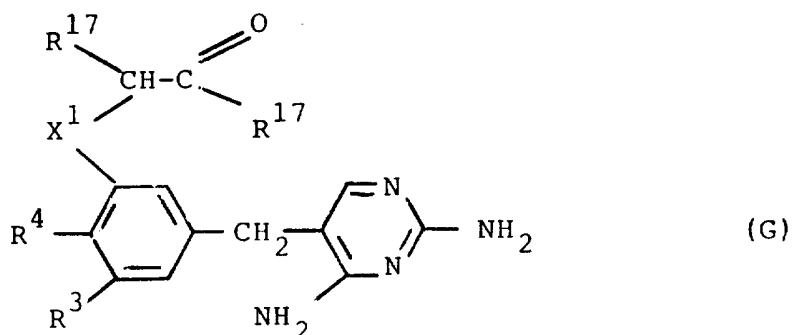
20



25

30 tai sen suola, N-oksidi tai asyylijohdannainen, jossa kaa-
 vassa X^1 on happi, rikki tai ryhmä NR^1 tai $S(O)_n$, kuten
 edellä määriteltiin, katkoviiva merkitsee yksinkertaista
 sidosta tai kaksoissidosta, ja R^3 on vety tai kaavan (II)
 yhteydessä määritelty ryhmän Y substituentti, R^4 on kaavan
 (II) yhteydessä määritelty ryhmän Y substituentti ja R^5 on
 35 vety tai C_{1-4} -alkyyli, syklisoidaan yhdiste, jolla on kaa-
 va (G)

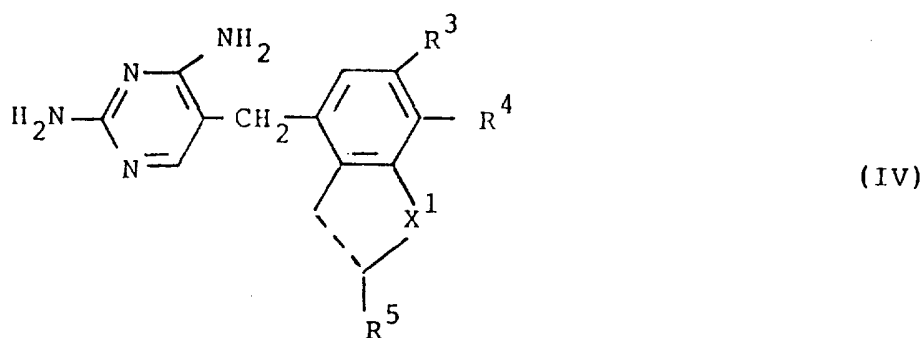
5



10 jossa X^1 , R^3 ja R^4 tarkoittavat samaa kuin edellä ja ryhmät R^{17} ovat samat tai erilaiset ja ovat kumpikin vety tai C_{1-4} -alkyyli; tai

c) i) kun halutaan valmistaa yhdiste, jolla on kaava (IV)

15



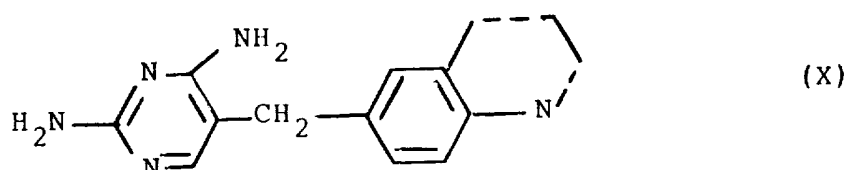
20

25 tai sen suola, N-oksidi tai asyylijohdannainen, jossa kaavassa X^1 on happi, rikki tai ryhmä NR^1 tai $S(O)_n$, kuten edellä määriteltiin, katkoviiva merkitsee yksinkertaista sidosta tai kaksoissidosta ja R^3 ja R^5 ovat samat tai erilaiset ja kumpikin on vety tai kaavan (II) yhteydessä määriteltä ryhmän Y substituentti ja R^4 on vety, hydroksi, alkoksi, amino tai substituoitu amino, tai

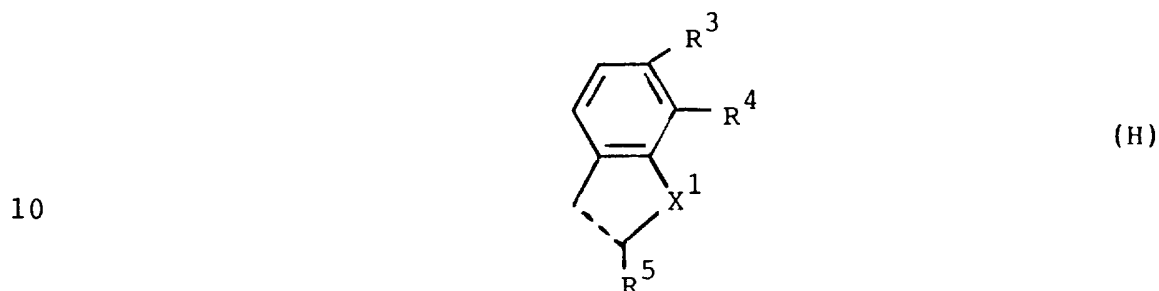
30

ii) kun halutaan valmistaa yhdiste, jolla on kaava (X)

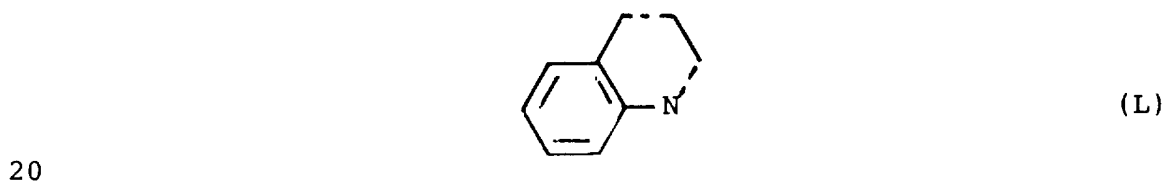
35



5 tai sen suola, N-oksidi tai asyylijohtannainen, jossa kaavassa vähintään toinen katkoviivoista merkitsee yksinkertaista sidosta ja, kun katkoviiva tyypeen merkitsee yksinkertaista sidosta, tyypeen on liittynyt vety tai alkyyli-



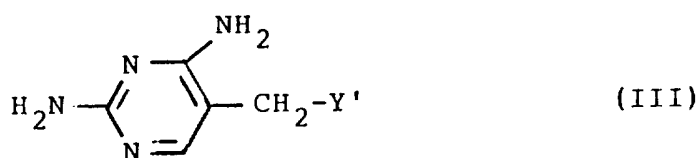
15 jossa R³, R⁴, R⁵, X¹ ja katkoviiva merkitsevät kuten edellä kaavan (IV) yhteydessä määriteltiin, tai yhdiste, jolla on kaava (L)



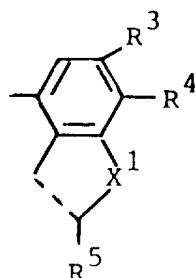
25 jossa ainakin toinen katkoviivoista merkitsee yksinkertaista sidosta ja kun katkoviiva tyypeen merkitsee yksinkertaista sidosta, tyypeen on liittynyt vety tai alkyyli-

ryhmä, reagoimaan 2,4-diamino-5-hydroksimetyylypyrimidiini-

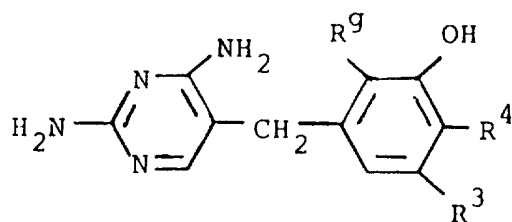
30 nin tai sen eetterin kanssa; tai
d) kun halutaan valmistaa yhdiste, jolla on kaava (III)



jossa Y' on ryhmä



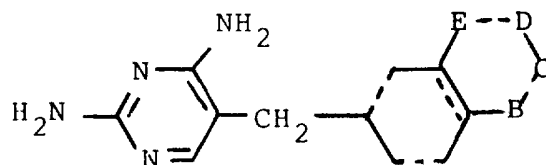
jossa X¹ on happi, R³ ja R⁴ ovat samat tai erilaiset ja ovat kumpikin vety, halogeeni, hydroksi, merkaptotai C₁₋₄-alkyyli- tai C₁₋₄-alkoksiryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, hydroksilla tai C₁₋₂-alkoksilla, ja R⁵ on C₁₋₄-alkyyli, syklisoidaan yhdiste, jolla on kaava (K)



(K)

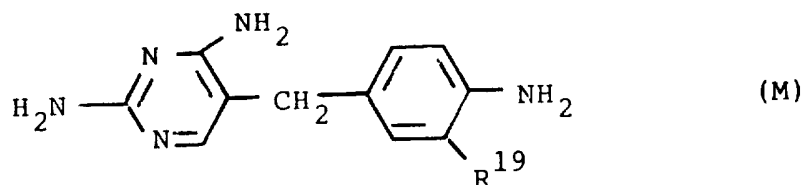
jossa R⁹ on CH₂CH=CHR^h, jossa R^h on vety tai C₁₋₃-alkyyli, syklisoimiskatalyytti, kuten pyridiniumkloridin, bromivetyhappoetikkahapposeoksen, rikkihappokloorivetyhapposeoksen tai kaliumbisulfaatin läsnäollessa; tai

e) kun halutaan valmistaa yhdiste, jolla on kaava (IX)



(IX)

jossa typpi-atomi on asemassa B ja katkoviivat edustavat kaksoissidoksia, kondensoidaan/syklisoidaan yhdiste, jolla on kaava (M)



5

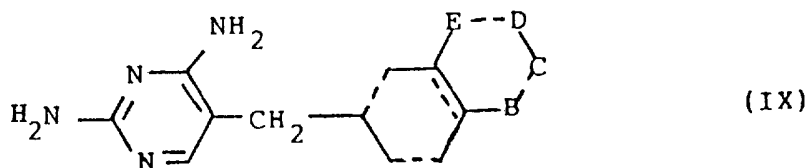
jossa R^{19} on halogeeni, C_{1-4} -alkyyli, C_{1-4} -alkoksi tai C_{1-4} -alkyyliitio, yhdisteen kanssa, jolla on kaava (N)

10



jossa ryhmät R^{20} ovat samoja tai erilaisia ja ovat kumpi-
kin vety tai C_{1-4} -alkyyli, happamissa olosuhteissa, kuten
15 laimeassa etanolipitoisessa kloorivetyhapossa; tai
f) kun halutaan valmistaa yhdiste, jolla on kaava
(IX)

20

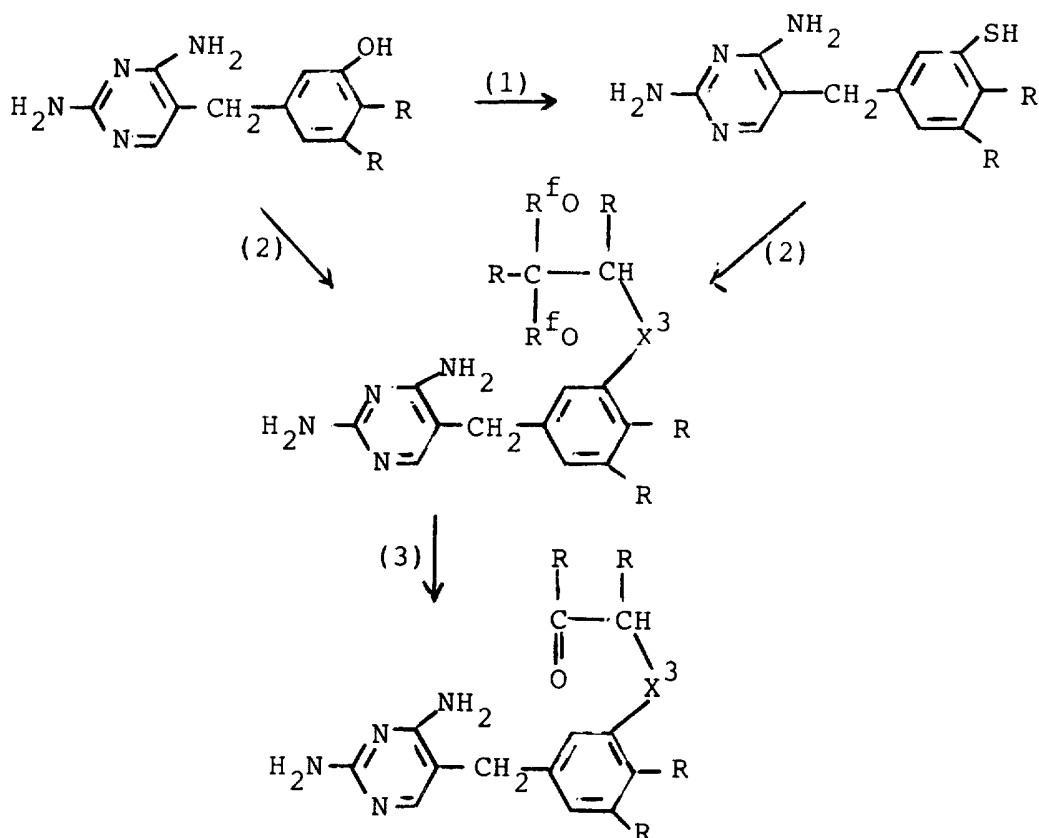


jossa typpi atomi on asemassa B, C, D tai E ja kaikki kat-
25 koviivat edustavat kaksoissidoksia, hapetetaan yhdiste,
jolla on kaava (IX), jossa kaikki katkoviivat eivät edusta
kaksoissidoksia, sopivissa dehydrausolosuhteissa, kuten
korotetuissa lämpötiloissa dehydrauskatalyytin, kuten pla-
tinaoksidin läsnäollessa, ja haluttaessa muutetaan saatu
30 kaavan (II) mukainen yhdiste toiseksi kaavan (II) mukai-
seksi yhdisteeksi hydraamalla yksi tai useampia kaksois-
sidoksia, liittämällä nitrosubstituentti ryhmään Y ja/tai
pelkistämällä nitroryhmä aminoryhmäksi.

Guanidiinisuolan reaktio kaavan (A) tai (B) mukaisen yhdisteen kanssa tapahtuu olosuhteissa, jotka ovat analogiset GB-patenttijulkaisuissa 1 133 766 ja vastaavasti 1 261 455 selostetuille menetelmille rakenteellisesti samansukuisten bentsyylipyrimidiinien valmistamiseksi. Reaktio saatetaan sopivasti tapahtumaan C_{1-4} -alkanolissa, esimerkiksi metanolissa tai etanolissa. Kaavan (A) tai (B) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa alalla tunnetuin menetelmin. On edullista välttää aproottisten liuottimien käyttöä kaavan (A) mukaisten yhdisteiden valmistuksessa, kun X^1 on happi.

Kaavan (C) mukaisen yhdisteen reaktio guanidiinin kanssa ja kaavan (C) mukaisten yhdisteiden valmistaminen toteutetaan menetelmillä, jotka ovat analogisia BE-patenttijulkaisussa 855 505 selotetuille menetelmille.

Yhdisteitä, joilla on kaava (G), jossa X^1 on rikki tai happi, voidaan valmistaa seuraavan reaktiokaavion mukaisesti:



jossa X^3 on happi tai rikki ja R^f on C_{1-4} -alkyyli, ja
(1) on reaktio yhdisteen kanssa, jolla on kaava



(2) on reaktio yhdisteen kanssa, jolla on kaava



(3) on reaktio hapon kanssa.

Kaavan (G) mukaisen yhdisteen syklistointi tapahtuu tavanomaisissa olosuhteissa, esimerkiksi olosuhteissa, jotka on kuvattu seuraavissa julkaisuissa:

The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Wiley-Interscience, John Wiley and Sons, Inc., N. Y.;

Heterocyclic Compounds, osa 2, R. C. Elderfield, toim. John Wiley and Sons, Inc., N. Y. (1951), alkaen sivuilta 11 ja 146;

Advances in heterocyclic Chemistry, osa 1, A. R. Katritsky ja A. J. Boulton, toim. Academic Press N. Y. (1970), alkaen s. 27, ja

osa 18, A. R. Katritsky ja A. J. Boulton, toim. Academic Press N. Y. (1975), alkaen s. 362.

Kaavan (G) mukaisen yhdisteen valmistus vastaavasta asetaalista ja sen muuttaminen vastaavaksi kaavan (IV) mukaiseksi yhdisteeksi tapahtuu sopivasti in situ.

Kaavan (H) mukaisen yhdisteen reaktio 2,4-diamino-5-hydroksimetyylipyrimidiinin kanssa saatetaan normaalisti tapahtumaan reaktio-olosuhteissa, jotka on kuvattu analogisille reaktioille GB-patenttjulkaisussa 1 413 471. Sitten reaktio saatetaan sopivasti tapahtumaan polaarissa liuottimessa, joka pystyy liuottamaan molemmat reagoivat aineet kohtuullisessa lämpötilassa, esimerkiksi välillä

50 - 150°C. Reaktio saatetaan edullisesti tapahtumaan vahvan happokatalyytin, kuten kloorivetyhapon, etikkahapon, metaanisulfonihapon tai p-tolueenisulfonihapon läsnäollessa.

5 Tapauksessa, jolloin 4-asemassa on alkoksiryhmä, saattaa olla tarpeen erottaa haluttu kaavan (IV) mukainen yhdiste muista reaktioseoksessa läsnäolevista aineista tavanomaisin menetelmin, esimerkiksi kromatografialla tai kiteyttämällä.

10 Alaan perehtyneille on selvää, että kun tiettyjä rengassubstituentteja on läsnä kaavan (II) mukaisissa lopputuotteissa tai kun läsnä on tyydyttämätön rengassysteemi, on parasta olla käyttämättä määrättyjä valmistusmenetelmiä, koska näiden edellyttämät reaktio-olosuhteet
15 saattaisivat muuttaa lopputuotetta esimerkiksi hydrogenolyysin tai kaksoissidokseen tapahtuvan addition vaikutuksesta.

Tietyt kaavan (II) mukaiset yhdisteet, samalla kun niillä itsellään on jonkin verran bakteerien vastaista aktiivisuutta, ovat hyödyllisiä myös välituotteina valmistettaessa muita kaavan (II) mukaisia yhdisteitä, joilla
20 on kiinnostava bakteerien vastainen vaikutus.

Seuraavat esimerkit valaisevat tämän keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden valmistusta ja niiden
25 farmakologisia ominaisuuksia.

Esimerkki 1

2,4-diamino-5-(1,2,3,4-tetrahydro-6-kinolyyylimetyyli)pyrimidiini-dihydrokloridi

30 Seosta, jossa oli 1,2,3,4-terahydrokinoliinia (2,66 g, 0,02 mol), 2,4-diamino-5-hydroksimetyyli-pyrimidiiniä (2,80 g, 0,02 mol), jääetikkaa (35 ml) ja väkevää kloorivetyhappoa (3,45 ml), keitettiin palautusjäähdyttäen 3,5 tuntia. Liuos erotettiin suodattamalla pienestä sakasta ja liuotin poistettiin. Jäännös liuotettiin veteen ja
35 tiin emäksiseksi ammoniumhydroksidilla, minkä seurauksena

saostui kumimainen sakka. Tätä uutettiin metyleenikloridi/metanolilla (3:1) useita kertoja. Uute haihdutettiin, jolloin jäi jäännös (3,45 g), joka liuotettiin metyleenikloridi/metanoli-seokseen (9:1) ja vietiin lyhyen pihappogeelipylvään läpi. Eristettiin 2,4-diamino-5-(1,2,3,4-tetrahydro-6-kinolyyylimetyyli)pyrimidiini (2,85 g), joka muutettiin dihydrokloridiksi etanoli-HCl:llä, sp. 284-287° C.

Analyysi $C_{14}H_{17}N_5 \cdot 2HCl$:lle

10 Laskettu: C 51,23 H 5,83 N 21,34 Cl 21,60

Saatu: C 51,22 H 5,86 N 21,32 Cl 21,54.

Esimerkki 2

2,4-diamino-5-(1,2,3,4-tetrahydro-8-metoksi-6-kinolyyylimetyyli)pyrimidiini

15 8-metoksi-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia [J. L. Neumeyer ja J. G. Cannon, J. Pharm. Sci. 51 (1962), s. 804] (2,88 g) käsiteltiin esimerkin 1 menetelmällä 2,4-diamino-5-hydroksimetyylipyrimidiinillä. Tuote kiteytyi reaktioseoksesta vaalean kellan harmaana kiinteänä aineena, joka
20 pestiin vedellä ja käsiteltiin ammoniakilla, mitä seurasi uudelleenkiteyttäminen absoluuttisesta etanolista (5,0 g). Vähäinen epäpuhtaus poistettiin pihappogeelipylväällä, joka eluoitiin metyleenikloridi/metanolilla (19:1), haihdutettiin kuiviin ja kiteytettiin uudelleen vielä kerran
25 absoluuttisesta etanolista; sp. 201 - 203° C.

Analyysi $C_{15}H_{19}N_5O$:lle

Laskettu: C 63,14 H 6,71 N 24,54

Saatu: C 63,23 H 6,75 N 24,47

Esimerkki 3

30 2,4-diamino-5-(1,2,3,4-tetrahydro-8-(2-metoksietoksi)-6-kinolyyylimetyyli)pyrimidiini

A. 8-metoksietoksikinoliini

8-hydroksikinoliiniin (9,47 g, 0,065 mol) dimetyylisulfoksidissa (50 ml) lisättiin 2-metoksietyylibromidia
35 (8,96 g, 0,065 mol). Seosta sekoitettiin huoneen lämpöti-

- lassa 2 tuntia ja se muuttui tummanpunaiseksi. Liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös liuotettiin veteen. Vesi-pitoista liuosta uutettiin useita kertoja etyyliasetaatilla ja etyyliasetaattiliuos pestiin sitten hyvin vedellä,
- 5 kuivattiin ja liuotin poistettiin; jäännösöljy painoi 7,45 g. Tämä puhdistettiin piihappogeelipylväässä, eluoitiin heptaani/etyyliasetaatilla käyttäen kasvavia annoksia jälkimmäistä. Eristettiin 8-metoksietoksikinoliini (7,11 g) vaaleansinisenä öljynä.
- 10 NMR (CDCl_3) δ = 3,51 (s, 3, OMe), 4,01 (tr, 2, CH_2), 4,48 (tr, 2, CH_2), 7,20 (m, 1, β -pyridiini-H), 7,47 (m, 3, Ar), 8,15 (dd, 1, γ -pyridiini-H), 9,98 (d, 1, α -pyridiini-H).
Analyysi $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$:lle
Laskettu: C 70,92 H 6,45 N 6,89
- 15 Saatu: C 70,80 H 6,49 N 6,90

B. 1,2,3,4-tetrahydro-8-metoksietoksikinoliini

- 8-metoksietoksikinoliinia (6,48 g, 31,9 mol) liuotettiin metanoliin (50 ml) ja pelkistettiin Parr-hydrauslaitteella käyttäen PtO_2 -katalyyttiä. Katalyytti poistettiin ja liuos haihdutettiin. Jäljelle jäänyt tummanruskea öljy puhdistettiin lyhyellä piihappogeelipylväällä käyttäen heptaani/etyyliasetaattia (4:1) eluointiin.
- 20 Eristetyllä öljyllä (1,2,3,4-tetrahydro-8-metoksietoksikinoliini) oli seuraava NMR-spektri: (CDCl_3) δ =

- 25 1,93 (kvintetti, 2, CH_2 (β -H)), 2,76 (tr, 2, CH_2), 3,32 (tr, 2, CH_2), 3,43 (s, 3, OMe), 3,72 (tr, 2, OCH_2), 4,11 (tr, 2, CH_2O), 4,31 (br, 1, NH), 6,57 (s + sh, 3, Ar-3H).
Analyysi $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$:lle
Laskettu: C 69,54 H 8,27 N 6,76
- 30 Saatu: C 69,42 H 8,26 N 6,70

C. 2,4-diamino-5-(1,2,3,4-tetrahydro-8-(2-metoksietoksi)-6-kinolyyylimetyyli)pyrimidiini

- Käytettiin esimerkin 1 menettelyä saattamaan 1,2,3,4-tetrahydro-8-metoksietoksikinoliini (3,11 g) reagoimaan 2,4-diamino-5-hydroksimetyylipyrimidiinin kanssa
- 35

ja 2,4-diamino-5-(1,2,3,4-tetrahydro-8-(2-metoksietoksi)-6-kinolyylimetyyli)pyrimidiini eristettiin ja puhdistettiin kuten mainitussa esimerkissä. Vapaa emäs kiteytettiin uudelleen absoluuttisesta etanolista; sp. 149 - 151°C.

- 5 NMR ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) δ = 1,76 (m, 2, CH_2), 2,61 (tr, 2, CH_2), 3,22 (m, 2, CH_2), 2,31 (s, 3, OMe), 3,39 (s, 2, silta- CH_2), 3,65 (m, 2, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3,97 (m, 2, OCH_2CH_2), 4,60 (br, s, 1, NH), 5,60 ja 5,90 (s br s, 4, $(\text{NH}_2)_2$), 6,36 (d, 1, J = 1 - 2, Ar), 6,53 (d, 1, J = 1 - 2, Ar), 7,45 (s, 1, pyrimidiini-6-H).

10 Analyysi $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$:lle

Laskettu: C 61,99 H 7,04 N 21,26

Saatu: C 61,82 H 7,06 N 21,25

Esimerkki 4

- 15 2,4-diamino-5-(1,2,3,4-tetrahydro-4-metyyli-6-kinolyylimetyyli)pyrimidiini-dihydrokloridi

A. 4-metyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

- Lepidiinin (7,16 g) liuos metanolissa (50 ml) pelkistettiin Parr-hydrauslaitteessa yhteensä 1,25 g:n kanssa PtO₂-katalyyttiä lisättynä kolmena erillisenä annoksena. Pelkistyminen oli hyvin hidas. 36 tunnin kuluttua katalyytti poistettiin ja liuos haihdutettiin; jäljelle jäänyt öljy osoittautui olevan seos, joka vielä sisälsi huomattavasti lepidiiniä. Tämä erotettiin piihappogeelipylväässä käyttäen heksaani/etyyliasettaattia (10:1) eluointiin. Eristettiin 0,91 g:n annos, joka oli 4-metyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia.

- 30 NMR (CDCl_3) δ = 1,26 (d, 3, CHMe), 1,5 - 2,2 (m, 2, CH_2), 2,89 (septetti, 1, CHMe), 3,26 (tr, 2, NCH_2), 3,78 (br s, 1, NH), 6,37 - 7,2 (m, 4, ArH_4).

MS: 147 (M^+).

Analyysi $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}$:lle:

Laskettu: C 81,58 H 8,90 N 9,51

Saatu: C 81,54 H 8,93 N 9,47

B. 2,4-diamino-5-(1,2,3,4-tetrahydro-4-metyyli-6-kino-
lyylimetyyli)pyrimidiini-dihydrokloridi

4-metyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (0,74 g, 0,005 mol) käsiteltiin 2,4-diamino-5-hydroksimetyyllipyr-
5 imidiinillä esimerkissä 1 kuvatulla tavalla ja puhdistet-
tiin samalla tavalla, mitä seurasi muuttaminen dihydro-
kloridisuolaksi absoluuttinen etanoli/HCl-seoksessa. Di-
hydrokloridi (0,54 g) sulii 280 - 282°C:ssa.

10 NMR ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) δ = 1,26 (d, 3, CHMe, J = 7 Hz), 1,70 (m, 2, CH_2), 2,90 (m, 1, CHMe), 3,30 (tr, 2, NCH_2), 3,69 (s, 2, silta- CH_2), n. 4,0 (v br s, 2, NH_2^+), 7,13 (s, 2, Ar), 7,33 (s, 1, Ar, J = 1 - 2), 7,54 (s, 1, pyrimidiini-6-H), 7,61 (bs, sw, 2, NH_2), 7,77 ja 8,25 (2 br s, NH, NH), n. 12,0 (v br, NH^+).

15 Analyysi $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5 \cdot 2\text{HCl}$:lle

Laskettu: C 52,64 H 6,18 N 20,46 Cl 20,72

Saatu: C 52,52 H 6,24 N 20,36 Cl 20,60

Esimerkki 5

2,4-diamino-5-(2-naftyyylimetyyli)pyrimidiini

20 A. 2-(2-naftyyylimetyyli)-3-anilinoakryylinitriili

Seokseen, jossa oli 2-naftaldehydiä (4,69 g, 30 mmol) ja β -aniliinipropionitriiliä (4,82 g, 33 mmol) dime-
tyylisulfoksidissa (35 ml), lisättiin kalium-tert.-butok-
sidia (3,70 g, 33 mmol). Liuos muuttui välittömästi tum-
25 manpunaiseksi. Sitä kuumennettiin 100°C:ssa 30 minuuttia,
jäähdytettiin ja laimennettiin metanolilla (15 ml) ja ve-
dellä (25 ml). Muodostui runsas keltainen sakka, joka
jäähdytettiin ja eristettiin. Tämä sakka, 2-(2-naftyylime-
30 tyyli)-3-anilinoakryylinitriili, pestiin laimealla metano-
lilla ja heksaanilla; saanto 7,65 g. Annos tästä kiteytet-
tiin uudelleen absoluuttisesta etanolista; sp. 148-
153°C.

Analyysi $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2$:lle

Laskettu: C 84,48 H 5,67 N 9,85

35 Saatu: C 84,38 H 5,69 N 9,82

B. 2,4-diamino-5-(2-naftyyylimetyyli)pyrimidiini

2-(2-naftyyylimetyyli)-3-anilinoakryylnitriiliä
(6,65 g, 23,4 mmol) liuotettiin absoluuttiseen etanoliin
(225 ml) ja kuumennettiin refluksointilämpötilaan. Nat-
5 riummetylaatin (4,27 g, 79 mmol) liuos etanolissa (75 ml)
sekoitettiin guanidiinihydrokloridin (6,87 g, 72 mmol)
kanssa, suodatettiin eroon suolasta ja lisättiin 2-(2-naf-
tyylimetyyli)-3-aniliiniakryylnitriililiuokseen. Seosta
keitettiin sitten palautusjäähdyttäen 8 tuntia ja annet-
10 tiin seistä huoneen lämpötilassa yli yön. Muodostui kel-
tainen sakka, joka eristettiin (2,66 g). Vielä saatiin
1,33 g haihduttamalla emäsluos. Yhdistetyt jakeet kitey-
tettiin uudelleen absoluuttisesta etanolista, jolloin saa-
tiin kermanvärinen 2,4-diamino-5-(2-naftyyylimetyyli)pyr-
15 imidiini (3,0 g); sp. 231 - 233°C.

Analyysi $C_{15}H_{14}N_4$:lle

Laskettu: C 71,98 H 5,64 N 22,38

Saatu: C 71,93 H 5,68 N 22,35

Esimerkki 6

20 2,4-diamino-5-(1,2,3,4-tetrahydro-8-metoksi-4-me-
tyyli-6-kinolyylimetyyli)pyrimidiini

A. 2-kloori-8-metoksi-4-metyylikinoliini

8-metoksi-4-metyyli-2-kinolonia [R. M. Forbis ja
R. L. Rinehart, Jr., J. Am. Chem. Soc. 95 (1973), s. 5002]
25 (3,93 g) käsiteltiin 6 ml:lla fosforioksikloridia
120°C:ssa 2 tuntia, neutraloitiin 15 ml:lla väkevää ammo-
niumhydroksidiä 100 ml:ssa jäitä pH-arvoon 9 ja uutettiin
2 x 100 ml:lla etyyliasetaattia; saatiin 4,24 g tuotetta,
joka puhdistettiin piihappogeelipylväässä, jolloin eluoi-
30 tiin heptaani/etyyliasetaatilla (3:1) ja saatiin 4,2 g
(97 %) 2-kloori-8-metoksi-4-metyylikinoliinia (A); sp. 106
- 108°C.

NMR ($CDCl_3$) δ = 2,66 (s, 3, Me), 4,05 (s, 3, OMe), 7,02
(m, 4, ArH_3 , pyr- β -H).

Analyysi $C_{11}H_{10}ClNO$:lle

Laskettu: C 63,62 H 4,85 N 6,75

Saatu: C 63,59 H 4,89 N 6,72

B. 8-metoksi-4-metyylikinoliini

- 5 Tuotetta A (1,85 g) liuotettiin 50 ml:aan absoluuttista etanolia ja kloori poistettiin Parr-hydrauslaitteella käyttäen 5-%:ista Pd/C-katalyyttiä. Katalyytin poistamisen jälkeen liuotin haihdutettiin ja jäännös neutraloitiin 50 ml:lla 0,5 M natriumkarbonaattia ja uutettiin 2 x 10 50 ml:lla metyleenikloridia. Uute kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 1,35 g (88 %) tuotetta (B); sp. 68 - 72°C.
- NMR ($CDCl_3$) δ = 2,52 (s, 3, Me), 4,03 (s, 3, OMe), 6,9-7,05 (m, 1, Ar), 7,18 (d, 1, pyr- β -H, J = 4,5Hz).

15 Analyysi $C_{11}H_{11}NO$:lle

Laskettu: C 76,28 H 6,40 N 8,09

Saatu: C 76,00 H 6,73 N 7,74.

C. 1,2,3,4-tetrahydro-8-metoksi-4-metyylikinoliini

- 20 Tuotetta B (1,25 g) pelkistettiin 40 ml:ssa absoluuttista etanolia käyttäen 4 ekvivalenttia natriumsyaniidihydridiä sekä 4 ekvivalenttia väkevää kloorivetyhappoa. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunti, kuumennettiin 60°C:ssa 2 tuntia ja sekoitettiin sitten huoneen lämpötilassa yön yli. Reaktioseos tehtiin 25 emäksiseksi ammoniakilla, laimennettiin 50 ml:lla vettä ja uutettiin 3 x 75 ml:lla metyleenikloridia, minkä jälkeen uutteet kuivattiin ja liuotin poistettiin. Jäljelle jäänyt oranssin värinen öljy (1,26 g) puhdistettiin pihappogeelipylväässä käyttäen 2 % etyyliasetaattia sisältävää heptaania, mikä antoi vaaleankeltaisen öljyn, 0,95 g 30 (74 %) tuotetta (C).
- NMR ($CDCl_3$) δ = 1,25 (d, 3, Me, J = 7Hz), 1,6 - 2,3 (m, 2, C^3H_2), 2,6 - 3,2 (m, 1, C^4H), 3,27 (tr, 2, C^2H_2 , J = 5,5Hz), 3,74 (s, 3, OMe), 4,07 (br, 1, NH), 6,53 (m, 3, 35 Ar $5H_3$).

Analyysi $C_{11}H_{15}NO$:lle

Laskettu: C 74,54 H 8,53 N 7,90

Saatu: C 74,57 H 8,57 N 7,81

5 D. 2,4-diamino-5-(1,2,3,4-tetrahydro-8-metoksi-4-metyyli-6-kinolyyylimetyyli)pyrimidiini

Käytettiin esimerkin 1 menettelyä saattamaan tuote C (0,86 g) reagoimaan 2,4-diamino-5-hydroksimetyylipyrimidiinin kanssa etikkahapossa, jossa oli 2 ekvivalenttia kloorivetyhappoa. Reaktioseosta keitettiin palautusjäähdyttään 3,5 tuntia, liuotin poistettiin ja jäännös liuotettiin veteen ja tehtiin emäksiseksi ammoniakilla, mitä seurasi uuttaminen metyleenikloridilla. Uute puhdistettiin piihappogeelipylväässä, joka eluoitiin metyleenikloridi/-metnaolilla (19:1) ja saatiin 1,20 g (93 %) otsikkoyhdistettä. Osa tästä muutettiin dihydrokloridisuolaksi etanoli-kloorivetyhapolla; sp. 221 - 223°C.

15 Analyysi $C_{16}H_{21}N_5O \cdot 2HCl \cdot H_2O$:lle
Laskettu: C 49,24 H 6,46 N 17,94
Saatu: C 49,34 H 6,48 N 17,92.

20 Esimerkki 7

2,4-diamino-5-(8-metoksi-6-kinolyyylimetyyli)pyrimidiini

Tuote esimerkistä 2 hapetettiin käyttäen 20-%:ista palladium/hiiltä 50 ml:ssa kumeenia kuumentamalla 150°C:ssa 21 tuntia. Sen jälkeen kun katalyytti oli poistettu ja liuotin haihdutettu, jäännös puhdistettiin piihappogeelipylväässä, joka eluoitiin metyleenikloridi/metanolilla (19:1). Tällöin saatiin 0,51 g (35 %) otsikkoyhdistettä, joka sulii 285 - 287°C:ssa uudelleenkiteytettynä β -metoksietanolista.

30 Analyysi $C_{15}H_{15}N_5O$:lle
Laskettu: C 64,04 H 5,37 N 24,89
Saatu: C 63,88 H 5,37 N 24,84.

Esimerkki 8

2,4-diamino-5-[8-(2-metoksietoksi)-6-kinolyyylimetyyli]pyrimidiini

5 Tuote esimerkistä 3 hapetettiin esimerkissä 7 kuvattulla tavalla ja puhdistettiin samalla tavalla. Uudelleen kiteyttämisen jälkeen β -metoksietanolista saatiin 0,18 g (20 %) otsikkoyhdistettä, joka sulii 253 - 255°C:ssa.

Analyysi $C_{17}H_{19}N_5O_2$:lle

Laskettu: C 62,76 H 5,89 N 21,52

10 Saatu: C 62,58 H 5,92 N 21,45.

Esimerkki 9

2,4-diamino-5-(8-metoksi-4-metyyli-6-kinolyyylimetyyli)pyrimidiini

15 Tuote esimerkistä 6 hapetettiin esimerkissä 7 kuvattulla tavalla. Tuote kiteytettiin uudelleen β -metoksietanolista, jolloin saatiin 0,11 g (17 %) otsikkoyhdistettä, joka sulii 287 - 290°C:ssa.

Analyysi $C_{16}H_{17}N_5O$:lle

Laskettu: C 65,07 H 5,80 N 23,71

20 Saatu: C 65,01 H 5,83 N 23,69.

Esimerkki 10

2,4-diamino-5-(4-metyyli-6-kinolyyylimetyyli)pyrimidiini

25 Esimerkin 4 tuote hapetettiin esimerkissä 7 kuvattulla tavalla ja puhdistettiin samalla tavalla. Uudelleen kiteyttämisen jälkeen β -metoksietanolista saatiin 1,44 g (55 %) otsikkoyhdistettä, joka sulii 265 - 268°C:ssa.

30 NMR (Me_2SO-d_6) δ = 2,64 (s, 3, Me), 3,83 (s, 2, CH_2), 5,70 (br s, 2, NH_2), 6,16 (br s, 2, NH_2), 7,33 (s, 1, pyr- β -H, J = 4,5Hz), 7,56 (dd, 1, ArH^7 , J = 2,8Hz), 7,59 (s, 1, pyrimidiini- H^6), 7,92 (d, 1 ArH^8 , J = 8,8Hz), 7,98 (d, 1, ArH^5 , J = 1,6Hz), 8,68 (d, 1, pyridiini- α -H, J = 4,4Hz).

Analyysi $C_{15}H_{15}N_5$:lle

Laskettu: C 67,91 H 5,70 N 26,40

35 Saatu: C 67,82 H 5,74 N 26,35.

Esimerkki 112,4-diamino-5-(4-metyyli-8-nitro-6-kinolyyylimetyyli)pyrimidiini

Esimerkin 10 tuotetta (0,53 g, 2 mmol) liuotettiin
 5 7 ml:aa väkevää rikkihappoa ja jäähdytettiin 0°C:seen.
 Sitten liuokseen lisättiin tipoittain 0,3 ml (6,4 mmol)
 savuavaa typpihappoa ($d = 1,5$) 0,5 ml:ssa väkevää rikki-
 happoa. Reaktioseosta sekoitettiin 0 - 5°C:ssa 30 minuut-
 10 tia, sitten 25°C:ssa tunti. Se kaadettiin sitten 50 ml:aan
 jäätä ja neutraloitiin pH-arvoon 9 väkevällä ammoniumhydr-
 oksidilla. Muodostunut sakka suodatettiin ja kuivatettiin
 ja puhdistettiin sitten piihappogeelipylväässä, joka
 eluoitiin metyleenikloridi/metanolilla (12:1), jolloin
 saatiin 0,33 g (53 %) otsikkoyhdistettä, joka sulii 256-
 15 258°C:ssa uudelleenkiteytettynä β -metoksietanoli/vesi-
 seoksesta (2:1).

NMR ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) $\delta = 2,72$ (s, 3, Me), 3,90 (s, 2, CH_2), 5,77
 (br s, 2, NH_2), 6,24 (br s, 2, NH_2), 7,55 (d, 1, pyridii-
 ni- β - H^6 , $J = 4,1\text{Hz}$), 7,71 (s, 1, pyrimidiini- H^6), 8,05 (d,
 20 1, ArH^5 , $J = 1,8\text{Hz}$), 8,28 (d, 1, ArH^7 , $J = 1,6\text{Hz}$), 8,81
 (d, 1, pyridiini- α -H, $J = 4,4\text{Hz}$).

Analyysi $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$:lle

Laskettu: C 56,42 H 4,73 N 26,32

Saatu: C 56,34 H 4,82 N 26,21.

25 Esimerkki 122,4-diamino-5-(5,6,7-trimetoksi-2-naftyyylimetyyli-
pyrimidiini-hydrokloridiA. 5,6,7-trimetoksinaftaleeni-2-karboksialdehydi

30 Metyyli-5,6,7-trimetoksinaftaleeni-2-karboksylaatti
 [C. L. Chen, F. D. Hostettler, Tetrahedron (1969), 25 s.
 3223] pelkistettiin aldehydiksi seuraavalla tavalla.

35 Natrium-bis(2-metoksietoksi)aluminiumhydridi to-
 lueenissa 5,6 ml, 20 mmol, 70-%:inen liuos) jäähdytettiin
 -20°C:seen typpiatmosfäärissä 20 ml:ssa kuivaa tolueenia
 ja sitten siihen lisättiin tipoittain 1,74 ml (20 mmol)

- morfoliinia 5 ml:ssa tolueenia. Reaktioseosta sekoitettiin -5°C:ssa 30 minuuttia, minkä jälkeen se jäähdytettiin uudelleen -20°C:seen ja lisättiin hitaasti liuokseen, jossa oli metyyli-5,6,7-trimetoksinaftaleeni-2-karboksylaattia
- 5 (2,76 g, 10 mmol) 20 ml:ssa tolueenia -20°C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia -10°C:ssa, jäähdytettiin sitten uudelleen -20°C:seen, tehtiin emäksiseksi 20 ml:lla (40 mmol) 2-n natriumhydroksidia ja uutettiin 3 x 25 ml:lla tolueenia. Yhdistetyt tolueenikerrokset pestiin 50
- 10 ml:lla 1-n kloorivetyhappoa. Sitten 50 ml:lla 0,5-m natriumbikarbonaattia ja lopuksi 50 ml:lla vettä ja kuivatettiin magnesiumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 2,55 g (52 %:n raakasaanto) otsikkoyhdistettä. Tämä puhdistettiin piihappogeelipylväässä eluoiden
- 15 heksaani/etyyliasetaatilla (12:1), jolloin saatiin 2,15 g (44 %) tuotetta; sp. 96 - 98°C.

Analyysi $C_{14}H_{14}O_4$:lle

Laskettu: C 68,28 H 5,73

Saatu: C 68,16 H 5,78.

- 20 B. 2,4-diamino-5-(5,6,7-trimetoksi-2-naftyyylimetyyli)-pyrimidiini-hydrokloridi

- Edellä saatu aldehydi muutettiin 2-(5,6,7-trimetoksi-2-naftyyylimetyyli)-3-anilinoakryylinitriiliksi 8 mil-
- limoolin mittakaavassa samalla tavalla kuin esimerkissä
- 25 5 A. Raakatuote tästä reaktiosta syklisoitiin guanidiinihydrokloridilla ja natriummetylaatilla etanolissa kuten esimerkissä 5 B, jolloin saatiin otsikkoyhdiste vapaana emäksenä; 0,74 g (27 %:n saanto). Tämä kiteytettiin uudelleen etanolista sekä 1 ekvivalentista kloorivetyhappoa;
- 30 0,26 g; sp. 252 - 254°C.

Analyysi $C_{18}H_{20}N_4O_3 \cdot HCl$:lle

Laskettu: C 57,37 H 5,62 N 14,87 Cl 9,41

Saatu: C 57,11 H 5,67 N 14,79 Cl 9,31.

Esimerkki 132,4-diamino-5-(8-metoksi-2,4-dimetyyli-6-kinolyyli-metyyli)pyrimidiiniA. 2,4-diamino-5-(3-metoksi-4-aminobentsyyli)pyrimidiini

5 Liuosta, jossa oli 6,30 g (0,045 mol) 2,4-diamino-5-hydroksimetyyllipyrimidiiniä, 6,16 g (0,05 mol) o-anisiidiiniä ja 3,75 ml väkevää kloorivetyhappoa 55 ml:ssa jääetikkaa, kuumennettiin palautusjäähdyttään 6 tuntia. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli. Liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös koottiin veteen, tehtiin emäksiseksi ammoniumhydroksidilla ja vesipitoista liuosta uutettiin dikloorimetaani/metanolilla (3:1). Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, kuivattiin ja haihdutettiin purpuranpunaiseksi lasiksi. Tämä puhdistettiin pihappogeeli-

10 ta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli. Liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös koottiin veteen, tehtiin emäksiseksi ammoniumhydroksidilla ja vesipitoista liuosta uutettiin dikloorimetaani/metanolilla (3:1). Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, kuivattiin ja haihdutettiin purpuranpunaiseksi lasiksi. Tämä puhdistettiin pihappogeeli-

15 pylväässä, jolloin saatiin 7,81 g 4-N-asetyloitua tuotetta.

Tämä tuote liuotettiin 400 ml:aan 2-n natriumhydroksidia ja kuumennettiin palautusjäähdyttään yhteensä 6

20 tuntia. Seos jäähdytettiin ja sakka suodatettiin. Tämä liuotettiin veteen, pH säädettiin arvoon 8,5 ja vesipitoista liuosta uutettiin dikloorimetaanilla. Orgaaninen uute kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 4,0 g otsikkoyhdistettä; sp. 210 - 212°C.

25 Analyysi $C_{12}H_{15}N_5O$:lle

Laskettu: C 58,76 H 6,16 N 28,55

Saatu: C 58,66 H 6,22 N 28,48.

B. 2,4-diamino-5-(8-metoksi-2,4-dimetyyli-6-kinolyyli-metyyli)pyrimidiini

30 Liuokseen, jossa oli 1,5 g (0,006 mol) tuotetta kohdasta A 30 ml:ssa 95-%:ista etanolia, 0,5 ml väkevää kloorivetyhappoa ja 2,43 g (0,0089 mol) ferrikloridihydraattia, lisättiin 0,5 g (0,006 mol) 3-penten-2-onia. Ti-poittain tapahtuneen lisäämisen jälkeen liuosta keitettiin

35 palautusjäähdyttään 6 tuntia. Liuotin poistettiin tyhjössä

ja jäännös liuotettiin veteen ja neutraloitiin ammoniumhydroksidilla. Saostunut musta sakka koottiin suodattamalla. Puhdistettiin piihappogeelipylväässä, minkä jälkeen uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 0,1094 g (5,88 %) otsikkoyhdistettä; sp. 289 - 290°C.

Analyysi $C_{17}H_{19}N_5O$:lle

Laskettu: C 66,00 H 6,19 N 22,64

Saatu: C 65,75 H 6,26 N 22,56.

Esimerkki 14

10 2,4-diamino-5-(8-kloori-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dimetyyli-6-kinolyyylimetyyli)pyrimidiini-hemihydraatti

A. 8-kloori-2,4-dimetyylikinoliini

4,0 g:aan (0,03 mol) o-kloorianiliinia 50 ml:ssa kloorivetyhappoa lisättiin 100°C:ssa tipoittain 3,4 g (0,04 mol) 3-penten-2-onia. Seosta keitettiin palautusjäähdyttään 12 tuntia, neutraloitiin sitten 5-n natriumhydroksidilla ja uutettiin dikloorimetaanilla. Orgaaninen uute kuivattiin ja haihdutettiin öljyksi. Tämä puhdistettiin piihappogeelipylväässä, jolloin saatiin 2,54 g (42 %) otsikkotuotetta; sp. 66 - 68°C.

Analyysi $C_{11}H_{10}NCl$:lle

Laskettu: C 68,94 H 5,26 N 7,31 Cl 18,50

Saatu: C 68,87 H 5,27 N 7,29 Cl 18,48.

25 B. 1,2,3,4-tetrahydro-8-kloori-2,4-dimetyylikinoliini

1,7 g:aan (0,0088 mol) tuotetta kohdasta A liuotettuna 25 ml:aan etanolia, lisättiin 2,23 g (0,035 mol) natriumsyaaniboorihydridiä ja 3,5 g väkevää kloorivetyhappoa; 1 tunnin kuumentamisen jälkeen 80°C:ssa lisättiin vielä 1 ekvivalentti sekä natriumsyaaniboorihydridiä että happoa, ja seosta kuumennettiin 80°C:ssa vielä 1 tunti. Lisättiin vettä, reaktioseos tehtiin emäksiseksi ammoniumhydroksidilla ja uutettiin dikloorimetaanilla. Orgaaninen uute kuivattiin ja haihdutettiin öljyksi. Tämä puhdistettiin

lyhyessä piihappogeelipylväässä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä.

C. 2,4-diamino-5-(8-kloori-1,2,3,4-tetrahydro-2,5-dimetyyli-6-kinolyyylimetyyli)pyrimidiini-hemihydraatti

Seosta, jossa oli 0,9 g (0,0046 mol) tuotetta kohdasta B, 0,6 g (0,0043 mol) 2,4-diamino-5-hydroksimetyyli-pyrimidiiniä, 0,8 ml väkevää kloorivetyhappoa ja 10 ml jäädetikkaa, kuumennettiin palautusjäähdyttäen 16 tuntia. Liuotin poistettiin tyhjöissä, jäännös liuotettiin veteen ja tehtiin emäksiseksi ammoniumhydroksidilla. Syntynttä kumimaista sakkaa uutettiin dikloorimetaani/metanolilla (3:1). Uutteet kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin vihreä kiteinen sakka (1,22 g). Puhdistettiin lyhyellä piihappogeelipylväällä ja uudelleenkiteytettiin, jolloin saatiin 0,058 g otsikkoyhdistettä; sp. 195 - 197°C.

Analyysi $C_{16}H_{20}N_5Cl \cdot \frac{1}{2}H_2O$:lle

Laskettu: C 58,80 H 6,48 N 21,43 Cl 10,85

Saatu: C 58,75 H 6,47 N 21,39 Cl 10,83.

20 Esimerkki 15

2,4-diamino-5-(1,2,3,4-tetrahydro-N-metyyli-6-kinolyyylimetyyli)pyrimidiini

A. 1,2,3,4-tetrahydro-N-metyylikinoliini

1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia (6,66 g, 50 mmol) lisättiin 40 ml:aan vettä, 40 ml:aan etyyliasetaattia ja 5,04 g:aan (60 mmol) natriumbikarbonaattia, ja tähän seokseen lisättiin tipoitain 5,68 ml (60 mmol) dimetyylisulfaattia. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2,5 tuntia ja orgaaninen kerros erotettiin. Vesipitoista kerrosta uutettiin etyyliasetaatilla, sitten orgaaniset kerrokset yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 4,56 g (62 %:n saanto) otsikkoyhdistettä.

NMR ($CDCl_3$) δ = 1,93 (kvintetti, 2, CH_2), 2,74 (tr, 2, CH_2), 2,81 (s, 3, NMe), 3,17 (tr, 2, CH_2), 6,55 (m, 2, Ar), 6,97 (m, 2 Ar).

B. 2,4-diamino-5-(1,2,3,4-tetrahydro-N-metyyli-6-kinolyyylimetyyli)pyrimidiini

Edellä saatu tuote (0,86 g, 5,8 mmol) ja 0,82 g (5,8 mmol) 2m4-diamino-5-hydroksimetyyllipyrimidiiniä liuotettiin 10 ml:aan jäätikkoa ja 0,5 ml:aan väkevää kloorivetyhappoa ja keitettiin palautusjäähdyttäen 1 tunti. Liuotin haihdutettiin ja jäännös liuotettiin veteen ja tehtiin emäksiseksi ammoniumhydroksidilla pH-arvoon 9. Vesipitoista kerrosta uutettiin metyleenikloridi/metanolilla (3:1), joka kuivatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 1,53 g raakatuotetta. Tämä puhdistettiin pihapogeelipylväässä eluoiden metyleenikloridi/metanolilla (19:1), mitä seurasi uudelleenkiteyttäminen, jolloin saatiin 1,07 g (68 %:n saanto) otsikkoyhdistettä; 190 - 191°C (absoluuttinen etanoli).

NMR ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) δ = 1,84 (kvintetti, 2, CH_2), 2,63 (tr, 2, CH_2), 2,77 (s, 3, NMe), 3,11 (tr, 2, NCH_2), 3,41 (s, 2, pyrimidiini- CH_2), 5,63 (br s, 2, NH_2), 5,93 (br s, 2, NH_2), 6,47 (d, 1, ArH^8), 6,73 (d, 1, ArH^5), 6,84 (dd, 1, ArH^7), 7,44 (s, 1, pyrimidiini- H^6).

Analyysi $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5$:lle

Laskettu: C 66,89 H 7,11 N 26,00

Saatu: C 66,84 H 7,13 N 25,95.

Esimerkki 16

25 2,4-diamino-5-(N-etyyli-1,2,3,4-tetrahydro-4-metyyli-6-kinolyyylimetyyli)pyrimidiini-dihydrokloridi-hydraatti

A. N-etyyli-1,2,3,4-tetrahydro-4-metyylikinoliini

4-metyylikinoliinia (lepidiiniä) (1,43 g, 10 mmol) ja 50 ml jäätikkoa sekoitettiin keskenään ja jäähdytettiin 10°C:seen. Natriumsyaaniboorihydridiä (2,64 g, 42 mmol) lisättiin vähitellen ja reaktioseosta sekoitettiin 25°C:ssa 2 tuntia ja kuumennettiin sitten 55°C:ssa 1,5 tuntia. Sekoitettiin yön yli 25°C:ssa, minkä jälkeen reaktioseos neutraloitiin väkävällä ammoniumhydroksidilla pH-

arvoon 10,5, ja sitten tuote uutettiin metyleenikloridiin ja haihdutettiin. Raakatuote puhdistettiin piihappogeeli-pylväässä eluoiden heksaanilla, jolloin saatiin 0,55 g (31 %:n saanto) otsikkoyhdistettä.

5 MS: 175 (M^+), 160 ($M^+ - Me$).

NMR ($CDCl_3$) δ = 1,22 (tr, J = 7Hz, 3, NCH_2Me), 1,30 (d, J = 3,5Hz, $CHMe$), 1,5 - 2,3 (m, 2, CH_2), 2,89 (sektetti 1, $CHMe$), 3,29 (tr, 2, NCH_2), 3,30 (kvartetti 2, NCH_2Me), 6,59 (m - tr, 2, Ar), 7,10 (m - tr, 2, Ar).

10 B. 2,4-diamino-5-(N-etyyli-1,2,3,4-tetrahydro-4-metyyli-6-kinolyyylimetyyli)pyrimidiini-dihydrokloridi-hydraatti

Edellä saatu tuote (0,38 g, 2,2 mmol) kondensoitiin 2,4-diamino-5-hydroksimetyyllipyrimidiinin kanssa kuten
15 esimerkissä 15. Reaktion raakatuote puhdistettiin piihappogeelipylväässä eluoiden metyleenikloridi/metanolilla (19:1), jolloin saatiin 0,53 g tuotetta (83 %:n saanto). Tämä kiteytettiin absoluuttisesta etanolista kahdella ekvivalentilla kloorivetyhappoa antamaan 0,16 g otsikkoyhdistettä; sp. 250 - 252°C.

20 NMR (Me_2SO-d_6) (vapaa emäs pylväästä) δ = 1,02 (tr, 3, NCH_2Me), 1,15 (d, 3, $CHMe$), 1,6 - 1,85 (m, 2, CH_2), 2,72 (m, 1, $CHMe$), 3,15 (m, 4, NCH_2 , NCH_2Me), 3,42 (s, 2, pyrimidiini- CH_2), 5,61 (br s, 2, m NH_2), 5,94 (br s, 2, NH_2),
25 6,48 (d, J = 9Hz, 1, ArH^8), 6,81 (dd, J = 2,9Hz, 1, ArH^7), 6,84 (d, J = 2Hz, 1, ArH^5), 7,44 (s, 1, pyrimidiini- H^6).

Analyysi $C_{17}H_{23}N_5 \cdot 2HCl \cdot H_2O : Cl : lle$

Laskettu: C 52,58 H 7,01 N 18,03 Cl 18,25

Saatu: C 52,63 H 7,03 N 18,01 Cl 18,10.

Esimerkki 172,4-diamino-5-(8-amino-4-metyyli-6-kinolyyylimetyyli)pyrimidiini-hydrokloridi

5 Esimerkin 11 tuotetta (0,78 g, 2,5 mmol) liuotettiin 35 ml:aan β -metoksietanolia ja sitten lisättiin 0,06 g 5-%:ista Pd/C ja 0,3 ml 95-%:ista hydratsiinia, ja reaktioseosta keitettiin palautusjäähdyttään 1 tunti. Pd/C suodatettiin pois, liuotin poistettiin ja tuote puhdistettiin piihappogeelipylväässä, joka eluoitiin 7 % metanolilla sisältävällä metyleenikloridilla. Tämä antoi 10 0,48 g (69 %:n saanto) vapaata emästä, joka kiteytettiin uudelleen dihydrokloridisuolana etanolista; sp. 303 - 305°C (hajoaminen).

Analyysi $C_{15}H_{16}N_6 \cdot 2HCl \cdot 0,5H_2O$:lle

15 Laskettu: C 49,73 H 5,29 N 23,20 Cl 19,57

Saatu: C 49,71 H 5,30 N 23,18 Cl 19,51.

Esimerkki 182,4-diamino-5-(5-amino-4-metyyli-6-kinolyyylimetyyli)pyrimidiini-dihydrokloridi

20 Kun esimerkin 10 tuote nitrattiin ja puhdistettiin ainoastaan osaksi piihappogeelipylväässä ilman uudelleenkiteyttämistä ja sitten pelkistettiin kuten esimerkissä 17, havaittiin toinen amino-kinoliinituote ja se eristettiin pylväässä. 2,5 millimoolin mittakaavassa saatiin 25 0,235 g (32 %) otsikkoyhdistettä; sp. 290°C (hajoaminen) (HCl absoluuttisessa etanolissa).

Vapaan emäksen NMR (Me_2SO-d_6) δ : 2,96 (s, 3, Me), 3,60 (s, 2, CH_2), 5,08, 5,70 ja 6,14 [3 leveätä nauhaa, 6, (NH_2)₃], 6,99 (d, J = 8 Hz; 1, Ar), 7,16 (d, J = 8 Hz, 1 Ar), 7,24 (s, 1, pyr- H_6), 7,27 (d, J = Hz, 1, pyr-H) ja 30 8,51 (d, J = 4 Hz, 1, pyr-H).

Analyysi $C_{15}H_{16}N_6 \cdot 2HCl$:lle:

Laskettu: C 51,00 H 5,14 N 23,79 Cl 20,07

Saatu: C 50,95 H 5,17 N 23,72 Cl 19,97.

Esimerkki 19

2,4-diamino-5-(1,2,3,4-tetrahydro-8-metoksi-1,4-dimetyyli-6-kinolyyylimetyyli)pyrimidiini-dihydro-kloridi

- 5 A. 1,2,3,4-tetrahydro-8-metoksi-1,4-dimetyylikinoliini

Esimerkin 7 C tuote (1,2,3,4-tetrahydro-8-metoksi-4-metyylikinoliini)metyloitiin liuottamalla yhdiste (0,71 g, 4 mmol) 15 ml:aan tetrahydrofuraania typpiatmosfääri-
10 fääriässä, jäädyttämällä 0°C:seen ja lisättiin sitten 1,14 g (30 mmol) natriumboorihydridiä, minkä jälkeen lisättiin hitaasti 12 ml muurahaishappoa. Reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan ja sitten sitä sekoitettiin yön yli. Liuotin poistettiin, jäännös lietet-
15 tiin veteen ja tehtiin emäksiseksi pH-arvoon 9 ammoniumhydroksidilla ja uutettiin metyleenikloridiin. Tuote puhdistettiin piihappogeelipylväässä, joka eluoitiin heksaani/etyyliasetaatilla (19:1), jolloin saatiin vaaleanruskea öljy.

20 Analyysi $C_{12}H_{17}NO$:lle

Laskettu: C 75,35 H 8,96 N 7,32

Saatu: C 75,44 H 8,98 N 7,28.

B. 2,4-diamino-5-(1,2,3,4-tetrahydro-8-metoksi-1,4-dimetyyli-kinolyyylimetyyli)pyrimidiini-dihydrokloridi

25 Edellä saatu tuote (0,5 g, 2,60 mmol) kondensoitiin 2,4-diamino-5-hydroksimetyylipyrimidiinin kanssa kuten esimerkeissä 16 ja 17. Tuotetta jatkokäsiteltiin kuten edellä esimerkissä 16 ja puhdistettiin sitten piihappogee-

lipylvässä, joka eluoitiin metyleenikloridi/metanolilla (19:1), jolloin saatiin 0,27 g (33 %:n saanto) otsikkoyhdistettä vapaana emäksenä ja jolloin samalla otettiin talteen 0,17 g reagoimatonta tetrahydrkinoliini-lähtöainetta (34 %). Tuote kiteytettiin uudelleen absoluuttisesta etanolista dihydrokloridina; sp. 219 - 221°C.

Analyysi $C_{17}H_{23}N_5O \cdot 2HCl \cdot 0,5H_2O$:lle

Laskettu: C 51,65 H 6,63 N 17,71 Cl 17,94

Saatu: C 51,58 H 6,64 N 17,66 Cl 17,87.

10 Esimerkki 20

Etyyli-6-(2,4-diamino-5-pyrimidinyyliimetyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-5,8-dimetoksi-3-kinoliinikarboksylaatti

15 A. Ettyyli-1,2,3,4-tetrahydro-5,8-dimetoksi-3-kinoliinikarboksylaatti

Etyyli-5,8-dimetoksi-3-kinoliinikarboksylaatti muodostettiin kuten kirjallisuudessa on selostettu [E. H. Erickson, C. F. Hainline, L. S. Lenon et al., J. Med. Chem. 22 (1979), s. 816]. 2,5-dimetoksianiliini ja etyylietoksimetyleenimalonaatti kondensoitiin ja syklistoitiin sitten korkeassa lämpötilassa (250°C) difenyylietterissä etyyli-1,4-dihydro-5,8-dimetoksi-4-okso-3-kinoliinikarboksylaatin muodostamiseksi, joka kloorattiin 4-asemassa fosforioksidikloridilla, jolloin saatiin etyyli-4-kloori-5,8-dimetoksi-3-kinoliinikarboksylaatti. Tämän kinoliinin (20,34 g, 0,069 mol) dehalogenointi 150 ml:ssa absoluuttista etanolia 1 g:lla 5-%:ista Pd/C ja 22,53 ml:lla (0,156 mol) trietyyliamiinia toteutettiin Parr-hydrauslaitteella, jolloin saatiin oikea tuote, etyyli-5,8-dimetoksi-3-kinoliinikarboksylaatti, sekä myös 1,4-dihydro- ja 1,2,3,4-tetrahydrokinoliinituotteet. Tämä tulos lisäpelkistymisestä 1,4-dihydrotuotteeksi on esitetty edellä mainitun julkaisun sivulla 817, mutta siinä ei ole mainittu 1,2,3,4-tetrahydrotuotteen muodostumista. Nämä 3 kinoliinituotetta erotettiin pihappogeelipylvässä, joka eluo-

tiin heksaanilla ja sen jälkeen heksaani/etyyliasetaatilla (4:1 ja 1:1), jolloin saatiin 0,46 g (2,6 %:n saanto) otsikkoyhdistettä;

5 NMR (CDCl₃) δ = 1,23 (tr, 3, CH₂Me), 2,94 (br - m, 2, CH₂), 3,2 - 3,6 (m, 3, CH₂, CH), 3,76 (s, 6, (OMe)₂), 4,21 (kvartetti, 2, CH₂Me), 4,2 (br, 1, NH), 6,12 (d, 1, Ar), 6,57 (d, 1, Ar).

3,31 g 1,4-dihydrokinoliinituotetta (18,5 %);

10 NMR (CDCl₃) δ = 1,28 (tr, 3, CH₂Me), 3,61 (s, 2, CH₂), 3,73 (s, 6, (OMe)₂), 4,19 (kvartetti, 2, CH₂Me), 6,2 - 6,7 (br, 1, NH), 6,29 (d, 1 Ar), 6,60 (d, 1, Ar), 7,32 (d, 1, pyr-H); ja

2,04 g (11 %) etyyli-5,8-dimetoksi-3-kinoliinikarboksylaattia.

15 B. Etyyli-6-(2,4-diamino-5-pyrimidinyylimetyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-5,8-dimetoksi-3-kinoliinikarboksylaatti

Etyyli-1,2,3,4-tetrahydro-5,8-dimetoksi-3-kinoliinikarboksylaattia (0,38 g, 1,43 mmol) saatettiin reagoimaan 2,4-diamino-5-hydroksimetyylypyrimidiinin kanssa kuten esimerkissä 16 ja tuote jatkokäsiteltiin kuten edellä. Tuote puhdistettiin pihappogeelipylväässä, joka eluoitiin metyleenikloridi/metanolilla (19:1), jolloin saatiin 0,27 g (49 %) otsikkoyhdistettä; sp. 186 - 188°C (absoluuttinen etanoli).

Analyysi C₁₉H₂₅N₅O₄:lle

Laskettu: C 58,90 H 6,50 N 18,08

Saatu: C 58,95 H 6,52 N 18,08.

Esimerkki 21

30 2,4-diamino-5-(4,8-dimetoksi-2-metyyli-6-kinolyyli-metyyli)pyrimidiini

A. 4-bromi-2-metoksianiliini

2-metoksianiliinia (o-anisidiinia) (15 g, 0,122 mol) bromattiin 2,4,4,6-tetrabromi-2,5-sykloheksadienonilla (50 g, 0,122 mol) liuottamalla aniliini 250 ml:aan me-

tyleenikloridia, jäädyttämällä liuos -10°C :seen ja lisäämällä bromausaine hitaasti ja pitäen lämpötila -5°C :n alapuolella. Reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan ja pestiin sitten 2-n natriumhydroksidilla (2 x 75 ml) ja vedellä (2 x 25 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Tuote puhdistettiin piihappogeelipylväässä eluoiden metyleenikloridilla, jolloin saatiin 23,68 g (96 %) otsikkoyhdistettä; sp. $56,5 - 58^{\circ}\text{C}$ (petrolieetteri).

10 Analyysi $\text{C}_7\text{H}_8\text{BrNO}$:lle

Laskettu: C 41,61 H 3,99 Br 39,55 N 6,93

Saatu: C 41,59 H 3,99 Br 39,49 N 6,92.

B. Etyyli-3-(4-bromi-2-metoksifenyyli-imino)butyraatti

Edellä saatua tuotetta (5,25 g, 26 mmol) ja etyyliasetaatia (3,39 g, 26 mmol) lisättiin yhdessä 20 ml:aan absoluuttista etanolia, jossa oli 0,06 ml jäätikkoa ja 7 g drieriittiä, ja keitettiin palautusjäädyttäen 4 tuntia. Drieriitti suodatettiin erilleen ja liuotin poistettiin ja tuote puhdistettiin piihappogeelipylväässä eluoiden heksaani/etyyliasetaatilla (19:1), jolloin saatiin 6,47 g (79 %) otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

NMR (CDCl_3) δ = 1,28 (tr, 3, CH_2Me), 1,97 (s, 3, $=\text{CH}-\text{Me}$), 3,85 (s, 3, OMe), 4,17 (kvartetti 2, CH_2Me), 4,75 (s, 1, $=\text{CH}$), 7,00 (s, s, Ar).

25 Analyysi $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3$:lle

Laskettu: C 49,70 H 5,13 N 4,46

Saatu: C 49,52 H 5,16 N 4,43.

C. 6-bromi-4-hydroksi-2-metoksi-2-metyylikinoliini

Edellä saatu tuote (6,32 g, 20,1 mmol) syklisoitiin difenyylietterissä (30 ml) kuumentaen 255°C :ssa 25 minuuttia. Tuote, 3,80 g (70,5 %) saostui difenyylistä, se pestiin hyvin dietyylietterillä ja kiteytettiin sitten uudelleen absoluuttisesta etanolista; sp. $293 - 296^{\circ}\text{C}$.

Analyysi $C_{11}H_{10}BrNO_2$:lle

Laskettu: C 49,28 H 3,76 N 5,22

Saatu: C 49,17 H 3,48 N 5,21.

D. 6-bromi-4-kloori-8-metoksi-2-metyylikinoliini

- 5 Edellä saatu tuote (2,79 g, 10,4 mmol) kloorattiin keittämällä palutusjäähdyttään 13 ml:n kanssa fosforioksikloridia $120^{\circ}C$:ssa 2 tuntia, neutraloitiin 8 ml:lla ammoniumhydroksidia 100 ml:ssa jäitä pH-arvoon 9 ja uutettiin metyleenikloridiin. Raakatuote puhdistettiin piihappogeelipylväässä eluoiden heksaani/etyyliasetaatilla (5:1), jolloin saatiin 2,76 g (93 %) otsikkoyhdistettä; sp. $140 - 142^{\circ}C$.

Analyysi $C_{11}H_9BrClNO$:lle

Laskettu: C 46,11 H 3,17 N 4,89

- 15 Saatu: C 46,04 H 3,19 N 4,88.

E. 6-bromi-4,8-dimetoksi-2-metyylikinoliini

- 20 Edellä saatu tuote (0,85 g, 3,0 mmol) liuotettiin 40 ml:aan metanolia, jossa oli 0,8 g (15 mmol) natriummetylaattia ja kuumennettiin teräspommissa $120^{\circ}C$:ssa 5 tuntia. Liuotin poistettiin, lisättiin vettä ja tuote uutettiin metyleenikloridiin ja puhdistettiin piihappogeelipylväässä eluoiden heksaani/etyyliasetaatilla (1:3); saanto 0,72 g (86 %); sp. $167 - 168^{\circ}C$.

Analyysi $C_{12}H_{12}BrNO_2$:lle

- 25 Laskettu: C 51,09 H 4,29 N 4,96

Saatu: C 50,95 H 4,34 N 4,90.

F. 6-formyyli-4,8-dimetoksi-2-metyylikinoliini

- 30 Edellä saatu tuote (0,67 g, 2,4 mmol) liuotettiin 25 ml:aan kuivaa tetrahydrofuraania ja jäähdytettiin $70^{\circ}C$:seen typpiatmosfäärissä. Sitten lisättiin tipoittein ruiskun avulla 1,63 ml (1,1 ekviv.) 1,6 M n-butyylilitiumia heksaanissa ja reaktioseosta sekoitettiin 2 minuuttia, minkä jälkeen lisättiin 0,21 g (1,2 ekviv.) kuivaa dimeytyyliformamidia. Reaktioseoksen annettiin lämmetä

-40°C:seen ja reaktio tukahdutettiin sitten 8 ml:lla 1-n kloorivetyhappoa. Reaktioseosta uutettiin eetterillä, vesipitoinen kerros tehtiin emäksiseksi pH-arvoon 12 1-n natriumhydroksidilla, uutettiin metyleenikloridiin ja
 5 haihdutettiin kuiviin. Tuote puhdistettiin piihappogeeli-pylväässä, joka eluoitiin 2-%:isella metanolilla metyleenikloridissa, jolloin saatiin 0,33 g (60 %) otsikkoyhdistettä.

NMR (CDCl₃) δ = 2,23 (s, 3, Me), 4,01 (s, 3, OMe), 4,06
 10 (s, 3, OMe), 6,70 (s, 1, pyr- β -H), 7,40 (d, 1, Ar), 8,14 (d, 1, Ar), 9,98 (s, 1, CHO).

G. 2,4-diamino-5-(4,8-dimetoksi-2-metyyli-6-kinolyyli-metyyli)pyrimidiini

Edellä saatu aldehydi muutettiin 2-(4,8-dimetoksi-
 15 2-metyyli-6-kinolyyli-metyyli)-3-anilinoakryylnitriiliksi anilinopropionitriilillä ja natriummetylaatilla dimetyyli-sulfoksidissa 1,4 millimoolin mittakaavassa samalla tavalla kuin esimerkissä 5 A. Tämän reaktion raakatuote kondensoitiin guanidiinihydrokloridin ja natriummetylaatin
 20 kanssa etanolissa kuten esimerkissä 5 B, jolloin saatiin raakatuote. Tämä puhdistettiin piihappogeelipylvään läpi eluoiden metyleenikloridi/metanolilla (9:12) ja kiteytettiin sitten uudelleen, jolloin saatiin otsikkoyhdiste; sp. 288 - 293°C (absoluuttinen etanoli).

25 NMR (Me₂SO-d₆) δ = 2,56 (s, 3, Me), 3,74 (s, 2, CH₂), 3,89 (s, 3, OMe), 3,93 (s, 3, OMe), 5,70 (br s, 2, NH₂), 6,08 (br s, 2, NH₂), 6,89 (s, 1, pyr-H), 7,04 (d, 1, Ar), 7,37 (d, 1, Ar), 7,57 (s, 1, pyr-6-H).

Analyysi C₁₇H₁₉N₅O₂ · 0,75H₂O:lle

30 Laskettu: C 60,25 H 6,10 N 20,67

Saatu: C 60,10 H 6,07 N 20,50.

Esimerkki 222,4-diamino-5-(4-dimetyyliamino-8-metoksi-2-metyyli-6-kinolyyylimetyyli)pyrimidiiniA. 6-bromi-4-dimetyyliamino-8-metoksi-2-metyylikinoliiini

5

Tuote esimerkistä 21 D (1,0 g, 3,45 mmol) liuotettiin 50 ml:aan dimetyyliamiinin 10-%:ista liuosta etanolissa (5 g/50 ml) ja kuumennettiin teräspommissa 120°C:ssa 5 tuntia. Reaktioseosta jatkokäsiteltiin kuten esimerkissä 21 E ja puhdistettiin piihappogeelipylväässä, joka eluoi-

10

ttiin heksaani/etyyliasetaatilla (1:4), jolloin saatiin 0,89 g (89 %) otsikkoyhdistettä; sp. 115 - 117°C.

Analyysi $C_{13}H_{15}BrN_2O$:lle

Laskettu: C 52,90 H 5,12 N 9,49

15

Saatu: C 52,85 H 5,16 N 9,48.

B. 4-dimetyyliamino-6-formyyli-8-metoksi-2-metyylikinoliiini

Edellä saatu tuote (0,78 g, 2,6 mmol) formyloitiin kuten esimerkissä 21 F, jolloin saatiin otsikkoyhdiste; sp. 127 - 129°C.

20

Analyysi $C_{14}H_{16}N_2O_2 \cdot 1/3H_2O$:lle

Laskettu: C 67,18 H 6,71 N 11,19

Saatu: C 67,40 H 6,67 N 11,00.

C. 2,4-diamino-5-(4-dimetyyliamino-8-metoksi-2-metyyli-6-kinolyyylimetyyli)pyrimidiini

25

Edellä saatu aldehydi kondensoitiin aniliinipropionitriilin kanssa kuten esimerkissä 21 G, mitä seurasi reaktio guanidiinin kanssa raakatuotteen saamiseksi. Tämä puhdistettiin piihappogeelipylväässä, joka eluoi-

30

ttiin metyleenikloridi/metanolilla (4:1), jolloin saatiin otsikkoyhdiste; MS 338 (M^+).

Esimerkki 232,4-diamino-5-(2-dimetyyliamino-4-metyyli-6-kinol-
yylimetyyli)pyrimidiiniA. N-(4-bromifenyyli)-3-oksobutyryamidi

5 Sekoituksen alaiseen liuokseen, jossa oli 34,14 g
(0,200 mol) 4-bromianiliinia 130 ml:ssa tolueenia typpiat-
mosfäärissä, lisättiin tipoittain 10 minuutin aikana
18,0 g (0,220 mol) diketeeniä, minkä jälkeen lisättiin 15
ml tolueenia. Lämpötila nousi lisäyksen aikana 80°C:seen;
10 liuosta keitettiin sitten palautusjäähdyttäen 20 minuut-
tia, jäähdytettiin 55°C:seen ja lisättiin 60 ml petroli-
eetteriä. Tapahtui välitön saostuminen. Ruskean valkoiset
kiteet suodatettiin ja pestiin kolmella 100 ml:n annoksel-
la tolueeni/petrolieetteriä (1:1). Tuote koottiin kuumaan
15 absoluuttiseen etanoliin ja kiteytyminen aikaansaatiin
lisäämällä tolueenia etanoliliuokseen. 3 kidesaantoa eta-
noli/tolueeni-liuotinsysteemistä antoivat 22,90 g (43 %)
tuotetta. R_f oli 0,69 piihappo-TLC:llä käytettäessä etyy-
liasetaattia; sp. 135,8 - 137,2°C.

20 Analyysi $C_{10}H_{10}BrNO_2$:lle

Laskettu: C 46,90 H 3,94 N 5,47 Br 31,20

Saatu: C 47,13 H 4,00 N 5,46 Br 31,31

B. 6-bromi-4-metyyli-2-(1H)-kinolinoli

25 Seosta, jossa oli 3,00 g (0,0117 mol) N-(4-bromife-
nyyli)-3-oksobutyryamidia ja 6 ml väkevää rikkihappoa,
sekoitettiin ja kuumennettiin 95 - 100°C:ssa (vesihauteel-
la) 1,5 tuntia. Syntynyt liuos kaadettiin jää/vesi-seok-
seen, jolloin muodostui valkoinen kiteinen tuote. Kiteet
kerättiin ja koottiin 200 ml:aan absoluuttista etanolia.
30 Tilavuus pienennettiin 150 ml:ksi mitä seurasi jäähdyttä-
minen; kiteet eristettiin (0,71 g, 25,6 %); sp. 292-
299°C.

Analyyysi $C_{10}H_8BrNO$:lle

Laskettu: C 50,45 H 3,39 N 5,88 Br 33,56

35 Saatu: C 50,28 H 3,44 N 5,83 Br 33,68.

Tuotteen TLC piihappogeelillä antoi R_f -arvoksi 0,18 etyyliasettaatti eluenttina.

C. 6-bromi-2-kloori-4-metyylikinoliini

0,46 g:n (0,0019 mol) näyte 6-bromi-4-metyyli-2-(1H)-kinolinonia liuotettiin 3,0 ml:aan POCl_3 :a typpiatmosfäärissä sekoittaen ja kuumennettiin palautusjäähdyttään 2 tuntia. Liuos jähmettyi purppuran väriseksi kumiksi; lisättiin vielä 2,0 ml POCl_3 :a kiinteään aineen liuottamiseksi. Liuos kaadettiin sitten hitaasti voimakkaan sekoituksen alaiseen lietteeseen, jossa oli 8 ml väkevää NH_4OH ja noin 75 g jäätä. Välittömästi muodostui vaaleanpunainen kiteinen sakka. Liete siirrettiin erotussuppiloon ja uutettiin 5 x 30 ml:n annoksilla CH_2Cl_2 . Uutteet pestiin kahdella 40 ml:n annoksella vettä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin jäljelle jäi ruosteenpunainen kiteinen sakka, 0,48 g (97 %). Tuote koottiin kuumaan absoluuttiseen etanoliin, lisättiin Norite A-väriinpoistohiiltä ja suodatettiin Celite'n läpi, jolloin muodostui keltainen neste. Etanolipitoinen liuos jäähdytettiin hitaasti, jolloin muodostui hyvin hienoja vaaleanpunaisia kiteitä; sp. 139,1-139,8°C.

Ohutlevykyromatografia antoi R_f -arvoksi 0,25 piihappogeelillä heksaani/ CH_2Cl_2 -eluentilla (1:1).

25 Analyysi $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrClN}$:lle

Laskettu: C 46,82 H 2,75 N 5,46 Br 31,15 Cl 13,82

Saatu: C 46,97 H 2,79 N 5,42 Br 31,08 Cl 13,79.

D. 6-bromi-2-dimetyyliamino-4-metyylikinoliini

Liuos, jossa oli 0,26 g (0,00101 mol) 6-bromi-2-kloori-4-metyylikinoliinia 50 ml:ssa absoluuttista etanolia, pantiin pommin lasiseen sisäputkeen, jäähdytettiin -78°C:seen ja kylmään etanoliliuokseen kuplitettiin 7,19 g (0,159 mol) dimetyyliamiinia. Seos kuumennettiin 112°C:seen suljetussa autoklaavissa 3 tunnin aikana. Liuotin ja ylimääräinen dimetyyliamiini poistettiin sitten

tyhjössä, ja jäljelle jäänyt 0,36 g:n jäännös pestiin 40 ml:lla vettä (CH_3)₂NH.HCl:n poistamiseksi. Tuote koottiin 40 ml:aan absoluuttista etanolia, käsiteltiin Norite A-emäksisellä värinpoistohiilellä ja suodatettiin Celite'n läpi, minkä jälkeen haihdutettiin ja lisättiin 7 ml vettä kiteytymisen aikaansaamiseksi jäädyttämisen jälkeen. Talteenotettu tuote oli vaaleankeltainen kiteinen kiinteä aine, 0,20 g (74,3 %); sp. 81,9 - 84,1°C. Sen R_f oli 0,11 piihappogeelillä CH_2Cl_2 /heksaanilla (1:1).

10 Analyysi $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrN}_2$:lle

Laskettu: C 54,36 H 4,94 N 10,56 Br 30,14

Saatu: C 54,29 H 4,98 N 10,54 Br 30,18.

E. 2-dimetyyliamino-6-formyyli-4-metyylikinoliini

Sekoituksen alaiseen liuokseen, jossa oli 0,03 g (0,00113 mol) 6-bromi-2-dimetyyliamino-4-metyylikinoliinia 30 ml:ssa kuivaa (vastatislattua LiAlH_4 :n yli) tetrahydrofuraania typpi-atmosfäärissä -78°C:ssa, lisättiin tipoit-
 15 tain 5 minuutin aikana 1,45 ml (0,00226 mol) 1,56 M n-butyylilitiumia. Reaktioseokseen lisättiin yhtenä annoksena 0,23 ml (0,00297 mol) kuivaa dimetyyliformamidia (vasta-
 20 tislattua CaH_2 :n yli). Hiilihappojää/asetoni-kylpy poistettiin 12 minuuttia dimetyyliformamidin lisäämisen jälkeen ja liuoksen annettiin lämmetä -40°C:seen. Reaktioseos kaadettiin 17 ml:aan 1-n kloorivetyhappoa jäissä (22 mi-
 25 nuuttia dimetyyliformamidin lisäämisen jälkeen) ja uutettiin 30 ml:lla eetteriä. Vesipitoinen liuos tehtiin emäk-
 siseksi pH-arvoon 12 ja uutettiin 3 x 20 ml:n annoksilla CH_2Cl_2 . Keltaoranssin värinen uute pestiin vedellä ja kuivattiin sitten magnesiumsulfaatyillä. Liuotin poistettiin
 30 tyhjössä ja jäännös kuivattiin tyhjiuunissa; saanto 0,23 g (95,8 %); sp. 96 - 99°C. Tuote kiteytettiin uudelleen 3 kertaa (etanoli/vesi). Uudelleen kiteytetyn tuotteen ohutlevykromatografia osoitti useita täpliä, jolloin vallitsevan komponentin R_f oli 0,38 heksaani/etyyliasetaa-
 35 tissa (2:1) ja se oli fluoresoiva pitkäaaltoisen UV:n

alaisena. Tuote liuotettiin heksaani/etyyliasetattiin (2:1) ja pantiin piihappo-flash-kolonnein. Fraktiot otettiin talteen; ne, jotka sisälsivät $R_f = 0,38$ -tuotteen, yhdistettiin ja liuotin poistettiin tyhjössä. Jäännös ki-

5 teytettiin uudelleen absoluuttisesta etanolista; saanto 0,04 g (17 %); sp. 116,0 - 117,8°C.

Analyysi $C_{13}H_{14}N_2O$:lle

Laskettu: C 72,87 H 6,59 N 13,07

Saatu: C 72,74 H 6,64 N 13,05.

10 F. 2,4-diamino-5-(2-dimetyyliamino-4-metyyli-6-kinoli-
nyylimetyyli)pyrimidiini

Liuokseen, jossa oli 0,5116 g (0,00253 mol) 2-dime-
tyyliamino-6-formyyli-4-metyylikinoliinia ja 0,3703 g
(0,00253 mol) 3-anilinopropionitriiliä 12 ml:ssa kuivaa
15 dimetyylisulfoksidia, lisättiin 0,1450 g (0,00268 mol)
 CH_3ONa yhtenä annoksena. Reaktioseoksen lämpötila nostet-
tiin sitten 90°C:seen ja pidettiin siinä 2,5 tuntia. Kuuma
ruskean punainen liuos kaadettiin 50 g:aan jäitä, jolloin
muodostui nahanvärinen emulsio. Liuotin poistettiin tyh-
20 jössä ja jäännös jaettiin 100 ml:an vettä ja kolmen 20
ml:n annoksen $CHCl_3$ kesken. $CHCl_3$ -uute pestiin vedellä ja
haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Jäännösa otettiin abso-
luuttiseen etanoliin ja suodatettiin lasisintterisuppilon
läpi. Suodosta jäähdytettiin yön yli, jolloin muodostui
25 0,91 g kiinteää tuotetta, joka jälleen otettiin absoluut-
tiseen etanoliin ja vietiin piihappokerroksen läpi tummien
liukenemattomien ainesten poistamiseksi. Suodos haihdutet-
tiin tyhjössä ja jäljelle jäänyt ruskea jäännös kuivattiin
tyhjöuunissa; saanto 0,86 g (94,5 %); sp. 172 - 180°C.
30 Ohutlevykromatografiassa käyttäen eluenttina heksaani/-
etyyliasetattia (2:1), todettiin kaksi vähäistä kirkkaas-
ti fluoresoivaa täplää, joiden R_f -arvot olivat 0,51 ja
0,38, ja kaksi päätäplää, joiden R_f -arvot olivat 0,28 ja
0,11. Tätä tuotetta ei enempää puhdistettu, vaan se käy-
35 tettiin suoraan pyrimidiinin valmistuksessa.

Liuos, joka oli vapaa guanidiinista, valmistettiin sekoittamalla 0,54 g (0,010 mol) CH_3ONa ja 0,82 g (0,00858 mol) guanidiinihydrokloridia 20 ml:ssa absoluuttista etanolia. Natriumkloridi poistettiin ja syntynyt guanidiiniliuos lisättiin sekoittaen liuokseen, jossa oli 0,82 g anilinopropionitriliadduktia 100 ml:ssa absoluuttista etanolia typpiatmosfäärissä. Reaktioliuosta keitettiin palautusjäähdyttään 4 tuntia. Noin 50 ml liuotinta poistettiin sitten tyhjässä ja liuos jäähdytettiin jäähauteella. Muodostui keltainen kiteinen tuote; 0,29 g (32,9 %). Tuote otettiin 45 ml:aan $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ -seosta (20:3), pantiin piihappo-flash-kolonnein (15,24 cm) ja eluoitiin $\text{CH}_2\text{Cl}_2/-\text{CH}_3\text{OH}$:lla (20:3). Voimakkaan keltainen nauha pylväässä otettiin talteen ja siitä saatiin 0,27 g tuotetta (30,7 %). Tämä tuote kiteytettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin 0,19 g (21,6 %) tuotetta; sp. 218,1-219,°C. TLC osoitti R_f -arvoksi 0,14 piihapolla eluenttina $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (4:1).

Analyysi $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_6$:lle

Laskettu: C 66,21 H 6,54 N 27,25
Saatu: C 66,00 H 6,57 N 27,21.

Esimerkki 24

2,4-diamino-5-(6,7-dimetoksi-2,3-dimetyyli-4-bentsofuranyylimetyyli)pyrimidiini

A. 2,4-diamino-5-[3,4-dimetoksi-5-(1-metyyli-2-okso-propoksi)bentsyyli]pyrimidiini

Liuokseen, jossa oli 2,76 g (0,01 mol) 2,4-diamino-5-(3-hydroksi-4,5-dimetoksibentsyyli)pyrimidiiniä [D. E. Schwartz, W. Wetter ja G. Englert, *Arzneim.-Forsch. (Drug. Res.)* 20 (1970), s. 1867; G. Rey-Bellet ja R. Reiner, *Helv. Chim. Acta*, 53 (1970), s. 945] 40 ml:ssa kuivaa dimetyylisulfoksidia, lisättiin 1,12 g (0,02 mol) kaliumtert.-butoksidia. Syntyneeseen suspensioon lisättiin yhtenä annoksena 1,16 g (0,0109 mol) 3-kloori-2-butanonia. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunti. Liuotin

poistettiin tyhjössä ja jäännös jakouutettiin 100 ml:lla metyleenikloridia ja 100 ml:lla 0,1-n natriumhydroksidia. Orgaaninen kerros erotettiin ja vesipitoista kerrosta uutettiin vielä 100 ml:lla metyleenikloridia. Orgaaniset
 5 kerrokset yhdistettiin, pestiin 100 ml:lla vettä, kuivat-
 tiin magensiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saa-
 tiin kvantitatiivinen saanto (3,58 g) otsikkoyhdistettä.
 Uudelleen kiteyttäminen 95-%:isesta etanolista antoi ana-
 lyyttisen näytteen; sp. 167,5 - 168,5°C.

10 Analyysi $C_{17}H_{22}N_4O_4$:lle

Laskettu: C 58,95 H 6,40 N 16,17

Saatu: C 58,77 H 6,42 N 16,13.

B. 2,4-diamino-5-(6,7-dimetoksi-2,3-dimetyyli-4-bent-
 sofuranyylimetyyli)pyrimidiini

15 Seosta, jossa oli 0,70 g (0,002 mol) 2,4-diamino-
 5-[3,4-dimetoksi-5-(1-metyyli-2-oksopropoksi)bentsyyli]-
 pyrimidiiniä 11 g:ssa polyfosforihappoa, sekoitettiin ja
 kuumennettiin höyryhauteella 20 minuuttia ja kaadettiin
 sitten 100 g:aan jäitä. Syntynyt seos tehtiin emäksiseksi
 20 väkevällä ammoniumhydroksidilla ja uutettiin sitten mety-
 leenikloridilla (100 ml). Uute pestiin vedellä (150 ml),
 kuivattiin vedettömällä magensiumsulfaatilla ja haihdutet-
 tiin tyhjössä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste (0,52 g,
 78 %). Uudelleenkiteyttäminen absoluuttisesta etanolista
 25 antoi analyyttisen näytteen; sp. yli 249°C (hajoaminen).

Analyysi $C_{17}H_{20}N_4O_3$:lle

Laskettu: C 62,18 H 6,14 N 17,06

Saatu: C 62,01 H 6,17 N 17,01.

Esimerkki 25

30 2,4-diamino-5-(2,3-dihydro-6,7-dimetoksi-2-metyyli-
 4-bentsofuranyylimetyyli)pyrimidiini

A. 5-(3-allyylioksi-4,5-dimetoksibentsyyli)-2,4-di-
 aminopyridiini

Otsikkoyhdiste valmistettiin 2,4-diamino-5-(3-hydr-
 35 oksi-4,5-dimetoksibentsyyli)pyrimidiinistä (20,0 g, 72,4

mmol) ja allyylibromidista esimerkin 24 A menetelmällä. Uudelleenkiteyttäminen 95-%:isesta etanolista antoi otsikkoyhdisteen valkoisina kiteinä (14,9 g); sp. 160 - 162°C.

Analyysi $C_{16}H_{20}N_4O_3$:lle

5 Laskettu: C 60,74 H 6,37 N 17,71

Saatu: C 60,94 H 6,45 N 17,62.

B. 5-(2-allyyli-3-hydroksi-4,5-dimetoksibentsyyli)-2,4-diaminopyrimidiini

Seosta, jossa oli 5-(3-allyylioksi-4,5-dimetoksibentsyyli)-2,4-diaminopyrimidiiniä (14,6 g, 46,2 mmol) ja N,N-dietyylianiiliinia, pidettiin 190°C:ssa (öljyhaude) typpi-atmosfäärissä 3,5 tuntia. Syntynyt liuos jäädytettiin ja kumimainen sakka lietettiin 95-%:iseen etanoliin, jolloin muodostui vaalean harmaa kiinteä aine (5,1 g); sp. 15 213 - 214°C (hajoaminen), joka ohutlevykromatografiassa piihappogeelillä eluenttina MeOH/CH₂Cl₂ (1:4) osoittautui identtiseksi analyyttisen näytteen kanssa. Uudelleenkiteyttäminen 95-%:isesta etanolista antoi otsikkoyhdisteen valkoisia kiteitä; sp. 217 - 218°C (hajoaminen).

20 Analyysi $C_{16}H_{20}N_4O_3$:lle

Laskettu: C 60,74 H 6,37 N 17,71

Saatu: C 60,70 H 6,40 N 17,70.

Yhdistettyjen emäliuosten kromatografialla saatiin lisää otsikkoyhdistettä (8,7 g).

25 C. 2,4-diamino-5-(2,3-dihydro-6,7-dimetoksi-2-metyyli-4-bentsofuranyylimetyyli)pyrimidiini

Seos, jossa oli 5-(2-allyyli-3-hydroksi-4,5-dimetoksibentsyyli)-2,4-diaminopyrimidiiniä (1,50 g, 4,74 mmol) ja polyfosforihappoa (50 g), kuumennettiin 95°C:seen ja pidettiin tässä lämpötilassa sekoittaen kunnes saatiin 30 kirkas vaaleankeltainen siirappi (n. 1 tunti). Tämä siirappi kaadettiin jääveteen ja syntynyt liuos tehtiin emäksiseksi ammoniumhydroksidilla. Saatu valkea sakka (1,3 g) kromatografoitiin piihappogeelillä eluoiden MeOH/CH₂lla 35 (1:9), jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena jauheena

(1,2 g). Uudelleenkiteyttäminen 95-%:isesta etanolista antoi valkoisen neulassikermän; sp. 216 - 219°C.

Analyysi $C_{16}H_{20}N_4O_3$:lle

Laskettu: C 60,74 H 6,37 N 17,71

5 Saatu: C 60,48 H 6,41 N 17,63.

Esimerkki 26

2,4-diamino-5-(6,7-dimetoksi-2-metyyli-4-bentsofu-
ranyylimetyyli)pyrimidiini

10 A. 2,4-diamino-5-[3,4-dimetoksi-5-(2-propyylioksi)-
bentsyyli]pyrimidiini

Otsikkoyhdiste valmistettiin 2,4-diamino-5-(3-hydr-
oksi-4,5-dimetoksibentsyyli)pyrimidiinistä ja propargyyli-
kloridista esimerkin 24 A menetelmällä. Uudelleenkiteyt-
tämisen 95-%:isesta etanolista antoi vaaleanharmaita neu-
15 lasia (73 %); sp. 160 - 161°C.

Analyysi $C_{16}H_{18}N_4O_3$:lle

Laskettu: C 61,13 H 5,77 N 17,82

Saatu: C 60,96 H 5,80 N 17,75.

20 B. 2,4-diamino-5-(6,7-dimetoksi-2-metyyli-4-bentsofu-
ranyylimetyyli)pyrimidiini

Seos, jossa oli 2,4-diamino-5-[3,4-dimetoksi-5-(2-
propynylioksi)bentsyyli]pyrimidiiniä (1,18 g, 3,75 mmol),
kaliumkarbonaattia (0,518 g, 3,75 mmol) ja sulfolaania (10
ml), kuumennettiin 220 - 230°C:seen typpiatmosfäärissä 20
25 minuutin aikana ja pidettiin sitten tässä lämpötilassa
vielä 15 minuuttia. Syntynyt tumma seos jäähdytettiin ja
sakka adsorboitiin piihappogeeliin. Otsikkoyhdiste eluoi-
ttiin MeOH/CH₂Cl₂:lla (1:9), jolloin saatiin vaaleanharmaa
jauhe uudelleenkiteyttämisen jälkeen 95-%:isesta etanolis-
30 ta: sp. 209 - 212°C.

Analyysi $C_{16}H_{18}N_4O_3 \cdot 0,5H_2O$:lle

Laskettu: C 59,43 H 5,92 N 17,33

Saatu: C 59,22 H 5,97 N 17,31.

Esimerkki 272,4-diamino-5-(1-metyyli-3-indolyylimetyyli)pyrimi-
diini

(Ei sisälly patenttivaatimuksessa 1 määriteltyihin
5 kaavan II mukaisiin yhdisteisiin; menetelmä analoginen
patenttivaatimuksessa 1 määritellylle.)

A. 3-aniliini-2-(1-metyyli-3-indolyylimetyyli)akryyli-
nitriili

10 Typpi-atmosfäärissä olevaan liuokseen, jossa oli 6,5
g (0,044 mol) 3-anilinopropionitriiliä 20 ml:ssa dimetyy-
lisulfoksidia, lisättiin 2,4 g (0,044 mol) natriummetok-
sidia. 5 minuutin sekoittamisen jälkeen seokseen lisättiin
6,5 g (0,041 mol) 1-metyyli-indoli-3-karboksialdehydiä [E.
Wenkert, J. H. Udelhofen ja N. K. Bhattacharya, J. Am.
15 Chem. Soc. 81 (1959), s. 3763] ja seosta kuumennettiin
135°C:ssä 30 minuuttia, mitä seurasi jäädyttäminen ja
laimentaminen 200 ml:lla vettä. Syntynyt sakka otettiin
talteen, suspendoitiin uudelleen 150 ml:aan vettä ja otet-
tiin uudelleen talteen, jolloin saatiin 9,14 g (78 %) ot-
20 sikkoyhdistettä; rakenne vahvistettiin ¹H-NMR:llä.

B. 2,4-diamino-5-(1-metyyli-3-indolyylimetyyli)pyrimi-
diini

100 ml:aan etanolipitoista guanidiiniliuosta, joka
oli valmistettu 2,10 g:sta (0,022 mol) guanidiinihydro-
25 kloridia ja 1,20 g:sta (0,022 mol) natriummetoksidia, li-
sättiin 5,00 g (0,017 mol) 3-anilino-2-(1-metyyli-3-indol-
yylimetyyli)akryylinitriiliä. Liuosta kuumennettiin palau-
tusjäädyttämällä 0,5 tuntia ja sitten lisättiin 100 ml 2-
metoksietanolia. Sisäisen lämpötilan annettiin vähitellen
30 nousta 120°C:seen tislamalla pois etanolia, minkä jälkeen
seosta kuumennettiin tässä lämpötilassa 4,75 tuntia. Reak-
tioseos jäädytettiin ja liuos poistettiin tyhjöissä. Jään-
nös kiteytettiin uudelleen 95-%:isestä etanolista, jolloin
saatiin 2 erää otsikkoyhdistettä (yhteensä 1,82 g , 41 %);
35 sp. 253 - 256°C (hajoaminen).

Analyysi $C_{14}H_{15}N_5$:lle

Laskettu: C 66,38 H 5,97 N 27,65

Saatu: C 66,05 H 6,04 N 27,89

Esimerkki 28

5 2,4-diamino-5-[(6,7-dimetoksibentso[b]tien-4-yyli)-
metyyli]pyrimidiinin valmistus

A. 1,2-dimetoksi-3-(2,2-dietoksietyylitio)bentseeni

Pulloon, joka oli varustettu lisäyssuppilolla, Gooch-putkella, lämpömittarilla, lauhduttimella ja typen-
 10 johtamislaitteella, lisättiin 6,71 g (0,04 mol) veratrolia
 75 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. n-butyylilitiumin 1,6
 M heksaaniliuos (27,5 ml, 0,044 mol) lisättiin tiputtaen
 20 minuutin aikana huoneen lämpötilassa. Seosta sekoitet-
 tiin 2 tuntia ja jäähdytettiin 5°C:seen, minkä jälkeen
 15 lisättiin 1,41 g (0,044 mol) rikkiä Erlenmeyer-pullosta,
 joka oli liitetty Gooch-putkeen. Seoksen annettiin lämmitä
 huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitettiin 30 minuuttia,
 minkä jälkeen lisättiin 6,62 ml (0,044 mol) bromiasetal-
 dehydriä dietyyliasetaalilla. Tätä seosta sekoitettiin huo-
 20 neen lämpötilassa 3 tuntia ja kuumennettiin sitten
 80°C:ssa 17 tuntia. Reaktioseos lisättiin sitten 100
 ml:aan vettä. Tetrahydrofuraanikerros erotettiin ja haih-
 dutettiin. Jäljelle jäi 11,9 g tummanruskeata öljyä, joka
 puhdistettiin pylväskromatografiolla piihappogeelillä
 25 käyttäen heptaani/dikloorimetaania (1:4), sitten dikloori-
 metaania ja sitten kloroformi/metanolia (19:1), jolloin
 saatiin 5,47 g (48 %) yhdistettä A öljynä.

Analyysi $C_{14}H_{22}SO_4$:lle

Laskettu: C 58,72 H 7,74 S 11,20

30 Saatu: C 58,61 H 7,79 S 11,27

NMR ($CDCl_3$) δ = 1,17 (tr, 6, $(CH_2\text{CH}_3)_2$), 3,08 (d, 2, CH_2CH), 3,58 (d-gt, 4, $(OCH_2\text{Me})_2$), 3,83 (d, 6, $(OMe)_2$), 4,64 (tr, 1, $CH_2\text{CH}$), 6,91 (s ja sh, 3, Ar).

B. 6,7-dimetoksibentso[b]tiofeeni

2,04 g:aan (7,1 mmol) yhdistettä A 30 ml:ssa dioksaania lisättiin 0,5 ml väkevää rikkihappoa typpi-atmosfäärissä. Seosta kuumennettiin 100°C:ssa 1,5 tuntia, minkä
5 jälkeen lisättiin vielä 0,3 ml väkevää rikkihappoa. Vielä 1 tunnin kuumentamisen jälkeen seos jäähdytettiin ja lisättiin 50 ml vettä. Seos neutraloitiin väkevällä ammoniumhydroksidilla ja uutettiin dikloorimetaaniin, mitä seurasi kuivaaminen magnesiumsulfaatilla ja liuottimen
10 poistaminen. Tuote puhdistettiin pylväskromatografialla piihappogeelillä käyttäen heksaani/dikloorimetaania (2:1), jolloin erottui 1,02 g (60 %) tuotetta B öljynä.

Aanalyysi $C_{10}H_{10}O_2S$:lle

Laskettu: C 61,83 H 5,19 S 16,51

15 Saatu: C 61,91 H 5,25 S 16,41.

MS: 194 (M^+), 179 ($M-Me$).

NMR ($CDCl_3$) δ = 3,93 (s, 3, OMe), 4,03 (s, 3, OMe), 7,06 (d, 1, ArH, J = 8,6Hz), 7,25 (d, 2, CH=CH, J = 5-6Hz), 7,48 (d, 1, ArH, J = 8,6Hz).

20 C. 2,4-diamino-5-[(6,7-dimetoksibentso[b]tien-4-yyli)-metyyli]pyrimidiini

Seos, jossa oli 0,45 g (2,3 mmol) tuotetta B ja 0,32 g (2,3 mmol) 2,4-diamino-5-hydroksimetyyllipyrimidiiniä, lisättiin 10 ml:aan jäätikkoa ja 0,4 ml:aan (4,6
25 mmol) väkevää kloorivetyhappoa ja keitettiin palautusjäähdyttään 6 tuntia. Liuottimet haihdutettiin, lisättiin 50 ml vettä ja seos neutraloitiin väkevällä vesipitoisella ammoniakilla pH-arvoon 9. Tuotetta uutettiin dikloorimetaani/metanoli-seoksella (3:1), 3 x 50 ml:n annoksella,
30 minkä jälkeen kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja liuottimet haihdutettiin. Jäännös (0,53 g) puhdistettiin pylväskromatografialla piihappogeelillä käyttäen eluenteja heksaani/dikloorimetaani (1:1), dikloorimetaani ja sitten dikloorimetaani/metanoli (9:1 ja 5:1). Otettiin
35 talteen 0,19 g:n fraktiot jäljelle jäänyttä lähtö-ainetta

(B) sekä 0,22 g seosta, joka sisälsi otsikkoyhdisteen, kuten todettiin NMR-spetroskopiolla. Seos erotettiin jakokiteyttämällä metanolista. Niukkaliukoisen jakeen erottamisen jälkeen helppoliukoisempi jae väkevöitiin ja annettiin seistä yön yli. Eristettiin kiteinen tuote, jonka sp. oli 230 - 231°C. Tämän osoitettiin NMR-spektroskopiolla olevan oleellisesti ainoa tuote; pyrimidinyylimetyyli-
 liittymän havaittiin olevan bentseenirenkaassa, koska yksi orto-sidotuista protoneista, jonka J-arvo on 8,6, puuttui,
 kun taas kaksoisviivapari tiofeenirenkaasta oli jäljellä
 (J = 5,44Hz). Ydin-Overhauser-NMR-tutkimukset johtivat päätelmään, että otsikkorakenne (Cl) oli 4-substituoitu isomeeri.

NMR (Me₂SO-d₆) δ = 3,84 (s, 3, 7-OMe), 3,89 (s, 5, 6-OMe + CH₂), 5,782 (br s, 2, pyrimidiini-NH₂), 6,23 (br s, 2, ArH-3, J = 5,44Hz). 3,89 ppm:ssä (6-OMe + CH₂) olevan singletin säteilyttämisestä oli seurauksena N.O.E-parannuksia H(3):lle, H(5):lle ja H(6'):lle, mikä osoitti, että tämä oli haluttu yhdiste.

Esimerkki 29

2,4-diamino-5-[(6,7-dimetoksibentso[b]tien-4-yyli)-metyyli]pyrimidiini

A. 3-(2,2-dietoksietyyllitio)-4,5-dimetoksibentsaldehydi

Morfoliinia (2,61 g, 0,03 mol) ja 50 ml kuivaa tetrahydrofuraania pantiin liekillä kuivattuun kolmikaulapulloon typpiatmosfäärissä ja jäähdytettiin -70°C:seen. Sitten lisättiin tiputussuppilon kautta tiputtaen n-butyylilitiumia (20,6 ml, 0,033 mol, 1,6 M heksaanissa) pitäen lämpötila -70°C:ssa. Sitten lisättiin hitaasti 25 ml:aan tetrahydrofuraania liuotettuna 5-bromi-3,4-dimetoksibentsaldehydiä ja reaktioseosta sekoitettiin sitten 1 tunti-50°C:ssa. Sen jälkeen lisättiin toinen ekvivalentti n-butyylilitiumia (20,6 ml, 0,033 mol) ja sen jälkeen rikkiä
 (1,06 g, 0,033 mol) Gooch-putken kautta ja reaktioseosta

sekoitettiin 1 tunti. Sitten reaktioseos kaadettiin kylmään veteen, tehtiin happameksi pH-arvoon 5 1-n kloorivetyhapolla, uutettiin etyyliasetaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin raakatuotteena 3,35 g (56 %:n saanto) 3,4-dimetoksi-5-merkaptobentsaldehydiä.

Edellä saatu raaka merkaptobentsaldehydi (2,78 g, 14 mmol) lietettiin 1,25 ml:aan absoluuttista etanolia typpiatmosfäärissä. Lisättiin natriummetylaattia (0,82 g, 15 mmol), reaktioseosta sekoitettiin 10 minuuttia, minkä jälkeen lisättiin 2,69 g (14 mmol) bromiasetaldehydin dietyyliasetaalialia. Reaktioseosta keitettiin palautusjäähdyt-
tään yön yli, kaadettiin veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 2,77 g oranssin väristä öljyä. Tämä puhdistettiin piihappogeelipylväässä eluoiden heksyyli/etyyliasetaatilla (19:1), jolloin saatiin 1,5 g otsikkoyhdistettä.

NMR ($\text{Me}_2\text{-SO-}d_6$) δ = 1,16 (tr, 6, Me_2), 3,19 (d, 2, SCH_2), 3,63 (kaksinkertainen kvartetti, 4, (CH_2Me_2)), 3,88 (s, 3, OMe), 3,94 (s, 3, OMe), 4,69 (tr, CH-CH_2), 7,43 (d, 1, Ar) 7,56 (d, 1, Ar), 9,91 (s, 1, CHO).

Analyysi $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{S}$:lle

Laskettu: C 57,30 H 7,05 S 10,20

Saatu: C 57,40 H 7,05 S 10,13.

B. 2,4-diamino-5-[3-(2,2-dietoksietyyllitio)-4,5-dimetoksibentsyyli]pyrimidiini

Edellä saatu aldehydi muutettiin 2-(3-2,2-dietoksietyyllitio)-4,5-dimetoksibentsyyli)-3-aniliiniakryylinitriiliksi anilinopropionitriilillä ja natriummetylaatilla dimetyylisulfoksidissa 2,5 millimoolin mittakaavassa samalla tavalla kuin esimerkissä 27 A. Raakatuote tästä reaktiosta kondensoitiin guanidiinihydrokloridin ja natriummetylaatin kanssa etanolissa kuten esimerkissä 27 B, jolloin saatiin raakatuote. Tämä puhdistettiin piihappogeelipylväässä eluoiden etyyliasetaatti/metanolilla (9:1), jolloin saatiin 0,51 g (62 %:n saanto), mitä seura-

si uudelleenkiteyttäminen 30-%:isesta etanoli/vedestä, jolloin saatiin 0,15 g otsikkoyhdistettä; sp. 117-118°C.

5 NMR (CDCl₃) δ = 1,19 (tr, 6, Me₂), 3,07 (d, 2, SCH₂CH), 3,61 (kaksinkertainen kvartetti, 4, (CH₂Me)₂), 3,79 (s, 3, OMe), 3,83 (s, 3, OMe), 4,53 (br s, 2, NH₂), 4,63 (tr, 1, SCH₂CH), 4,68 (br s, 2, NH₂), 6,52 (d, 1, Ar), 6,75 (d, 1, Ar), 7,76 (s, 1, pyrimidiini-H⁶).

Analyysi C₁₉H₂₈N₄O₄S:lle

10 Laskettu: C 55,86 H 6,91 N 13,71 S 7,85

Saatu: C 55,82 H 6,92 N 13,69 S 7,87.

C. 2,4-diamino-5-[(6,7-dimetoksibentso[b]tien-4-yyli)-metyyli]pyrimidiini

15 Edellä kohdassa B saatua tuotetta (0,31 g, 0,75 mmol) keitettiin palautusjäähdyttään 25 ml:ssa vettä ja 5 ml:ssa etanolia tyypiatmosfäärissä ja siihen lisättiin 0,6 ml väkevää rikkihappoa 0,2 ml:n annoksissa 3/4 ja 1,5 tunnin kuluttua ja kuumennettiin sitten vielä 1/2 tuntia. Reaktioseos neutraloitiin pH-arvoon 9,5, uutettiin metyleenikloridi/metanolilla (3:1) ja haihdutettiin. Raakatuote puhdistettiin piihappogeelipylväässä eluoiden 3 % metanolia sisältävällä metyleenikloridilla, jolloin saatiin 0,045 g tuotetta.

25 NMR (Me₂SO-d₆) δ = 3,84 (s, 3, OMe), 3,89 (s, 3, OMe), 5,68 (br s, 2, NH₂), 6,17 (br s, 2, NH₂), 7,05 (s, 1, Ar), 7,35 (s, 1, pyrimidiini-H⁶), 7,39 (d, 1, tieno-H, J = 5,5Hz), 7,55 (d, 1, tieno-H, J = 5,5Hz).

MS 316 (M⁺).

Analyysi C₁₅H₁₆N₄O₂S:lle

30 Laskettu: C 56,95 H 5,10 N 17,71

Saatu: C 56,88 H 5,14 N 17,62.

Näyte suurempimittakaavaisesta reaktiosta kiteytettiin uudelleen hydrokloridisuolana absoluuttisesta etanolista, jolloin saatiin otsikkoyhdisteen hydrokloridi; sp. 35 280 - 283°C.

Analyysi $C_{15}H_{16}N_4O_2S$:lle

Laskettu: C 51,06 H 4,86 N 15,88

Saatu: C 50,96 H 4,91 N 15,81.

Esimerkki 30

5 6-bromi-4,8-dimetyyli-2-(1H)-kinolinonin valmistus

Osa 1

Sekoituksen alaiseen liuokseen, jossa oli 20 g (0,107 mol) 4-bromi-2-metyylianiiliinia 25 ml:ssa tolueenia, lisättiin 9,0 g (0,107 mol) diketeeniä. Liuosta keitetiin palautusjäähdyttään 2 tuntia. Tolueeni poistettiin tyhjössä ja jäännös liuotettiin CH_2Cl_2 :een. Orgaanista liuosta uutettiin 2 x 250 ml:lla 1-n kloorivetyhappoa, pestiin 300 ml:lla vettä ja kuivattiin magnesiumsulfaattilla. CH_2Cl_2 poistettiin, jolloin saatiin 24,79 g (85,4 %) tuotetta, N-(4-bromi-2-metyylifenyyli)-3-oksobutyryami-
15 dia. Tuotteen uudelleenkiteytys etanoli/vesi-seoksesta antoi 24,0 g (82,6 %) keltaista kiteistä ainetta, jonka R_f oli 0,38 piihappogeelillä, kun eluenttina oli 1 % CH_3OH CH_2Cl_2 :ssa. Tuote käytettiin suoraan 6-bromi-4,8-dimetyyli-2-(1H)-kinoliinin valmistuksessa ilman enempää puhdistamista tai analyysiä.
20

Osa 2

Seosta, jossa oli 24,0 g (0,0888 mol) edellä saatua tuotetta 80 ml:ssa väkevää rikkihappoa, kuumennettiin 25 95°C:ssa (vesihaude) 1,25 tuntia. Syntynyt seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja kaadettiin jäihin. Muodostunut nahanruskea kiinteä aine otettiin talteen, pestiin useita kertoja vedellä ja kuivattiin tyhjössä 100°C:ssa. Tuote kiteytettiin uudelleen kuumasta dimetyyliformamidista, 30 jolloin saatiin 13,62 g (60,8 %) nahanvärisiä kiteitä; sp. 246 - 250°C.

R_f -arvo oli 0,25 piihappogeeli-TLC:llä eluenttina 1 % CH_3OH sisältävä CH_2Cl_2 .

Alkuaineanalyysi $C_{11}H_{10}BrNO$:lle; molekyylipaino 252,118

Laskettu: C 52,41 H 4,00 N 5,56 Br 31,70

Saatu: C 52,37 H 4,05 N 5,54 Br 31,63

6-bromi-2-kloori-4,8-dimetyylikinoliinin valmistus

- 5 Liuosta, jossa oli 13,52 g (0,054 mol) 6-bromi-4,8-dimetyyli-2-(1H)-kinolinonia 60 ml:ssa $POCl_3$ typpi-atmosfäärissä, keitettiin palautusjäähdyttään 5,5 tuntia ja jäähdytettiin sitten, jolloin muodostui keltainen sakka. Sakka koottiin ja pestiin jäävedessä $POCl_3$:n poistamiseksi.
- 10 Saatiin valkoinen kiteinen tuote, saanto 9,38 g. Alkusuodos kaadettiin voimakkaasti sekoittaen lietteeseen, jossa oli väkevää NH_4OH ja jäitä, jolloin muodostui nahanruskea sakka; saanto 4,52 g. Reaktion kokonaissaanto oli 100 %.
- 15 Ensimmäinen eristetty tuote saatettiin alkuaineanalyysiin (sp. 168,5 - 170,5°C) ja sen R_f -arvo oli 0,78 piihappogeeli-TLC:llä, jolloin eluenttina oli heksaani/etyyliasetatti (4:1).

Alkuaineanalyysi $C_{11}H_9BrClN$:lle; molekyylipaino 270,563

Laskettu: C 48,43 H 3,35 N 5,18 Br 29,53 Cl 13,10

- 20 Saatu: C 48,71 H 3,39 N 5,17 Br 29,48 Cl 13,08

6-bromi-4,8-dimetyyli-2-(morfolin-1-yyli)kinoliinin valmistus

- 25 Liuosta, jossa oli 3,0 g (0,011 mol) 6-bromi-2-kloori-4,8-dimetyylikinoliinia 30 ml:ssa morfoliinia typpi-atmosfäärissä, keitettiin palautusjäähdyttään 2,5 tuntia. Liuos jäähdytettiin, jolloin saatiin 2 erää valkoisia kiteitä; saanto 3,50 g (98,3 %). Tuotteen R_f -arvo oli 0,38 piihappogeeli-TLC:llä eluenttina CH_2Cl_2 . Ensimmäinen erä (sp. 155 - 158°C) saatettiin alkuaineanalyysiin.

- 30 Alkuaineanalyysi $C_{15}H_{17}BrN_2O$:lle; molekyylipaino 321,225

Laskettu: C 56,09 H 5,33 N 8,72 Br 24,88

Saatu: C 56,09 H 5,35 N 8,69 Br 24,94.

4,8-dimetyyli-2-(morfolin-1-yyli)-6-kinoliini-
karbaldehydin valmistus

Sekoituksen alaiseen liuokseen, jossa oli 0,70 g
(0,00218 mol) 6-bromi-4,8-dimetyyli-2-(morfolin-1-yyli)-
5 kinoliinia 30 ml:ssa vastatislattua tetrahydrofuraania
typpi-atmosfäärissä -78°C:ssa, lisättiin 2,81 ml (0,00450
mol) 1,6 M n-butyylilitiumia tiputtaen 5 minuutin aikana.
Liuosta sekoitettiin 10 minuuttia ja lisättiin yhtenä an-
10 noksenä 0,36 ml (0,00470 mol) vastatislattua dimetyyli-
formamidia. Reaktioseosta sekoitettiin vielä 30 minuuttia
-78°C:ssa ja kaadettiin sitten 10 ml:aan 1-n kloorivety-
happoa ja jäihin reaktion tukahduttamiseksi. Hapanta
liuosta uutettiin 3 x 25 ml:lla CH₂Cl₂. Orgaaninen uute
pestiin vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Sen
15 jälkeen kun liuotin oli poistettu tyhjössä, raakatuote,
painoltaan 0,45 g (76,3 %), liuotettiin n. 10 ml:aan
CH₂Cl₂/etyyliasetaatia (20:1), joka oli pantu 8 tuuman
(n. 20 cm) piihappogeeli-flash-kolonniin, ja eluoitiin
liuottimella. Haluttu tuote antoi kirkkaasti fluoresoivan
20 täplän; R_f-arvo oli 0,35 TLC:llä eluenttina CH₂Cl₂/etyyli-
asetaatia (20:1). Flash-kolonnin jakeet, jotka sisälsivät
tämän R_f:n, koottiin ja yhdistettiin, jolloin saatiin
0,35 g (59,3 %) tuotetta. Osa tästä tuotteesta kiteytet-
tiin uudelleen absoluuttisesta etanolista, jolloin saatiin
25 vaaleankeltaisia kiteitä, joiden sp. oli 161,5 - 162,5°C
ja joilla oli yksinkertainen täplä TLC:llä; R_f-arvo oli
0,35.

Alkuaineanalyysi C₁₆H₁₈N₂O₂:lle; molekyylipaino 270,333

Laskettu: C 71,09 H 6,71 N 10,36

30 Saatu: C 70,93 H 6,73 N 10,31.

2,4-diamino-5-(4,8-dimetyyli-2-morfolin-1-yyli-6-
kinolinyyli)pyrimidiinin valmistus

Osa 1

Sekoituksen alaiseen liuokseen, jossa oli 0,95 g
35 (0,00351 mol) 4,8-dimetyyli-2-morfolin-1-yyli)-6-kinolii-

nikarbaldehydiä ja 0,54 g (0,00396 mol) 3-anilinopropionitriiliä 12 ml:ssa kuivaa dimetyylisulfoksidia typpiatmosfäärissä, lisättiin 0,21 g (0,00386 mol) natriummetoksidia yhtenä annoksena. Reaktioseoksen lämpötila nostettiin 100°C:seen ja pidettiin siinä sekoittaen typpiatmosfäärissä 2 tuntia. Liuos kaadettiin sitten n. 50 g:aan jäitä ja sekoitettiin, jolloin muodostui nahanvärisiä kiteitä. Kiteinen tuote koottiin ja pestiin useita kertoja vedellä. Raakatuote kiteytettiin uudelleen absoluuttisesta etanolista, jolloin saatiin 4 erää vaalean keltaruskeita kiteitä, jotka painoivat 0,76 g (54,3 %). Ensimmäinen näistä eristä, painoltaan 0,58 g (41,4 %); sp. 192-196°C; antoi kaksi vallitsevaa täplää TLC:llä, eluenttina heksaani/etyyliasetatti (2:1), joiden R_f -arvot olivat 0,41 ja 0,33. Jälkimmäiset 3 erää sisälsivät näitä samoja R_f -arvoja sekä yhden muun täplän, R_f -arvo 0,57. NMR osoitti odotetun tuotteen. Tuotetta ei puhdistettu enempää.

Osa 2

Liuokseen, jossa oli 0,64 g (0,00161 mol) tuotetta edellisestä vaiheesta 70 ml:ssa absoluuttista etanolia typpiatmosfäärissä, lisättiin guanidiiniliuos, joka oli saatu saattamalla 0,46 g (0,00482 mol) guanidiinihydrokloridia reagoimaan 0,43 g:n (0,00805 mol) kanssa natriummetoksidia (natriumkloridi poistettu suodattamalla). Syntynyttä liuosta keitettiin palautusjäähdyttämällä ja seurattiin TLC:llä. 4 tunnin kuluttua reaktio ei enää näyttänyt kehittävän lisää tuotetta, ja sen vuoksi saatettiin 0,15 g (1 ekviv.) guanidiinihydrokloridia ja 0,13 g (1,5 ekviv.) natriummetoksidia reagoimaan 5 ml:ssa absoluuttista etanolia; natriumkloridi poistettiin ja syntynyt liuos lisättiin reaktioseokseen. Reaktioseosta keitettiin sitten palautusjäähdyttämällä vielä 1 - 5 tuntia, jolloin tapahtui vähän tai ei ollenkaan havaittavaa muutosta tuotteen määrässä määritettynä TLC:llä. Liuotin poistettiin tyhjöissä, jolloin jäljelle jäi punaoranssin värinen jäännös, joka

- liuotettiin $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ -seokseen (10:1), vietiin piihappogeeli-flash-kolonnein (12 tuumaa; n. 30 cm) ja eluoitiin samalla liuottimella. Yhdistettiin jakeet, jotka sisälsivät tuotteen, jonka R_f -arvo oli 0,34 TLC:llä, jolloin saatiin 0,25 g tuotetta (42,4 %); sp. 225 - 233°C. Tämä tuote uudelleenkiteytettiin toistuvasti absoluuttisesta etanolistä käyttäen mukana väriä poistavaa hiiltä vähäisen keltaisen R_f -arvoltaan 0,25 komponentin poistamiseksi, jota ei voitu poistaa kromatografisella menetelmällä. Lopputuote oli valkoinen kiteinen aine; saanto 0,013 g (2,20 %); sp. 248 - 251°C; ja sillä oli 1 ainoa täplä TLC:llä.
- Alkuaineanalyysi $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$:lle; molekyylipaino 364,473
- Laskettu: C 65,91 H 6,64 N 23,06
- Saatu: C 63,19 H 6,50 N 22,04.
- 15 NMR oli yhtäpitävä rakenteen kanssa.

Esimerkki 31

2,4-diamino-5-(2-metoksi-4-metyyli-7-kinolyyliimetyyli)pyrimidiini
N-(3-bromifenyyli)-3-oksobutyyriamidi

- 20 Kuumennettuun (80°C, öljyhaudelämpötila) liuokseen, jossa oli 20,00 g (0,12 mol) m-bromianiliinia 200 ml:ssa kuivaa tolueenia, lisättiin tiputtaen 30 minuutin aikana 12 g (0,14 mol) diketeeniä 100 ml:ssa kuivaa tolueenia. Kun lisäys oli loppuun suoritettu, reaktioseosta keitettiin
- 25 palautusjäähdyttäen 5 tuntia. Tolueeni poistettiin sitten tyhjössä, jolloin saatiin keltainen sakka. Uudelleenki-
 teyttäminen tolueenista antoi 14,70 g (48 %) tuotetta vaaleanpunaisina kiteinä; sp. 94 - 95°C.
- NMR ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) δ = 11,01 (br s, 1H), 7,95 (dd, 1H, J = 2Hz), 7,65 - 7,15 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,20 (s, 3H).
- 30 Analyysi $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$:lle
- Laskettu: C 46,90 H 3,94 N 5,47 Br 31,20
- Saatu: C 47,02 H 3,95 N 5,44 Br 31,11.

2-hydroksi-4-metyyli-7-bromikinoliini

6,65 g (26,00 mmol) N-(3-bromifenyyl)-3-oksobutyryamidia kuumennettiin 30 ml:ssa väkevää rikkihappoa 120°C:ssa (öljyhaudelämpötila) 1,5 tuntia. Reaktioseos
5 kaadettiin sitten jäihin, jolloin muodostui sakka. Tämä suodatettiin ja pestiin toistuvasti vedellä. Kuivaamisen jäljään se kiteytettiin uudelleen 95-%:isesta etanolista, jolloin saatiin 5,21 g (94 %) tuotetta valkoisena kiinteänä aineena; sp. 275 - 276°C.

10 NMR ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) δ = 11,65 (br s, 1H), 7,60 (d, 1H, J = 9Hz), 7,45 (d, 1H, J = 2Hz), 7,30 (dd, 1H, J = 9,2Hz), 6,70 (d, 1H, J = 1Hz), 2,35 (d, 3H, J = 1Hz).

Analyysi $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrNO}$:lle

Laskettu: C 50,45 H 3,37 N 5,88 Br 33,56

15 Saatu: C 50,46 H 3,39 N 5,84 Br 33,56.

2-kloori-4-metyyli-7-bromikinoliini

5,00 g 2-hydroksi-4-metyyli-7-bromikinoliinia keitetiin palautusjähdyttään 50 ml:ssa fosforioksikloridia 2 tuntia. Reaktioseos kaadettiin sitten seokseen, jossa
20 oli jäitä ja väkevää ammoniumhydroksidia. Tästä käsittelystä syntynyt sakka suodatettiin ja pestiin sitten toistuvasti vedellä. Se koottiin sitten 95-%:iseen etanoliin ja kuumennettiin. Liukenemattomat epäpuhtaudet suodatettiin ja suodoksen annettiin kiteytyä. Saatiin 3,82 g

25 (71 %) tuotetta valkoisina kiteinä; sp. 73 - 74°C.

NMR ($\text{Me}_2\text{-SO}-d_6$) δ = 8,17 (d, 1H, J = 2Hz), 8,10 (d, 1H, J = 9Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 9,2Hz), 7,55 (d, 1H, J = 1Hz), 2,70 (d, 3H, J = 1Hz).

Analyysi $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrClN}$:lle

30 Laskettu: C 46,82 H 2,75 N 5,46

Saatu: C 46,85 H 2,79 N 5,42.

2-metoksi-4-metyyli-7-bromikinoliini

Seosta, jossa oli 3,00 g (12,00 mmol) 2-kloori-4-metyyli-7-bromikinoliinia ja 0,63 g (12,00 mmol) natriummetoksidia, kuumennettiin palautusjähdyttään 30 ml:ssa
35

kuivaa metanolia 48 tuntia. Metanoli poistettiin sitten tyhjössä ja syntynyt väkevöite koottiin metyleenikloridiin. Metyleenikloridiliuosta pestiin toistuvasti kyllästetyllä natriumkloridilla. Kuivaamisen (magnesiumsulfaatti), liuottimen poistamisen ja uudelleenkiteyttämisen jälkeen tolueenista saatiin 2,63 g (87 %) tuotetta valkoisina kiteinä; sp. 58 - 60°C.

NMR ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) δ = 7,80 (d, 1H, J = 9Hz), 7,85 (d, 1H, J = 2Hz), 7,55 (dd, 1H, J = 9,2Hz), 6,80 (d, 1H, J = 9Hz), 3,80 (s, 3H), 2,55 (d, 3H, J = 1Hz).

Analyysi $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrNO}$:lle

Laskettu: C 52,40 H 4,00 N 5,56 Br 31,70

Saatu: C 52,25 H 4,00 N 5,51 Br 31,59.

2-metoksi-4-metyyli-7-kinoliinikarbaldehydi

50 ml:n liekillä kuivatussa pyöreäpohjaisessa kolmikaulapullossa liuotettiin typpi-atmosfäärissä 1,50 g (5,90 mmol) 2-metoksi-4-metyyli-7-bromikinoliinia 20 ml:aan vastatislattua tetrahydrofuraania. Tämä tetrahydrofuraaniliuos jäähdytettiin sitten -76°C:seen (hiilihappojää/asetoni), minkä jälkeen lisättiin tiputtaen (ruiskun kautta) 7,65 ml n-butyylilitiumia (1,56 M n-BuLi heksaanissa). 5 minuutin sekoittamisen jälkeen lisättiin ruiskulla 1,25 ml (16,00 mmol) kuivaa N,N-dimetyyliformamidia. Reaktioseos saatettiin sitten -20°C:seen. Lisättiin hitaasti vettä ja sitten 1-n kloorivetyhappoa. Eetteriuuton ja uudelleenkiteyttämisen jälkeen tolueenista saatiin 0,90 g (76 %) tuotetta valkoisena kiinteänä aineena; sp. 111 - 112°C.

NMR ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) δ = 10,24 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, J = 2Hz), 8,15 (d, 1H, J = 8Hz), 7,85 (dd, 1H, J = 8,2Hz), 7,08 (br s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,65 (d, 3H, J = 1Hz).

Analyysi $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}$:lle

Laskettu: C 71,62 H 5,51 N 6,96

Saatu: C 71,48 H 5,55 N 6,92.

2-(2-metoksi-4-metyyli-7-kinolyyylimetyyli)-3-anilinoakryylnitriili

Sekoituksen alaiseen seokseen, jossa oli 0,65 g (3,20 mmol) 2-metoksi-4-metyyli-7-kinoliinikarbaldehydiä ja 0,52 g (3,50 mmol) anilinopropionitriiliä 10 ml:ssa kuivaa dimetyylisulfoksidia, lisättiin yhtenä annoksena 0,19 g (3,50 mmol) natriummetoksidia. Syntynyttä seosta kuumennettiin sitten 90 - 95°C:ssa (sisälämpötila) 2 tuntia, minkä jälkeen dimetyylisulfoksidi poistettiin tyhjössä. Tislatus veden lisääminen syntyneeseen väkevöitteeseen muodosti ruskean sakan. Tämä suodatettiin, pestiin toistuvasti vedellä ja ilma kuivattiin. Uudelleen kiteytettiin absoluuttisesta etanolista, jolloin saatiin 0,49 g (46 %) tuotetta vaaleanruskeana kiinteänä aineena; sp. 170-172°C.

Analyysi $C_{21}H_{19}N_3O$:lle

Laskettu: C 76,57 H 5,81 N 12,76

Saatu: C 76,34 H 5,83 N 12,60.

2,4-diamino-5-(2-metoksi-4-metyyli-7-kinolyylime-tyyli)pyrimidiini

0,17 g (1,82 mmol) guanidiinihydrokloridia ja 0,13 g (2,44 mmol) natriummetoksidia sekoitettiin 5 minuuttia typpi-atmosfäärissä. Muodostunut natriumkloridisuola suodatettiin sitten pois ja suodos lisättiin pyöreäpohjaiseen pulloon, joka sisälsi 0,20 g (0,60 mmol) 2-(2-metoksi-4-metyyli-7-kinolyyylimetyyli)-3-anilinoakryylnitriiliä. Tätä syntynyttä seosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä yön yli. Ekvimolaarinen määrä guanidiinia, kuten edellä natriummetoksidikäsittelyn jälkeen, lisättiin vielä ja reaktioseosta keitettiin palautusjäähdyttämällä vielä 24 tuntia. Absoluuttinen etanoli poistettiin sitten tyhjössä. Syntyneeseen väkevöitteeseen lisättiin metanoli/vesiseosta (9:1). Muodostui ruskea sakka. Tämä koottiin ja kuivattiin. Kahden flash-kolonnikromatografian (20 - 26 g piihappogeeliä, 230 - 400 mesh, metyleenikloridi/metanoli;

piihihappogeeliä, 230 - 400 mesh, metyleenikloridi/metanolii;
9:1), jälkeen saatiin 0,025 g (14 %) tuotetta vaaleanhar-
maana kiinteänä aineena; sp. 205 - 260°C.

5 NMR ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) δ = 7,90 (d, 1H, J = 8,50Hz), 7,65 (s, 1H),
7,60 (d, 1H, J = 2Hz), 7,35 (dd, 1H, J = 8,50, 2Hz), 7,85
(d, 1H, J = 1Hz), 6,16 (br s, 2H), 5,76 (br s, 2H), 3,92
(s, 3H), 3,79 (s, 2H), 2,57 (d, 3H, J = 1Hz).

Analyysi $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O} \cdot 0.3/5\text{H}_2\text{O}$:lle

Laskettu: C 62,77 H 5,99 N 22,88

10 Saatu: C 62,88 H 5,96 N 22,91

Esimerkki 32

2,4-diamino-5-(1,2-dihydro-2,2,4-trimetyyli-6(1H)-
kinolyyylimetyyli)pyrimidiini-dihydrokloridi

1,2-dihydro-2,2,4-trimetyylikinoliinia (1,73 g, 10
15 mmol) käsiteltiin esimerkin 1 menetelmällä 2,4-diamino-5-
hydroksimetyylypyrimidiinillä ja jatkokäsiteltiin samalla
tavalla kuin esimerkissä 1. Raakatuote puhdistettiin pii-
happogeelipylväässä eluoiden metyleenikloridi/metanolilla
(19:1), mitä seurasi uudelleenkitäytminen etanolista 2
20 ekvivalentin kanssa kloorivetyhappoa, jolloin saatiin ot-
sikkoyhdiste; sp. 260 - 264°C.

Analyysi $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$:lle

Laskettu: C 54,12 H 6,41 N 18,56

Saatu: C 54,48 H 6,51 N 18,17.

Esimerkki 33

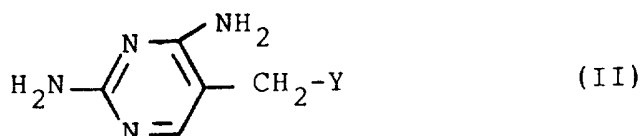
Yhdisteen bakteerien vastaisen aktiivisuuden in vitro vertaaminen trimetopriimiin ilmaistuna suhteena yhdisteen M.I.C./trimetopriimin M.I.C., jossa M.I.C. = minimiestokonsentraatio [$\mu\text{g/ml}$]*

Organismi	Yhdiste						M.I.C. trimetopriimi $\mu\text{g/ml}$
	9	11	13	19	25	28	
Streptococcus pyogenes, CN10	1,0	1,0	0,1	-	0,1	0,1	0,1
Staphylococcus aureus, CN491	0,3	1,0	0,1	1,0	0,1	3,0	0,1
Vibrio cholerae, ATCC14035	0,3	1,0	0,3	3,0	-	0,1	0,1
Mycobacterium smegmatis, S3254	0,3	1,0	1,0	3,0	1,0	0,3	1,0
Salmonella typhosa, CN512	1,0	3,0	1,0	3,0	10,0	1,0	0,1
Escherichia coli, CN314	1,0	10,0	3,0	3,0	5,0	3,0	0,3
Serratia marcescens, CN2398	1,0	3,0	1,0	3,0	1,0	3,0	10,0
Klebsiella pneumoniae, CN3632	1,0	10,0	0,3	3,0	5,0	3,0	3,0
Proteus mirabilis, S2409	1,0	10,0	0,3	3,0	5,0	3,0	3,0

*) Luvut, jotka ovat pienempiä kuin 1 osoittavat suurempaa tehokkuutta kuin trimetopriimillä.

Patenttivaatimukset

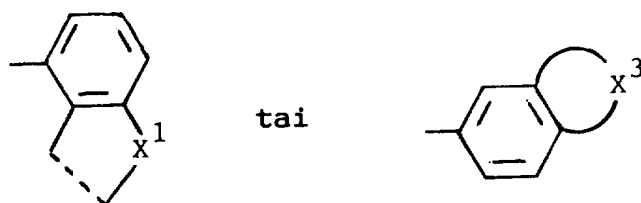
1. Menetelmä bakteerien vastaisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (II)



10

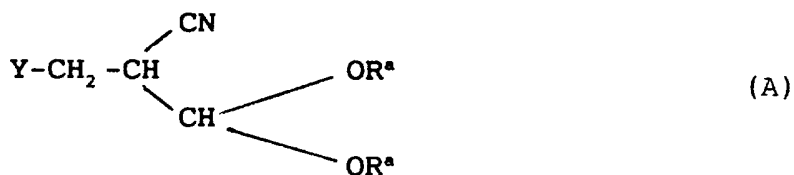
tai sen suolan, N-oksidin tai asyylijohdannaisen valmistamiseksi, jossa kaavassa Y on ryhmä

15



20 X^1 on happi- tai rikkiatomi, ryhmä $S(O)_n$, jossa n on 1 tai 2, tai ryhmä NR^1 , jossa R^1 on vety tai C_{1-4} -alkyyli, ja (X^3) on 6-jäseninen rengas, joka mahdollisesti sisältää typpiä, ja katkoviiva merkitsee yksinkertaista sidosta tai kaksoissidosta ja ryhmä Y on mahdollisesti substitu-
 25 tuoitu 1 - 4 substituentilla ryhmästä halogeeni, C_{2-4} -alkenyyli, C_{1-4} -alkyyli, amino, C_{1-4} -alkyyli, mono- tai disubstituoitu amino, morfolino, piperidino, pyrrolidino, piperatsino, hydroksi, nitro, C_{1-4} -alkoksikarbonyyli ja C_{1-4} -alkyyli- tai C_{1-4} -alkoksiryhmä, joka voi olla substitu-
 30 tuoitu halogeenilla, hydroksilla tai C_{1-3} -alkoksilla, t u n n e t t u siitä, että

a) i) saatetaan guanidiinisuoletta reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (A) tai (B)



5



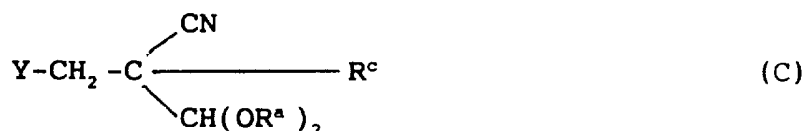
10

joissa Y tarkoittaa samaa kuin edellä, R^a on C_{1-4} -alkyyli ja R^b on nukleofiilinen poistuva ryhmä, kuten C_{1-4} -alkoksi-ryhmä, esimerkiksi metoksi, etoksi tai metoksietoksi, tai amino, C_{1-4} -alkyyliamino, bentsyyliamino, di- C_{1-4} -alkyyliamino, naftyyliamino, mahdollisesti substituoitu anilino, morfolino, piperidino tai N-metyylipiperatsino, ja edullisimmin R^b on anilinoryhmä; tai

15

ii) saatetaan yhdiste, jolla on kaava (C)

20



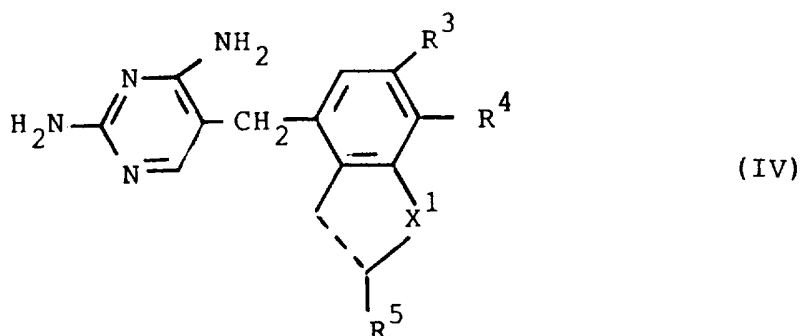
jossa Y ja R^a tarkoittavat samaa kuin edellä ja R^c on alkoksikarbonyyli- tai aldehydiryhmä, reagoimaan kalium- tai natriumhydroksidin kanssa C_{1-4} -alkanolissa, minkä jälkeen lisätään guanidiinia; tai

25

b) kun halutaan valmistaa yhdiste, jolla on kaava

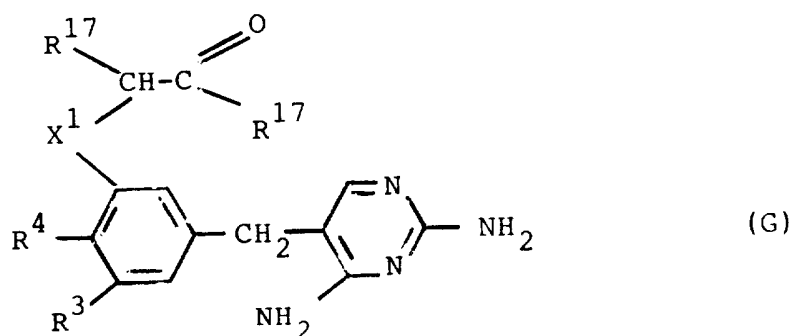
30

(IV)



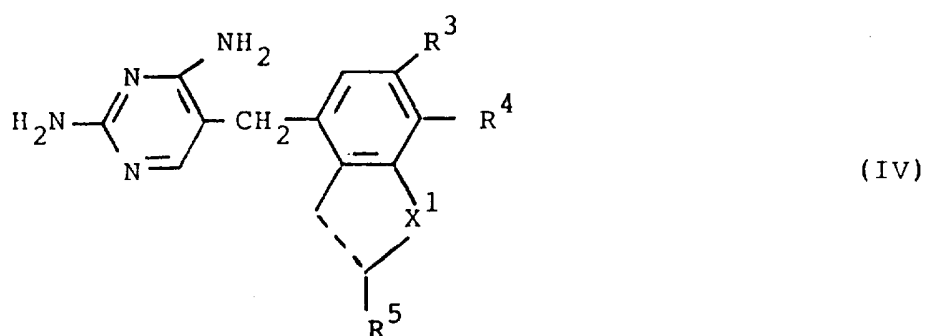
35

tai sen suola, N-oksidi tai asyylijohdannainen, jossa kaavassa X^1 on happi, rikki tai ryhmä NR^1 tai $S(O)_n$, kuten edellä määriteltiin, katkoviiva merkitsee yksinkertaista sidosta tai kaksoissidosta, ja R^3 on vety tai kaavan (II) yhteydessä määritelty ryhmän Y substituentti, R^4 on kaavan (II) yhteydessä määritelty ryhmän Y substituentti ja R^5 on vety tai C_{1-4} -alkyyli, syklisoidaan yhdiste, jolla on kaava (G)



jossa X^1 , R^3 ja R^4 tarkoittavat samaa kuin edellä ja ryhmät R^{17} ovat samat tai erilaiset ja ovat kumpikin vety tai C_{1-4} -alkyyli; tai

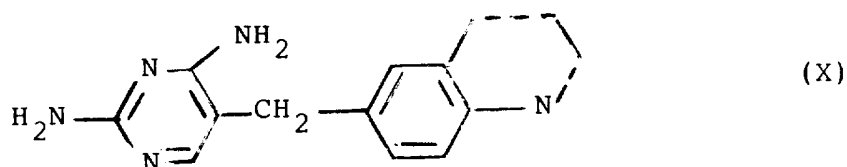
c) i) kun halutaan valmistaa yhdiste, jolla on kaava (IV)



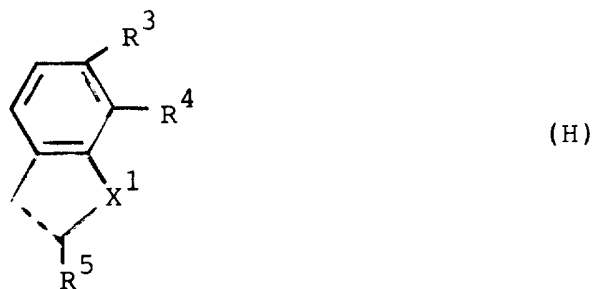
tai sen suola, N-oksidi tai asyylijohdannainen, jossa kaavassa X^1 on happi, rikki tai ryhmä NR^1 tai $S(O)_n$, kuten edellä määriteltiin, katkoviiva merkitsee yksinkertaista sidosta tai kaksoissidosta ja R^3 ja R^5 ovat samat tai erilaiset ja kumpikin on vety tai kaavan (II) yhteydessä määriteltä ryhmän Y substituentti ja R^4 on vety, hydroksi, alkoksi, amino tai substituoitu amino, tai

ii) kun halutaan valmistaa yhdiste, jolla on kaava

(X)



tai sen suola, N-oksidi tai asyylijohdannainen, jossa kaavassa vähintään toinen katkoviivoista merkitsee yksinkertaista sidosta ja, kun katkoviiva tyypeen merkitsee yksinkertaista sidosta, tyypeen on liittynyt vety tai alkyyli-ryhmä, saatetaan yhdiste, jolla on kaava (H)

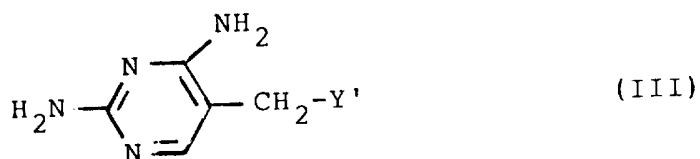


jossa R^3 , R^4 , R^5 , X^1 ja katkoviiva merkitsevät kuten edellä kaavan (IV) yhteydessä määriteltiin, tai yhdiste, jolla on kaava (L)

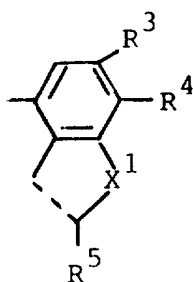


jossa ainakin toinen katkoviivoista merkitsee yksinkertaista sidosta ja kun katkoviiva tyypeen merkitsee yksinkertaista sidosta, tyypeen on liittynyt vety tai alkyyli-ryhmä, reagoimaan 2,4-diamino-5-hydroksimetyyli-pyrimidiini- tai sen eetterin kanssa; tai

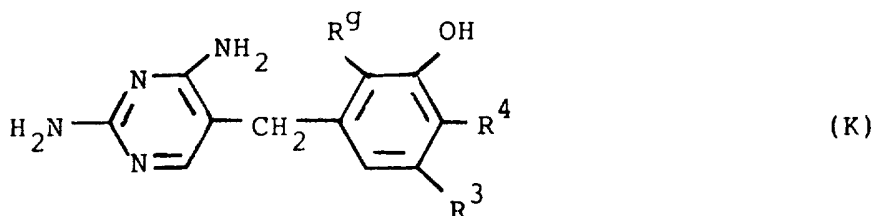
d) kun halutaan valmistaa yhdiste, jolla on kaava (III)



jossa Y' on ryhmä

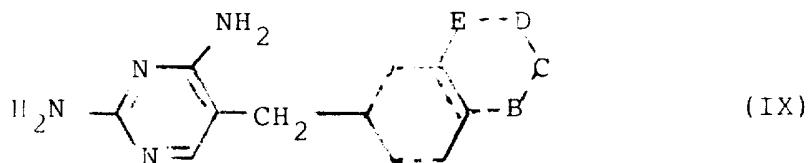


jossa X¹ on happi, R³ ja R⁴ ovat samat tai erilaiset ja ovat kumpikin vety, halogeeni, hydroksi, merkapto tai C₁₋₄-alkyyli- tai C₁₋₄-alkoksiryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, hydroksilla tai C₁₋₂-alkoksilla, ja R⁵ on C₁₋₄-alkyyli, syklisoidaan yhdiste, jolla on kaava (K)

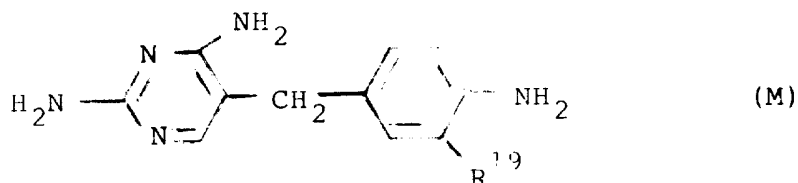


jossa R^g on $CH_2CH=CHR^h$, jossa R^h on vety tai C_{1-3} -alkyyli, syklisoimiskatalyytin, kuten pyridiniumkloridin, bromivetyhappoetikkahapposeoksen, rikkihappokloorivetyhapposeoksen tai kaliumbisulfaatin läsnäollessa; tai

5 e) kun halutaan valmistaa yhdiste, jolla on kaava (IX)



jossa typpi-atomi on asemassa B ja katkoviivat edustavat kaksoissidoksia, kondensoidaan/syklisoidaan yhdiste, jolla on kaava (M)



jossa R^{19} on halogeeni, C_{1-4} -alkyyli, C_{1-4} -alkoksi tai C_{1-4} -alkyyllitio, yhdisteen kanssa, jolla on kaava (N)

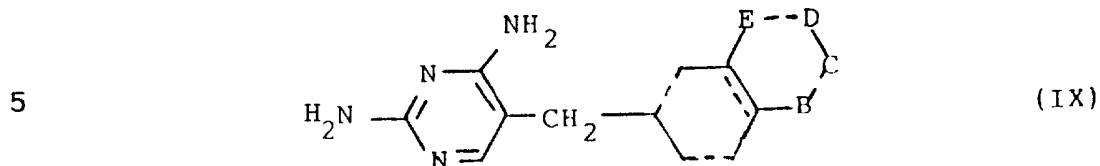
25



30

jossa ryhmät R^{20} ovat samoja tai erilaisia ja ovat kumpikin vety tai C_{1-4} -alkyyli, happamissa olosuhteissa, kuten laimeassa etanolipitoisessa kloorivetyhapossa; tai

f) kun halutaan valmistaa yhdiste, jolla on kaava
(IX)



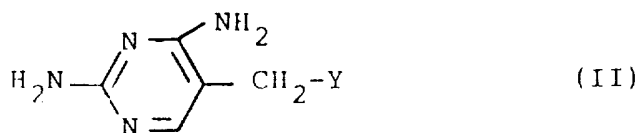
jossa typpi-atomi on asemassa B, C, D tai E ja kaikki kat-
koviivat edustavat kaksoissidoksia, hapetetaan yhdiste,
jolla on kaava (IX), jossa kaikki katkoviivat eivät edusta
kaksoissidoksia, sopivissa dehydrausolosuhteissa, kuten
korotetuissa lämpötiloissa dehydrauskatalyytin, kuten pla-
tinaoksidin läsnäollessa, ja haluttaessa muutetaan saatu
kaavan (II) mukainen yhdiste toiseksi kaavan (II) mukai-
seksi yhdisteeksi hydraamalla yksi tai useampia kaksois-
sidoksia, liittämällä nitrosubstituentti ryhmään Y ja/tai
pelkistämällä nitro-ryhmä aminoryhmäksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan
2,4-diamino-5-(8-metoksi-4-metyyli-6-kinolyyylimetyyli)pyr-
imidiini,
2,4-diamino-5-(4-metyyli-8-nitro-6-kinolyyylimetyyli)pyr-
imidiini,
2,4-diamino-5-(8-metoksi-2,4-dimetyyli-6-kinolyyylimetyy-
li)pyrimidiini,
2,4-diamino-5-(1,2,3,4-tetrahydro-8-metoksi-1,4-dimetyy-
li-6-kinolyyylimetyyli)pyrimidiini,
2,4-diamino-5-(2,3-dihydro-6,7-dimetoksi-2-metyyli-4-bent-
sofuranyylimetyyli)pyrimidiini,
2,4-diamino-5-(6,7-dimetoksi-2-metyyli-4-bentsofuranyyli-
metyyli)pyrimidiini tai
2,4-diamino-5-(6,7-dimetoksibentso[b]tien-4-yyylimetyyli)-
pyrimidiini.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en antibakteriell förening med formeln (II)

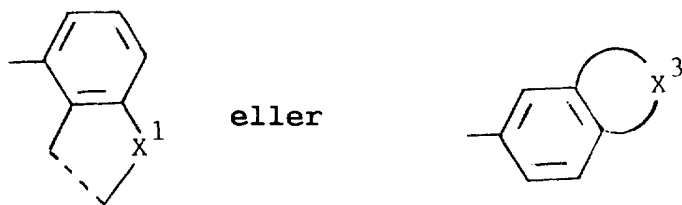
5



10

eller ett salt, N-oxid eller ett acylderivat därav, i vilken formel Y är en grupp

15

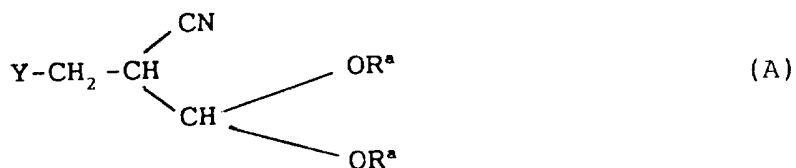


20 X^1 är en syre- eller svavelatom eller en grupp $S(O)_n$, vari n är 1 eller 2, eller en grupp NR^1 , vari R^1 är väte eller C_{1-4} -alkyl, och ($\underline{X^3}$) är en 6-ledad ring som eventuellt innehåller en kväveatom, och den streckade linjen betecknar en enkel bindning eller en dubbelbindning och gruppen

25 Y är eventuellt substituerad med 1 - 4 substituenten ur gruppen halogen, C_{2-4} -alkenyl, C_{1-4} -alkyltio, amino, med C_{1-4} -alkyl mono- eller disubstituerad amino, morfolino, piperidino, pyrrolidino, piperazino, hydroxi, nitro, C_{1-4} -alkyl- eller C_{1-4} -alkoxigrupp som kan vara substituerad med halogen, hydroxi eller C_{1-3} -alkoxi, k ä n n e t e c k n a t därav, att

30

a) i) ett guanidinsalt omsätts med en förening med formeln (A) eller (B)



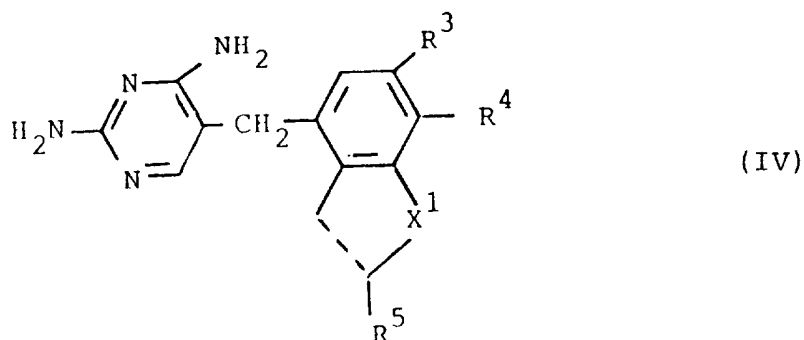
vari Y betecknar samma som ovan, R^a är C_{1-4} -alkyl och R^b är en nukleofil avgående grupp såsom en C_{1-4} -alkoxigrupp, till exempel metoxi, etoxi eller metoxietoxi, eller C_{1-4} -alkylamino, bensylamino, di- C_{1-4} -alkylamino, naftylamino, eventuellt substituerad anilino, morfolino, piperidino eller N-metylpiperazino, och allra helst är R^b en anilino-grupp; eller

ii) en förening med formeln (C)

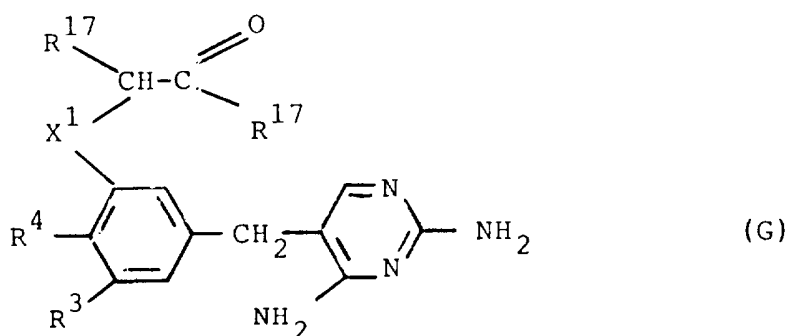


vari Y och R^a betecknar samma som ovan och R^c är en alkoxikarbonyl- eller aldehydgrupp, omsätts med kalium- eller natriumhydroxid i en C_{1-4} -alkanol och sedan tillsätter guanidin; eller

b) för framställning av en förening med formeln (IV)

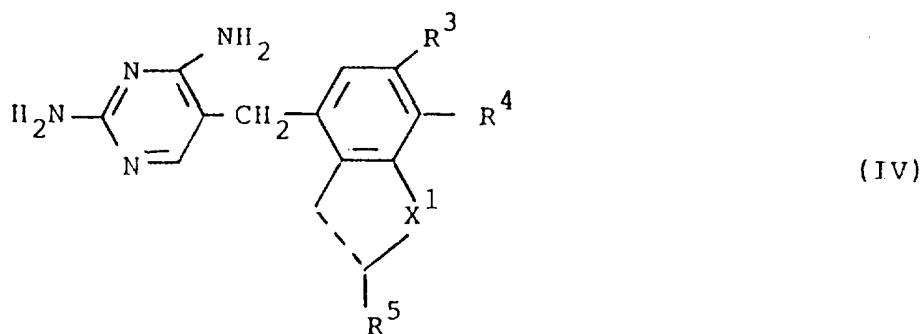


eller ett salt, en N-oxid eller ett acylderivat därav, i vilken formel X^1 är syre, svavel eller en grupp NR^1 eller $S(O)_n$ såsom ovan definierats, den streckade linjen betecknar en enkel bindning eller en dubbelbindning, och R^3 är väte eller en i samband med formeln (II) definierad substituent för gruppen Y, R^4 är en i samband med formeln (II) definierad substituent för gruppen Y, och R^5 är väte eller C_{1-4} -alkyl, cykliseras en förening med formeln (G)



vari X^1 , R^3 och R^4 betecknar samma som ovan, grupperna R^{17} är lika eller olika och vardera är väte eller C_{1-4} -alkyl; eller

c) i) för framställning av en förening med formeln (IV)

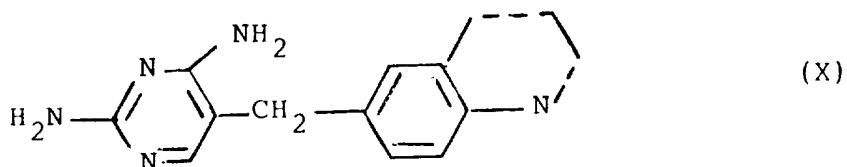


eller ett salt, en N-oxid eller ett acylderivat därav, i vilken formel X^1 är syre, svavel eller en grupp NR^1 eller $S(O)_n$ såsom ovan definierats, den streckade linjen betecknar en enkel bindning eller en dubbelbindning och R^3 och R^5 är lika eller olika och vardera är väte eller en i samband med formeln (II) definierad substituent för Y, och R^4

är väte, hydroxi, alkoxi, amino eller substituerad amino, eller

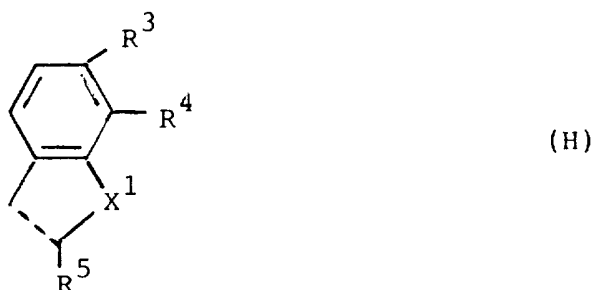
ii) för framställning av en förening med formeln (X)

5



10 eller ett salt, en N-oxid eller ett acylderivat därav, i vilken formel åtminstone en av de streckade linjerna betecknar en enkel bindning och då den streckade linjen till kväve betecknar en enkel bindning, är kvävet substituerad med väte eller en alkylgrupp, omsätts en förening med
15 formeln (H)

20



25 vari R^3 , R^4 , R^5 , X^1 och den streckade linjen betecknar samma som definierats ovan i samband med formeln (IV), eller en förening med formeln (L)

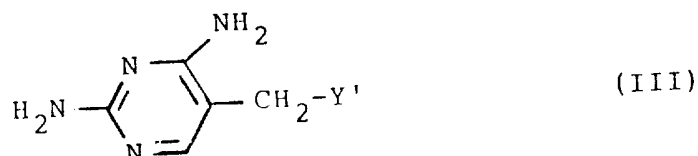
30



vari åtminstone en av de streckade linjerna betecknar en enkel bindning, och då den streckade linjen till kväve är en enkel bindning är kvävet substituerad med väte eller

en alkylgrupp, med 2,4-diamino-5-hydroximetylpyrimidin eller en eter därav; eller

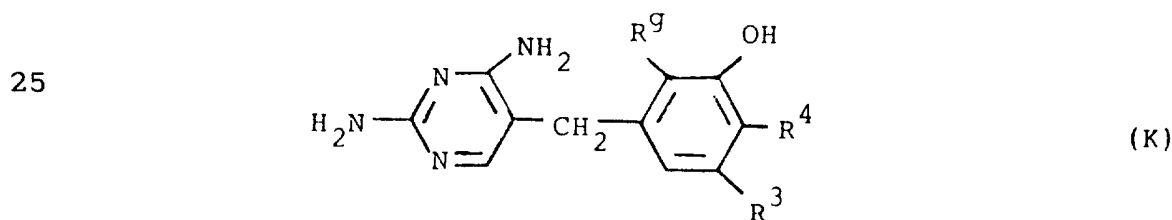
d) för framställning av en förening med formeln (III)



10 vari Y' är en grupp

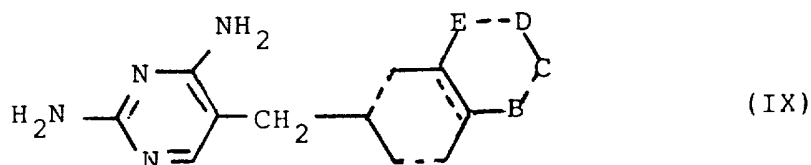


20 vari X¹ är syre, R³ och R⁴ är lika eller olika och vardera är väte, halogen, hydroxi, merkapto eller en C₁₋₄-alkyl- eller C₁₋₄-alkoxigrupp, vilken eventuellt substituerats med halogen, hydroxi eller C₁₋₂-alkoxi, och R⁵ är C₁₋₄-alkyl, cykliseras en förening med formeln (K)



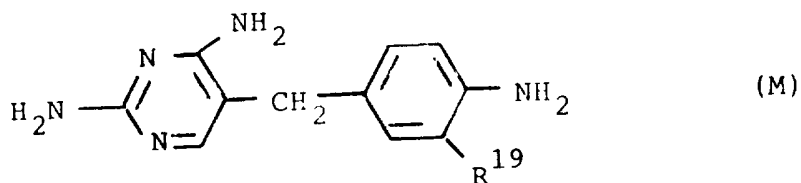
30 vari R⁹ är CH₂CH=CHR^h, vari R^h är väte eller C₁₋₃-alkyl, i närvaro av en cykliseringskatalysator, såsom pyridiniumklorid, bromvätesyra-ättiksyra-blandning, svavelsyra-klorvätesyra-blandning eller kaliumsulfat; eller

e) för framställning av en förening med formeln (IX)



vari kväveatomen befinner sig i B-ställning och de streckade linjerna betecknar dubbelbindningar, kondenseras/cyk-
liseras en förening med formeln (M)

10



15

vari R^{19} är halogen, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxi eller C_{1-4} -alkyltio, med en förening med formeln (N)



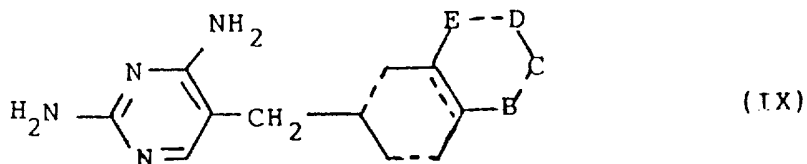
20

vari grupperna R^{20} är lika eller olika och vardera är väte eller C_{1-4} -alkyl, i sur omgivning, såsom i utspädd etanolhaltig klorvätesyra; eller

g) för framställning av en förening med formeln

25

(IX)



30

vari kväveatomen befinner sig i ställning B, C, D eller E och samtliga streckade linjer betecknar dubbelbindningar, oxideras en förening med formeln (IX), vari samtliga
35 streckade linjer ej betecknar dubbelbindningar, i lämpliga

dehydreringsförhållanden, såsom vid förhöjda temperaturer i närvaro av dehydratiseringskatalysator, såsom platinaoxid, och om så önskas, omvandlas den erhållna föreningen med formeln (II) till en annan förening med formeln (II) genom att hydrera en eller flera dubbelbindningar, genom att anknyta en nitrosubstituent till gruppen Y och/eller genom att reducera en nitrogrupp till en aminogrupp.

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

- 10 2,4-diamino-5-(8-metoxi-4-metyl-6-kinolylmetyl)pyrimidin,
2,4-diamino-5-(4-metyl-8-nitro-6-kinolylmetyl)pyrimidin,
2,4-diamino-5-(8-metoxi-2,4-dimetyl-6-kinolylmetyl)pyr-
imidin,
2,4-diamino-5-(1,2,3,4-tetrahydro-8-metoxi-1,4-dimetyl-6-
15 kinolylmetyl)pyrimidin,
2,4-diamino-5-(2,3-dihydro-6,7-dimetoxi-2-metyl-4-benso-
furanylmetyl)pyrimidin, eller
2,4-diamino-5-(6,7-dimetoxibenso[b]tien-4-ylmetyl)pyr-
imidin.