



F100095377B



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen(B) (11) KUULUTUSJULKAISU  
UTLAGGNINGSSKRIFT 95377  
C (45) Patentti myönnetty  
Patent meddelat 25 01 1996

(51) Kv.1k.6 - Int.c1.6

C 07D 239/48, 239/95, 403/04, 401/04, 471/04

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	906307
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	20.12.90
(24) Alkuperäpäivä - Löpdag	19.04.90
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	20.12.90
(44) Nähtävöksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	13.10.95
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	PCT/GB90/00595
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
21.04.89 GB 8909054 P	08.05.89 GB 8910548 P

(71) Hakija - Sökande

1. ZENECA Limited, Imperial Chemical House, 9 Millbank, London SW1P 3JF, United Kingdom, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Hargreaves, Rodney Brian, Alderley Park, Macclesfield SK10 4TG, United Kingdom, (GB)  
 2. Marshall, Paul William, Alderley Park, Macclesfield SK10 4TG, United Kingdom, (GB)  
 3. McLoughlin, Bernard Joseph, Alderley Park, Macclesfield SK10 4TG, United Kingdom, (GB)  
 4. Mills, Stuart Dennett, Alderley Park, Macclesfield SK10 4TG, United Kingdom, (GB)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

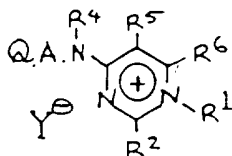
Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten pyrimidiinijohdannaisten valmistamiseksi  
Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva pyrimidinderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 900839 (C 07D 239/42) (PL 2 § 2 mom.), FI A 893632 (C 07D 239/95) (PL 2 § 2 mom.),  
 DE A 3717480 (C 07D 239/48), EP A 168262 (C 07D 239/42), EP A 139613 (C 07D 239/47),  
 GB A 1502912 (C 09B 57/00), GB A 1229413 (C 07D 51/42), US A 4339453 (A 01N 43/54),  
 US A 2748124 (260-256.4), US A 2845425 (260-256.4),  
 Journal of Medicinal Chemistry vol. 11, 1968, p. 690-694

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Tämän keksinnön kohteena ovat kaavan I uudet aminopyrimidiniumsuolat:



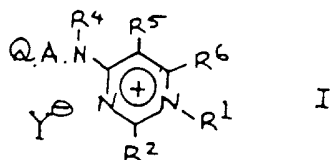
I

jossa R<sup>1</sup> on alkyylili, alkenyyli, sykloalkyyli, fenyylili, fenyylialkyylili tai sykloalkyyli-alkyyli; toinen R<sup>2</sup>:sta ja R<sup>6</sup>:sta on emäsryhmä, joka valitaan ryhmästä, jossa on amino, alkyyliamino, dialkyyliamino, jossa on korkeintaan 8 hiiliatomiä, pyrrolidino, piperidino ja morfolino; ja toinen R<sup>2</sup>:sta ja R<sup>6</sup>:sta on vety, alkyylili, alkenyyli, alkoksialkyylili, fenyylili, fenyylialkyylili, sykloalkyyli tai sykloalkyyli-alkyyli; tai sekä R<sup>2</sup> ja R<sup>6</sup> ovat emäsryhmiä, kuten edellä on mainittu; ja R<sup>5</sup>

on vety, (1-4C)alkyyli tai (3-6C)alkenyyli; tai R<sup>2</sup> on emäsryhmä, kuten edellä on mainittu, ja R<sup>5</sup> ja R<sup>6</sup> muodostavat yhdessä alkyleenin tai yhdessä pyrimidiinirenkaan viereisten hiiliatomien kanssa, bentseenirenkaan; R<sup>4</sup> on vety, alkyylili, sykloalkyyli-alkyyli, alkenyyli, alkyylili tai fenyylialkyylili; tai R<sup>4</sup> on valinnaisesti substituoitu alkyleeni tai alkenyleeni, joka on sitoutunut ryhmän Q.A.N- typpi-atomiin, joista molemmat sidosryhmät voivat täten muodostaa renkaan, jossa on Q:n kaksi viereistä hiiliatomiä, A:n hiiliatomiä ja ryhmän -A.N- viereinen typpi-atomi; A on suora sidosryhmään -N(R<sup>4</sup>)- tai alkyleeni tai oksialkyleeni; Q on pyridyyli, fenyylili, tienyyli tai fenyylili; ja Y on fysiologisesti hyväksyttävä anioni; mutta poissulkien joukon yhdisteitä, jotka tässä on määritetty. Tämän keksinnön kohteena ovat myös tietyt lähisukuiset anhydro-emäsjohdannaiset, joilla, kuten kaavan I

yhdisteillä, on edullisia vaikutuksia sydän-verisuonijärjestelmään (ja erityisesti edullisia vaikutuksia moduloimalla eteiskammiosolmukkeens kautta). Keksinnön kohteenä ovat myös farmaseuttiset koostumuksset, jotka sisältävät kaavan I yhdistettä (tai vastaavaa anhydro-emäst) aktiivisena aineosana, ja menetelmät monien uusien yhdisteiden valmistamiseksi.

Uppfinningen avser nya aminopyrimidiniumsalter med formeln I

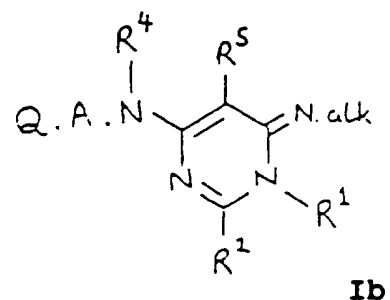
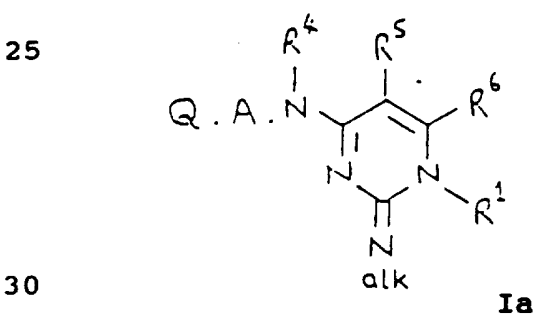
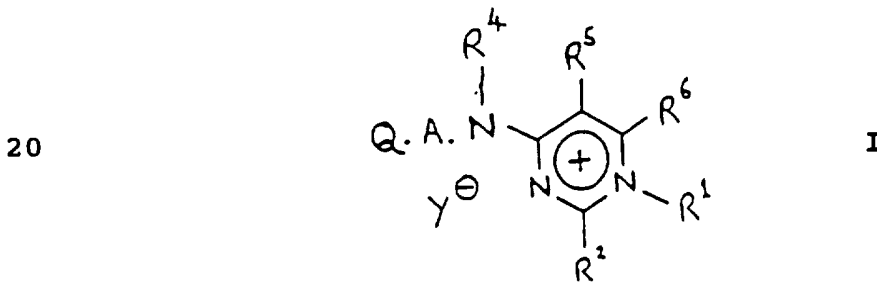


där R<sup>1</sup> är en alkyl, alkenyl, cykloalkyl, fenyl, fenylalkyl eller en cykloalkyl-alkyl; en av R<sup>2</sup> och R<sup>6</sup> är en basisk grupp, vald från amino, alkylamino, dialkylamino, vilken har upp till 8 kolatomer, pyrromidino, piperidino och morfolino; och den andra av R<sup>2</sup> och R<sup>6</sup> är väte, alkyl, alkenyl, alkoxialkyl, fenyl, fenylalkyl, cykloalkyl eller en cykloalkyl-alkyl; eller båda av R<sup>2</sup> och R<sup>6</sup> är basiska grupper, såsom tidigare har nämnts; och R<sup>5</sup> är väte, (1-4C)alkyl eller en (3-6C)alkenyl; och R<sup>3</sup> är en basisk grupp, såsom tidigare har nämnts, och R<sup>5</sup> och R<sup>6</sup> bildar tillsammans en alkylen eller tillsammans med närbelägna kolatomer från en pyrimidinring, en bensenring; R<sup>4</sup> är väte, alkyl, cykloalkyl-alkyl, alkenyl, alkynyl eller en fenylalkyl; eller R<sup>4</sup> är en valbart substituerad alkylen eller en alkylen, vilken är bunden till gruppens Q.A.N- kväveatom, eller någondera av bindningsgrupperna kan härmed bilda en ring, var det finns två närbelägna kolatomer från Q, kolatomer från A och en närbelägen kväveatom från gruppen -A.N-; A är en direkt bindning till gruppen -N(R<sup>4</sup>)- eller en alkylen eller en oxialkyl; Q är en pyridyl-, furyl-, tienyl- eller en fenyldel; och Y är en fysiologiskt godtagbar anion; men uteslutande en del föreningar som här specificeras. Uppfinningen avser även vissa nära besläktade anhydro-basiska derivater, vilka, såsom föreningarna med formeln I, har gynnsamma verkningar på det kardiovaskulära systemet (speciellt gynnsamma verkningar modulerade via hjärtkammarens sinusknut). Uppfinningen avser även farmaceutiska sammansättningar, vilka innehåller en förening med formeln I (eller en besläktad anhydro-bas) som den aktiva ingrediensen, och metoder för framställningen av flera nya föreningar.

**Menetelmä terapeutisesti aktiivisten pyrimidiinijohdannaisten valmistamiseksi**

Tämä keksintö koskee menetelmää uusien heterosyklisten yhdisteiden ja erityisesti uusien aminopyrimidiinijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on hyödyllisiä vaikutuksia sydän-verisuonijärjestelmään (ja erityisen edullisia vaikutuksia moduloimalla eteiskammiosolmukkeen kautta), Näitä yhdisteitä voidaan käyttää farmaseuttisten koostumusten aktiivisena aineosana.

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä terapeutisesti aktiivisen aminopyrimidiinijohdannaisen valmistamiseksi, jolla on kaava I tai sen ei-ionisen muodon valmistamiseksi, jolla muodolla on rakenne Ia tai Ib (tai sen tautomeerinen rakenne, kun R<sup>4</sup> on vety tai kun toinen R<sup>2</sup>:sta tai R<sup>6</sup>:sta on amino tai (1-6C)alkyyliamino)



jossa R<sup>1</sup> on (1-10C)alkyyli, (3-6C)alkenyyl, (3-7C)sykloalkyyli, fenyyl, fenyyl(1-4C)alkyyli tai (3-6C)sykloalkyyli-(1-4C)alkyyli; toinen ryhmistä R<sup>2</sup> ja R<sup>6</sup> on emäksinen ryhmä, joka on amino, (1-6C)alkyyliamino, dialkyyliamino,

35

jossa on enintään 8 hiiliatomia, pyrrolidino, piperidino tai morfolino; ja toinen  $R^2$ :sta ja  $R^6$ :sta on vety, (1-6C)-alkyyli, (3-6C)alkenylyli, (1-4C)alkoksi(1-4C)alkyyli, fenyyli, fenyyli(1-4C)alkyyli, (3-6C)sykloalkyyli tai (3-6C)sykloalkyyli-(1-4C)alkyyli tai sekä  $R^2$  ja  $R^6$  ovat emäksisiä ryhmiä, jotka on toisistaan riippumattomasti valittu edellä määritellyistä emäksisistä ryhmistä; ja  $R^5$  on vety, (1-4C)alkyyli tai (3-6C)alkenylyli; tai  $R^2$  on edellä määriteltä emäksinen ryhmä, ja  $R^5$  ja  $R^6$  muodostavat yhdessä (3-6C)alkyleenin tai ne muodostavat yhdessä pyrimidiinirenkaan viereisten hiiliatomien kanssa bentseenirenkaan;  $R^4$  on vety, (3-6C)sykloalkyyli-(1-4C)alkyyli, (1-6C)alkyyli, (3-6C)alkenylyli, (3-6C)alkynylyli tai fenyyli(1-4C)alkyyli; tai  $R^4$  on (1-4C)alkyleeni tai (2-4C)alkenyleeni, joka on sitoutunut ryhmän Q.A.N-typpiin, joissa kummassakin sidosryhmässä voi mahdollisesti olla (1-4C)alkyyli-, fenyyli- tai fenyyli(1-4C)alkyyli-substituentti, ja kumpikin sidosryhmä täydentää täten renkaan, joka sisältää Q:n kaksi vierekkäistä hiiliatomia, A:n hiiliatomit ja ryhmän A.N-viereisen typpiin; A on suora sidos ryhmään  $-N(R^4)-$  tai se on (1-6C)alkyleeni tai oksidi(2-6C)alkyleeni, joissa oksiryhmä on vähintään kahden hiiliatomin päässä ryhmästä  $-N(R^4)-$ ; Q on fenyyli-ryhmä; Y on fysiologisesti hyväksyttävä anioni; ja jolloin yksi tai useampi mainituista fenyyli- tai bentseeniryhmistä voi olla mahdollisesti substituomaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumattomasti halogeeni, (1-4C)alkyyli, (3-6C)alkenylyli, (1-4C)alkoksi, syaani, trifluorimetyyli, nitro, karboksi, (1-4C)alkyyliamino, dialkyyliamino, jossa on enintään kuusi hiiliatomia, (1-4C)alkyyliitio, (1-4C)alkyyliisulfonyyli, (1-4C)alkyyliisulfonyyli ja (1-4C)alkyleenidioksi; ja "alk" merkitsee (1-6)C-alkyyliä; ja jossa "alk" merkitsee (1-6)C-alkyyliä; lukuunottamatta yhdisteitä, joissa:

(a)  $R^1$  on alkyyli,  $R^2$  on amino tai alkyyliamino,  $R^4$  on vety tai alkyyli,  $R^5$  on vety tai alkyyli,  $R^6$  on vety tai fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu alkyylillä tai alkoksilla, A on suora sidos ja Q on fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu alkyylillä tai alkoksilla;

(b)  $R^1$  on metyyli tai etyyli,  $R^2$  on amino,  $R^4$  ja  $R^5$  ovat vety,  $R^6$  on metyyli, ja Q.A- on substituomaton fenyyli; tai

(c)  $R^1$ ,  $R^5$  ja  $R^6$  ovat metyyli,  $R^2$  on metyyliamino,  $R^4$  on vety ja Q.A- on 3,5-dimetyylifenyyli; ja joista missä tahansa Y on kuten edellä on määritelty.

On ymmärrettävä, että kun  $R^4$  on vety, tai kun  $R^2$  tai  $R^6$  on amino tai alkyyliamino, kaavan I mukaiset aminojohdannaiset voivat olla muussa tautomeerisessä muodossa kuin kaavassa I on kuvattu, tai yhden tai useamman mahdollisen tautomeerisen muodon seoksena. On myös ymmärrettävä, että kun yksi substitueista kaavan I yhdisteissä sisältää kiraalisen keskuksen, keksinnön mukaisella menetelmällä saatavat yhdisteet voivat olla, ja ne voidaan eristää, optisesti aktiivisena tai raseemisena muotona. Keksintö käsittää mitkä tahansa tautomeeriset, optisesti aktiiviset tai raseemiset kaavan I yhdisteen muodot, joilla on edellä mainittuja edullisia farmakologisia vaikutuksia.

Kaavan I yhdisteet ovat kvaternaarisia suoloja ja joissakin tapauksissa, esimerkiksi, kun  $R^2$  tai  $R^6$  on alkyyliamino ja toinen  $R^2$ :sta ja  $R^6$ :sta on kuten edellä on määritetty, ne voidaan muuttaa, esimerkiksi käsittelemällä kvaternaarisella ammoniumhydroksidilla (erityisesti sellaisella, joka on makrorakenteisen hartsin muodossa) vastaaviksi kaavojen Ia tai Ib ei-ionisiksi vedettömiksi emäsmuodoiksi, vastaavasti, (tai niiden tautomeerisiksi muodoiksi, kun  $R^4$  on vety, tai kun toinen ryhmistä  $R^2$  ja  $R^6$  on amino tai alkyyliamino). Tällaisten kaavojen Ia tai Ib ei-ionisten muotojen valmistus, joissa alk kuvaa (1-6C)alkyyliä, muodostavat keksinnön lisäkohteen ja ne voidaan

helposti muuttaa uudestaan kvaternaariseen suolamuotoon, esimerkiksi käsittelemällä kaavan H.Y tarkoituksenmukaisella hapolla.

5 Kun  $R^1$  on alkyyli, se on erityisesti esimerkiksi (1-7C)alkyyli, kuten metyyli, etyyli, propyyli, butyyli, pentyyli tai heptyyli, joista metyyli ja etyyli ovat yleensä edullisia.

Kun  $R^2$  tai  $R^6$  on alkyyli, se on erityisesti esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli, butyyli tai isobutyyli.

10 Kun  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  tai  $R^6$  on alkenyyli, se on erityisesti esimerkiksi allyyli, but-2-enyyli, but-3-enyyli, 2-metyyli-2-propenyyli tai pentenyyli.

Kun  $R^1$  on sykloalkyyli, se on erityisesti esimerkiksi syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli tai sykloheptyyli, ja  $R^2$  tai  $R^6$  ovat esimerkiksi syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli tai sykloheksyyli.

15 Kun  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  tai  $R^6$  ovat fenyyl(1-4C)alkyyli tai fenyyl(1-4C)alkyyli substituentti, joka on osa  $R^4$ :stä, on erityisesti esimerkiksi bentsyyli, 1-fenyylietyyli tai 2-fenyylietyyli.

Kun  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  tai  $R^6$  ovat sykloalkyyli-alkyyli, ne ovat erityisesti esimerkiksi syklopropyyli-metyyli, syklopentyyli-metyyli, sykloheksyyli-metyyli tai 2-(sykloheksyyli)etyyli.

25 Kun  $R^5$  on alkyyli, se on erityisesti esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli tai butyyli.

Kun  $R^2$  tai  $R^6$  ovat alkoksialkyyli, ne ovat erityisesti esimerkiksi metoksimetyyli, etoksietyyli, 2-metoksietyyli tai 2-etoksietyyli.

30 Kun  $R^5$  ja  $R^6$  muodostavat yhdessä (3-6C)alkyleenin, ne ovat erityisesti esimerkiksi trimetyleeni, tetrametyleeni, pentametyleeni tai ryhmä, jolla on kaava  $-\text{CH}_2 \cdot \text{C}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CH}_2$  tai  $-\text{CH}_2 \cdot \text{C}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2-$ .

35 Kun  $R^4$  on alkyyli, se on erityisesti esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli,

li, sec-butyyli tai pentyyli, joista metyyli ja erityisesti etyyli ovat erityisen edullisia.

Kun  $R^4$  on alkynyyli, se on erityisesti esimerkiksi prop-2-ynyyli tai but-2-ynyyli.

5           Kun  $R^2$  tai  $R^6$  ovat alkyylimino, ne ovat erityisesti esimerkiksi metyylimino, etyylimino, propyylimino tai butyylimino, ja kun ne ovat dialkyylimino, ne ovat esimerkiksi dimetyylimino, dietyylimino, metyylipropyylimino tai dipropyylimino.

10           Kun  $R^4$  on alkyleeni tai alkenyleeni, joka on sitoutunut ryhmän Q.A.N-typpiin, se on erityisesti esimerkiksi metyleeni, etylideeni, etyleeni, isopropylideeni, trimetyleeni, tetrametyleeni, vinyleeni tai 1,3-propenyleeni; ja erityisesti substituentti, joka voi olla läsnä  
15           tällaisessa sidosryhmässä, on esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli, butyyli, fenyyli, bentsyyli, 1-fenyylietyyli tai 2-fenyylietyyli (minkä tahansa neljän viimeisen ryhmän bentseeniosa voi olla valinnaisesti substituoitu kuten edellä on määritetty).

20           Kun A on alkyleeni, se on erityisesti esimerkiksi metyleeni, etyleeni, trimetyleeni tai tetrametyleeni, joista jokainen voi mahdollisesti sisältää yksi tai kaksi metyylisubstituenttia; ja kun se on oksialkyleeni, se on  
25           esimerkiksi oksietyleeni, oksitrimetyleeni, metyleenioksietyyleeni tai etyleenioksietyyleeni, joista jokainen voi valinnaisesti sisältää yksi tai kaksi metyylisubstituenttia.

A on edullisesti esimerkiksi, kun se on suora sidos, metyleeni tai etyleeni.

30           Erityisiä valinnaisia substituentteja, jotka voivat olla läsnä, kuten edellä on määritetty fenyyli- tai bentseeniosassa, ovat esimerkin muodossa:  
halogeenit, fluori, kloori ja bromi;  
alkyyli, metyyli, etyyli ja propyyli;  
35           alkenyyli, allyyli ja 2-metyyli-2-propenyyli;

alkoksit, metoksi, etoksi ja propoksi;  
 alkyyliamino, metyyliamino ja etyyliamino;  
 dialkyyliamino, dimetyyliamino ja dietyyliamino;  
 alkyylitiot, metyyliitio ja etyyliitio;

5 alkyylisulfinyyli, metyylisulfinyyli ja etyylisulfinyyli;  
 alkyylisulfonyyli, metyylisulfonyyli ja etyylisulfonyyli;  
 ja alkyleenidioksi, metyleenidioksi ja isopropylideeni-  
 dioksi.

10 Yleensä on edullista, että kun Q on fenyyli-ryhmä  
 tai bentseeniosa, se on substituomaton tai sisältää kor-  
 keintaan kolme substituenttia.

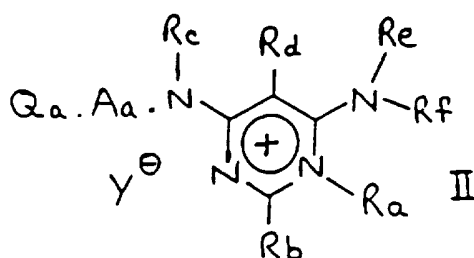
Q on erityisesti esimerkiksi fenyyli, 4-kloorife-  
 nyyli, 4-metyylifenyyli, 2-nitrofenyyli, 2-metyylifenyyli,  
 2-karboksifenyyli, 2-metoksisfenyyli, 4-metyyliitiofenyyli,  
 15 2,5-dinitrofenyyli, 2,5-dimetyylifenyyli, 3,5-dimetyyli-  
 fenyyli, 3,5-dikloorifenyyli, 3,5-dibromifenyyli tai 3,5-  
 dimetoksisfenyyli.

Ryhmä Q.A.N(R<sup>4</sup>)-, kun R<sup>4</sup> on alkyleeni tai alkenylee-  
 ni, on erityisesti esimerkiksi 1-indolyyli, 3-metyyli-1-  
 20 indolyyli, 3-etyyli-1-indolyyli, 3-propyyli-1-indolyyli,  
 5-bromi-1-indolyyli, 5-kloori-1-indolyyli, 5-fluori-1-in-  
 dolyyli, 5-metyyli-1-indolyyli, 5-metoksi-1-indolyyli, 1-  
 indolinyyli, 3-metyyli-1-indolinyyli, 3-etyyli-1-indoli-  
 nyyli, 3-isopropyyli-1-indolinyyli, 1-indolinyyli,  
 25 1,2,3,4-tetrahydro-1-kinolyyli, 1,2,3,4-tetrahydro-2-iso-  
 kinolyyli ja 3,4-dihydro-1,4-bentsoksatsin-4-yyli.

Esimerkin muodossa, R<sup>6</sup> on edullisesti alkyyliamino,  
 kuten metyyliamino tai etyyliamino, R<sup>5</sup> on vety, Q on fenyy-  
 li (valinnaisesti substituoitu kuten edellä on esitetty)  
 30 ja A on suora sidos.

Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettava yh-  
 disteiden ryhmä, joka on erityisen kiinnostava, käsittää  
 ne kaavan II yhdisteet,

5



joissa

10 Ra on (1-10C)alkyyli, (3-6C)alkenylyli, fenyyli, fenyyli(1-4C)alkyyli, (3-6C)sykloalkyyli tai (3-6C)sykloalkyyli-(1-4C)alkyyli; Rb on (1-6C)alkyyli, fenyyli, fenyyli(1-4C)alkyyli, (3-6C)sykloalkyyli tai (3-6C)sykloalkyyli-(1-4C)alkyyli, amino, (1-4C)alkyyliamino tai dialkyyliamino, jossa on korkeintaan kuusi hiiliatomia; Rc on vety, (3-6C)sykloalkyyli-(1-4C)alkyyli, (1-6C)alkyyli, (3-6C)alkenylyli, (3-6C)alkynylyli tai fenyyli(1-4C)alkyyli; tai Rc on (1-4C)alkyleeni tai (2-4C)alkenyleeni, joka on sitoutunut ryhmän Qa.Aa.N- typpiin, joista kumpikin sidosryhmä voi sisältää valinnaisesti (1-4C)alkyyli-, fenyyli- tai fenyyli(1-4C)alkyyli-

20 alkyyli-

25 substituentin, ja joista kumpikin sidosryhmä voi taten muodostaa renkaan, jossa on Q:n kaksi viereistä hiiliatomia, A:n atomit ja ryhmän -Aa.N- typpiin;

Rd on vety; Re ja Rf valitaan riippumattomasti vedystä ja (1-4C)alkyylistä, tai ne muodostavat yhdessä (3-6C)alkyleenin; Qa on fenyyli tai pyridyyli; Aa on suora sidosryhmään -NRc-; Y on fysiologisesti hyväksyttävä anioni; ja jolloin yksi tai useampi mainituista fenyyliosista voi olla valinnaisesti substituuton tai sisältää yhden tai useampia substituentteja, jotka on riippumattomasti valittu ryhmästä halogeeni, trifluorimetyyli, syaani, nitro, (1-4C)alkyyli ja (1-4C)alkoksi.

30

Erityiset arvot Ra:lle, Rb:lle, Rc:lle, Rd:lle, Re:lle, Rf:lle, Aa:lle ja Qa:lle käsittävät esimerkiksi vastaavat arvot, jotka edellä on mainittu R<sup>1</sup>:lle, R<sup>2</sup>:lle, R<sup>4</sup>:lle, R<sup>5</sup>:lle, R<sup>6</sup>:lle, Q:lle ja A:lle.

35

$R^1$  tai  $R_a$  ovat edullisesti esimerkiksi metyyli, etyyli, butyyli, fenyyli tai sykloheksyyli, joista metyyli on erityisen edullinen.

5  $R^4$  tai  $R_c$  ovat edullisesti esimerkiksi metyyli tai etyyli, joista etyyli on erityisen edullinen.

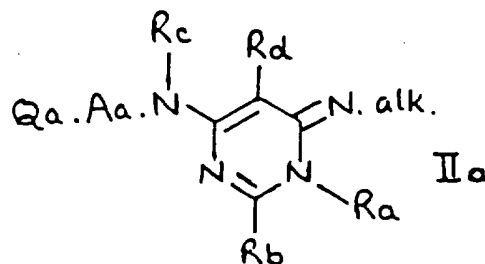
Edelleen toinen ryhmä keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettavia yhdisteitä, jotka ovat erityisen kiinnostavia, käsittää kaavan II yhdisteet, joissa  $Q_a$  on fenyyli;  $A_a$  on suora sidos ryhmään  $-N(R_c)-$ ;  $R_a$  on (1-7C)-alkyyli tai (3-6C)alkenylyli;  $R_b$  on (1-4C)alkyyli (kuten metyyli tai etyyli);  $R_c$  on vety, (1-6C)alkyyli (kuten metyyli, etyyli, propyyli tai pentyyli), (3-6C)sykloalkyyli-metyyli (kuten syklopropyyli-metyyli), tai (3-6C)alkenylyli (kuten allyyli tai but-2-enyyli); tai  $R_c$  on (2-4C)alkyleeni (kuten etyleeni tai trimetyleeni) tai (2-4C)alkenyleeni (kuten vinyleeni tai 1,3-propenyleeni), jotka muodostavat renkaan, jossa on bentseenirenkään  $Q_a$  kaksi viereistä hiiliatomia ja ryhmän  $-N(R_c)-$  typpi-atomi;  $R_d$  on vety tai (1-4C)alkyyli (kuten metyyli tai etyyli);  $R_e$  ja  $R_f$  valitaan riippumattomasti vedystä ja (1-4C)alkyylistä (kuten metyylistä tai etyylistä);  $Y$  on fysiologisesti hyväksyttävä anioni; ja jolloin bentseenirengas  $Q_a$  voi olla valinnaisesti substituomaton tai sisältää yhden tai useampia substituentteja riippumattomasti valittuna ryhmästä, jossa on halogeeni (kuten fluori, kloori tai bromi), (1-4C)alkyyli (kuten metyyli) ja (1-4C)alkoksi (kuten metoksi).

Edelleen ryhmä keksinnön mukaisella menetelmällä saatavia yhdisteitä, jotka ovat erityisen kiinnostavia, käsittää kaavan II yhdisteet, joissa  $Q_a$  on fenyyli;  $A_a$  on suora sidos ryhmään  $-N(R_c)-$ ;  $R_a$  on metyyli tai etyyli;  $R_b$  on metyyli, etyyli tai propyyli;  $R_c$  on etyyli; tai  $R_c$  on etyleeni tai vinyleeni, jotka muodostavat indoliini- tai indolirenkään, vastaavasti, sisältäen kaksi viereistä bentseenirenkään  $Q_a$  hiiliatomia ja ryhmän  $-N(R_c)-$  typpi-atomin;  $R_d$  on vety tai metyyli;  $R_e$  on vety ja  $R_f$  on metyyli

tai etyyli; Y on fysiologisesti hyväksyttävä anioni; ja jolloin bentseenirengas Qa voi olla valinnaisesti substituimaton tai sisältää yksi tai kaksi substituenttia, riippumattomasti valittuna ryhmästä, jossa on halogeeni (kuten fluori, kloori tai bromi), (1-4C)alkyyli (kuten metyyli) ja 1-4C)alkoksi (kuten metoksi).

Erityisiä fysiologisesti hyväksyttäviä vasta-anioneja Y ovat esimerkiksi halidi (kuten kloridi, bromidi tai jodidi), sulfaatti, fluoriboraatti, fosfaatti, nitraatti, asetaatti, bentsoaatti, butyraatti, sitraatti, tartraatti, dibentsoyllitartraatti, fumaraatti, trifluoriasetaatti, metosulfaatti ja p-tolueenisulfonaatti.

Eduellinen ryhmä edellä määritettyjä keksinnön mukaisella menetelmällä saatavia ei-ionisia anhydro-emäksiä käsittää ne kaavan IIa yhdisteet,

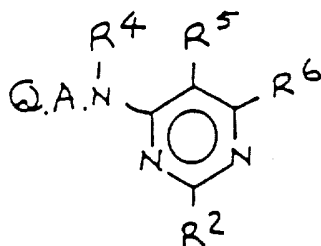


joissa Ra, Rb, Rc, Rd, Aa ja Qa ovat kuten edellä on määritetty ja alk kuvaa (1-4C)alkyyliä (erityisesti metyyliä tai etyyliä).

Keksinnön mukaisesti valmistettavia yhdisteet, jotka ovat erityisen kiinnostavia, käsittävät yhdisteet, joita on kuvattu liitetyissä esimerkeissä, joista yhdisteet, jotka on kuvattu esimerkeissä 20, 51, 56, 145, 147-149, 151, 156 ja 158 ovat erityisen kiinnostavia. Jälkimmäiset yhdisteet, kuten tässä on kuvattu (paitsi ei-ionisen anhydro-emäsmuodon tapauksessa, jota on kuvattu esimerkin 56 ensimmäisessä osassa, vaihtoehtoisesti fysiologisesti hyväksyttävän vasta-anionin muodossa), muodostavat keksinnön lisäkohteen.

Keksinnön yhdisteitä voidaan saada orgaanisen kemian standardimenetelmien avulla, joiden jo tiedetään olevan käyttökelpoisia rakenteellisesti analogisten yhdisteiden valmistamisessa, esimerkiksi ne menetelmät, joita on kuvattu pyrimidiinikemian standardi lähdekirjallisuudessa. Tällaiset kaavan I mukaisten uusien yhdisteiden valmistusmenetelmät muodostavat keksinnön lisäkohteen ja niitä kuvataan seuraavien edullisten menetelmien avulla, joissa eri ryhmät ovat kuten edellä on määritetty:

a) aminoyhdiste, jolla on kaava:



III

saatetaan reagoimaan kaavan R<sup>1</sup>.Z mukaisen alkylointiaineen kanssa, jossa Z on sopiva poistuva ryhmä;

Z on edullisesti esimerkiksi halidi (erityisesti jodidi, bromidi tai kloridi), sulfaatti ja p-tolueenisulfaatti.

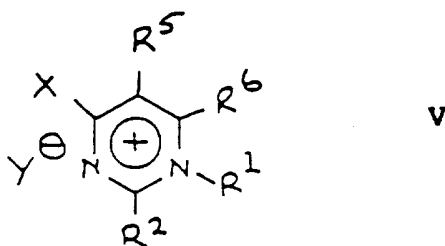
Reaktio toteutetaan edullisesti kuumentamalla alkylointiainetta kaavan III yhdisteen kanssa lämpötilassa, joka on esimerkiksi n. 40 - 120 °C, ja toteutetaan edullisesti sopivassa liuottimessa tai laimentimessa, esimerkiksi eetterissä, kuten dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa tai t-butyyylimetyylieetterissä.

Kaavan III lähtöaineet voidaan valmistaa esimerkiksi saattamalla kaavan IV vastaava halogeenipyrimidiini, jossa X on kloori tai bromi, reagoimaan tarkoituksenmukaisen kaavan Q.A.N(R<sup>4</sup>)H kanssa, esimerkiksi lämpötila-alueella 40 - 150 °C. Tämä kyseinen reaktio voidaan toteuttaa sopivan liuottimen tai laimentimen, kuten (1-4C)alkanolin tai N,N-dimetyyliformamidin läsnäollessa, tai pelkästään

reagoivien aineiden sulana. Kaavan Q.A.N(R<sup>4</sup>)H amiinit ja kaavan IV yhdisteet ovat yleisesti tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa hyvin tunnettujen tavallisten menetelmien avulla, jotka ovat hyvin tunnettuja orgaanisen ja pyrimidiinikemian alalla.

Vaikka on ymmärrettävä, että käytännössä voidaan alkyloida jompikumpi endosyklisistä typpi-atomeista, yleensä alkylointi tapahtuu tavallisimmin tyyppeen, joka on sitoutunut R<sup>1</sup>:seen kaavassa I, ja pieniä määriä vaihtoehtoista isomeeriä voidaan poistaa hyvin tunnettujen menetelmien avulla orgaanisten yhdisteiden puhdistamiseksi, esimerkiksi kromatografisesti tai jakokiteyttämällä. Pääpoikkeus tähän ovat ne kaavan III yhdisteet, joissa R<sup>6</sup> on tertiaarinen aminoryhmä ja R<sup>2</sup> on muu kuin alkyylimino, jotka yhdisteet alkyloituvat menetelmän (a) olosuhteissa tavallisesti typpi-atomiin, joka on numeroitu N(3), ja näille R<sup>2</sup>:lle ja R<sup>6</sup>:lle, kaavan I vastaavat yhdisteet valmistetaan parhaiten seuraavien (b) tai (c) menetelmien avulla. Alkylointiasema voidaan todeta standardi menetelmien avulla esimerkiksi tutkimalla ytimen Overhauser vaikutusta protonin magneettiseen resonanssiin kyseisessä näytteessä.

b) pyrimidiniumsuola, jolla on kaava (V):



30

jossa X on sopiva poistuva ryhmä, saatetaan reagoimaan kaavan Q.A.N(R<sup>4</sup>)H mukaisen amiinin kanssa.

Tätä menetelmää pidetään samanlaisena kuin edellä kuvattua kaavan IV lähtöaineiden valmistamiseksi ja analogisia olosuhteita voidaan yleisesti käyttää. Täten mene-

35

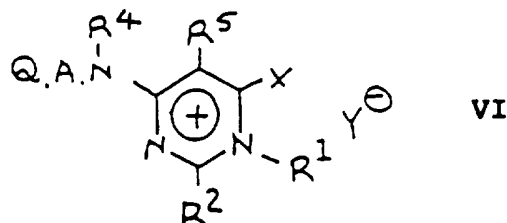
telmä toteutetaan lämmityksen alaisena, esimerkiksi alueella n. 20 - 150 °C ja sopivan liuottimen tai laimentimen, kuten (1-4C)alkanolin tai N,N-dimetyyliformamidin, läsnäollessa.

5 Erityisen sopiva poistuva ryhmä X on esimerkiksi halogeeni (erityisesti kloori tai bromi), dikloorifosfino-  
 10 yyli [-O.PO.Cl<sub>2</sub>], tai dibromifosfino-yyli [-O.PO.Br<sub>2</sub>]. Jäl-  
 kimmäiset kaksi ryhmää voidaan helposti lisätä in situ  
 saattamalla vastaava pyrimidinoni reagoimaan fosforioksi-  
 kloridin tai oksibromidin kanssa, vastavasti, esimerkiksi  
 kuten on kuvattu liitetyissä esimerkeissä. [Huom: alaan  
 perehtyneet ymmärtävät helposti, että ryhmän X tarkka yk-  
 silöinti ei ole kriittinen menetelmälle (b)].

15 Kaavan V pyrimidiniumsuolat voidaan vaihtoehtoisesti saada esimerkiksi samalla tavalla kuin edeltävässä me-  
 netelmässä (a), siis, saattamalla kaavan IV halogeenipyri-  
 midiini reagoimaan tarkoituksenmukaisen kaavan R<sup>1</sup>.Z alky-  
 lointiaineen kanssa ja erityisesti kaavan R<sup>1</sup>.I tai R<sup>1</sup>.Br  
 20 jodidin tai bromidin kanssa. Pyrimidinonit voidaan saada  
 standardimenetelmien avulla, esimerkiksi kun R<sup>1</sup> on fenyyli  
 tai vastaava, kuten seuraavissa esimerkeissä 1-8 on kuvat-  
 tu.

25 c) sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden saami-  
 seksi, joissa R<sup>6</sup> on amino, (1-6C)alkyyliamino, dialkyy-  
 liamino, jossa on enintään kuusi hiiliatomia, pyrrolidiini,  
 piperidiini tai morfoliini, pyrimidiniumsuola, jolla  
 on kaava (VI)

30



jossa X on sopiva poistuva ryhmä, saatetaan reagoimaan tarkoituksenmukaisen amiinin kanssa, joka on valittu ryhmästä ammoniakki, (1-6C)alkyyliamiini, dialkyyliamiini, jossa on enintään kuusi hiiliatomia, pyrrolidiini, piperidiini ja morfoliini, tai tälläisen amiinin ja (1-4C)alkaanihapon muodostaman suolan kanssa.

Menetelmä on samanlainen kuin edellä kuvatussa menetelmässä (b) ja samanlaisia johtopäätöksiä ja reaktioolosuhteita voidaan yleisesti käyttää. Yleensä ylimäärää lähtöaineamiinia tai sen alkanoiinihapposuolaa käytetään. Kaavan VI lähtöaineyhdisteet voidaan saada yleisesti samalla tavalla kuin kaavan V yhdisteet.

On ymmärrettävä, että kaavan I yhdisteiden vasta-anioni Y voidaan helposti muuttaa esimerkiksi saattamalla kaavan I yhdiste reagoimaan sopivan suolan, kuten hopeasuolan, kanssa tai ioninvaihdolla kromatografisesti pylväessä, jossa on emäksistä makrorakenteista hartsia sen suolan muodossa toivotun vasta-anionin kanssa, tai muulla tavallisella menetelmällä. Kun tarvitaan kaavan I yhdisteen ei-ionista anhydro-emäsmuotoa, (esimerkiksi kaavojen Ia, Ib tai IIa yhdistettä) se voidaan saada esimerkiksi saattamalla tarkoituksenmukainen kaavan I yhdiste, jossa toinen R<sup>2</sup>:sta ja R<sup>6</sup>:sta on alkyyliamino, reagoimaan makrorakenteisen hartsin kanssa, joka sisältää kvaternaarisia ammoniumhydroksidiryhmiä. Menetelmä toteutetaan helposti saattamalla liuos, jossa on kaavan I yhdistettä vesipitoisessa liuottimessa, kuten vesipitoisessa (1-4C)alkanolissa (esimerkiksi metanolissa, etanolissa tai 2-propanolissa) kosketukseen hartsin kanssa n. huoneen lämpötilassa, esimerkiksi valuttamalla liuos hartsipetille tai pylväeseen. Anhydroemäsmuoto voidaan sitten helposti palauttaa kaavan I ioniseen muotoon saattamalla reagoimaan tarkoituksenmukaisen kaavan H.Y:n hapon kanssa.

On myös ymmärrettävä, että tietyt keksinnön yhdisteiden erilaisista valinnaisista substituentaista voidaan

lisätä standardi aromaattisilla korvausreaktioilla tai tavallisilla funktionaalisen ryhmän modifioinneilla, joko ennen tai välittömästi edeltävien menetelmien (a), (b) tai (c) jälkeen, ja tämä menetelmä on myös tämän keksinnön kohteena. Tällaiset reaktiot ja modifioinnit käsittävät esimerkiksi nitron tai halogeenin lisäämisen, nitron pelkistävän alkyloinnin, alkyylition hapettamisen alkyylisulfinyyliksi tai alkyylisulfonyyliksi ja alkynyylin tai alkenyylin pelkistämisen. Reaktioaineet ja reaktio-olosuhteet tällaisille menetelmille ovat hyvin tunnettuja kemiallisella alalla.

Vaikka monilla yhdisteillä tiedetään olevan lääketieteellisesti hyödyllisiä vaikutuksia sydän-verisuonijärjestelmään, tähän asti ei ole ollut tyydyttävästi vaikuttavia aineita, jotka moduloivat eteiskammiosolmukkeen (sino-atrial node) toimintaa lämminverisissä eläimissä, kuten ihmisissä, hyödyllisellä, selektiivisellä ja lääketieteellisesti hyödyllisellä tavalla niin, että aineet ovat hyödyllisiä sydän-verisuonihäiriöiden hoidossa, jotka häiriöt ovat yhteydessä poikkeavasti kohonneeseen sydämen sykkeeseen (vähentäen sydämen lyöntejä (bradycardic effect)) ja kuitenkin niillä on minimaalisia vaikutuksia muihin verenkierto-opillisiin muuttujiin, kuten verenpaineeseen tai sydämen pumppaus-tilavuuteen. Tämän keksinnön kohteena on muodostaa tällainen aine, jolla on inter alia harvavyöntisyys-ominaisuuksia.

Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettavat yhdisteet ovat aminopyrimidiinijohdannaisia, joilla on edullisia vaikutuksia sydän- ja verisuonisysteemiin, joilla on edullisia sinussolmukkeen kautta moduloivia vaikutuksia. Siten keksinnön mukaisesti valmistettavat yhdisteet ovat erityisen käyttökelpoisia hoidettaessa sydän- ja verisuonisairauksia/häiriötiloja jotka liittyvät poikkeavasti kohonneeseen sydämen sykintätiheyteen.

Kaavan I mukaisille yhdisteille läheistä rakennetta olevia yhdisteitä on kuvattu US-patenttijulkaisussa 4 339 453, mutta ne ovat antibakteerisia ja sieniä vastustavia aineita.

5 Monilla aminopyrimidiinjohdannaisilla on kuvattu olevan sydänlääkeominaisuuksia (esim. US-patenttijulkaisu 4 725 600). US-patenttijulkaisu 2748124 ja EP-hakemusjulkaisu 168 262 koskevat yhdisteitä, joilla on sydän/verisuoniaktiivisuutta, mutta alan ammattimies ei näiden julkaisujen perusteella olisi yrittänyt löytää yhdisteitä, 10 jotka moduloivat sinussolmukkeen toimintaa: EP-hakemusjulkaisussa 168262 kuvatut yhdisteet ovat käyttökelpoisia kohonneen verenpaineen hoitoon kun taas keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet eivät vaikuta verenpaineeseen; US-15 patenttijulkaisussa 2 748 124 kuvatut yhdisteet stimuloivat sydäntä so. niillä on päinvastainen vaikutus kuin keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä.

Kaavan III mukaisille yhdisteille läheistä rakennetta olevia yhdisteitä on kuvattu FI-patenttihakemuksissa 20 900839 ja 893632, EP-hakemusjulkaisussa 139 613, DE-hakemusjulkaisussa 3 717 480, GB-patenttijulkaisuissa 1 502 912 ja 1 229 413, US-patenttijulkaisussa 2 845 425 sekä julkaisussa J. Med. Chem., 11 (1968) 690-694.

Mainitut viitejulkaisut eivät kuvaa keksinnön mukaisesti valmistettavia yhdisteitä eikä mikään niistä käsittele ongelmaa, jonka ratkaisua esillä oleva keksintö koskee.

25 Tämä keksintö perustuu kaavan I aminopyrimidiinjohdannaisten uuden ryhmän eteiskammiosolmukkeen modulointivaikutuksiin. 30

Kuten edellä on esitetty, keksinnön yhdisteillä on käyttökelpoisia farmakologisia ominaisuuksia ja ne moduloivat eteiskammiosolmukkeen toimintaa lämminverisissä eläimissä hyödyllisellä, selektiivisellä ja lääketieteellisesti käyttökelpoisella tavalla niin, että aineet ovat 35

käyttökelpoisia sydän-verisuonihäiriöiden hoidossa, jotka johtuvat poikkeuksellisesti kohonneesta sydämen sykkeestä vaikuttamalla minimaalisesti muihin verenkierto-opillisiin muuttujiin, kuten verenpaineeseen tai sydäntilavuuteen.

5 Hyödyllisiä selektiivisiä vaikutuksia sydän-verisuonijärjestelmään voidaan osoittaa käyttäen yhtä tai useampaa seuraavista standardi laboratoriomenetelmistä.

a) Sydämen harvallyöntisyysvaikutus (spontaanisti lyövän marsun eristetyn eteisen lyöntinopeuden vähentäminen).

10 Tämä menetelmä käsittää marsun sydämen oikean eteisen dissektion huolellisesti ettei vaurioiteta eteiskammiosolmukealuetta. Sydämen eteinen laitetaan hapetettuun (95-%:nen  $O_2$ ; 5-%:nen  $CO_2$ ) Tyroden liuokseen (joka sisältää 8,0 g NaCl, 0,19 g KCl, 0,025 g  $MgCl_2$ , 0,05 g  $NaH_2PO_4$ , 1,0

15 g  $NaHCO_3$ , 0,2 g  $CaCl_2$  ja 2,7 g glukoosia, deionisoitua vesilitraa kohti) kahden platinatapin välille, jotka oli kytketty vahvistimen kautta tavalliseen sykkelaskimeen, jonka käynnistää toimintapotentiaalit läpi eteisen. Valmistetta kylvetetään hapetetussa Tyroden liuoksessa 37

20 °C:ssa ja annetaan tasapainottua 30 minuuttia ennen liuoksen lisäämistä, jossa oli koeyhdistettä seoksessa, jossa oli dimetyylisulfoksidia ja Cremophor EL, laimennettuna tarpeen mukaan Tyroden liuoksella. Lisäliuokset koeyhdistettä lisätään sitten kumulatiivisesti 15 minuutin välein

25 tai kunnes saavutetaan pysyvä lyöntinopeus. Tämä mahdollistaa  $IC_{20}$  (ts. mikromolaarinen väkevyys, joka tarvitaan vähentämään lyöntinopeutta 20 %:lla) laskemisen. Tavallisesti kaavan I yhdisteellä on  $IC_{20}$ , joka on 10 mikromolaaria tai pienempi.

30 b) Vaikutus marsun eristetyn vasemman sydäneteisen sähköisesti stimuloituun supistavaan voimaan.

Tämä menetelmä käsittää marsun sydämen vasemman sydäneteisen dissektion hapetettuun Tyroden liuokseen. Sydäneteinen kiinnitetään sitten polyakrylaattimuovipidikkeisiin, jotka sisältävät kaksi stimuloivaa elektrodia

35

ruostumattomasta teräksestä. Sydäneteisen vapaa pää (tavallisesti sydänkorvake (atrial appendage)) liitetään silkkilangalla isometriseen voimansiirtimeen. Sydäneteinen saatetaan sitten 1 g:n lepojännitykseen ja annetaan tasapainottua hapetetussa Tyroden liuoksessa 20 minuuttia ennen lyönnin stimulointia lisäämällä 2,5 Hz, 3 ms:n sysäyksinä 1,5 kertaa kynnysjännite (tavallisesti alueella 3-7 V). Sitten lisätään liuos, jossa on ( $10^{-5}$  M tai vähemmän) koeyhdistettä [joka valmistettiin kuten edellisessä (a), mutta käyttäen fysiologista suolaliuosta Tyroden liuoksen asemesta] ja vaikutus supistavaan voimaan määritetään. Tällä tavalla voidaan verrata vaikutusta kontrolliliuokseen, jossa ei ole koeyhdistettä. Tavallisesti kaavan I yhdisteiden väkevyys alueella 1-30 mikromolaaria aikaansaa <15 %:n vähennyksen supistusvoimassa.

c) Sydämen harvallyöntisyysvaikutus nukutetussa rotassa

Tässä menetelmässä käytetään Wistar rottia (Alderley Park kanta), jotka ennalta nukutetaan laskimonsisäisellä injeksiolla alfaksaloni/alfadalonina (1,5 ml/kg). Polyetyleenikanyyli työnnetään kaulavaltimoon ja nukuttamista jatketaan infusoimalla alfaksoloni/alfadalonina nopeudella 0,025 - 0,12 ml/kg/minuutti. Polyetyleenikanyyli työnnetään myös yhteiseen päävaltimoon ja kytketään paineensiirtimeen, joka on täytetty fysiologisella suolaliuoksella. Valtimon verenpainesignaalia käytetään laukaisemaan sisäisesti kalibroitu sydämenlyöntimittaja ja siirrin kalibroidaan elohopeamanometrillä. Sydämenlyöntimittarin tulos ja paineensiirtimen tulos taltioidaan samanaikaisesti standardi piirturille. Kanyloinnin jälkeen rottapreparaatin annetaan stabiloitua 10 minuuttia. Liuosta, jossa on koeyhdistettä [valmistettu kuten edellä (a), tilavuutena 1 ml/kg] annetaan sitten laskimokanyyliin neljänä kumulatiivisena annoksena viiden minuutin välein. Käytetään viiden rotan ryhmää kutakin testiyhdistettä kohti. Vaikutukset sydämen lyöntiin ja verenpaineeseen voi-

daan sitten määrittää vertaamalla niitä kontrolli-injektioon. Tavallisesti kaavan I yhdiste käytettynä tässä menetelmässä tarvitsee laskimonsisäisen annoksen, joka on 5 mg/kg tai pienempi, aiheuttamaan 30 %:n vähennyksen sydämen lyöntinopeudessa (ts. ED<sub>30</sub> annos).

Koeyhdisteen edulliset vaikutukset sydän-verisuonijärjestelmään, kuten harvalyöntisyysvaikutus, vaikuttamatta haitallisesti sydämen voimaan, verenpaineeseen ja/tai sydämen tilavuuteen, voidaan myös määrittää nukutetuissa koirissa ja koirissa, joiden sydämen tiheälyöntisyys on aiheutettu liikunnalla. Tavallisesti keksinnön yhdisteet osoittavat huomattavaa ja pääosin selektiivistä sydämen harvalyöntisyysvaikutusta kuten ilmeni vähintään kahdessa edellä mainitussa koemenetelmässä. Mitään ilmeistä toksisuutta ei yleisesti havaittu kaavan I yhdisteille edeltävissä in vivo koemenetelmissä annoksissa, jotka olivat moninkertaisia verrattuna niihin, joissa havaitaan huomattavia sydämen harvalyöntisyysvaikutuksia.

Kuvauksen vuoksi seuraavassa esimerkissä 51 kuvattulla yhdisteellä oli IC<sub>20</sub>, joka oli n. 10<sup>-6</sup> M menetelmässä (a) ja sen ED<sub>30</sub> oli 0,3 mg/kg laskimonsisäisesti sydämen lyöntinopeuden vähentämisessä menetelmässä (c). Muut kaavan yhdisteet, jotka esitetään seuraavassa, osoittavat yleensä saman mittakaavan aktiivisuutta.

Käytettäessä sydän-verisuonitautijärjestelmän sairauksien, kuten sydänlihaksen sairauksien, joita on lämminverisillä eläimillä (ja erityisesti ihmisillä), hoidossa, on suositeltavaa, että kaavan I yhdistettä annetaan oraalisesti, laskimonsisäisesti tai jotain muuta lääketieteellisesti hyväksyttävää tietä pitkin (kuten sisäänhengittämällä, sisäänpuhaltamalla, kielen alaisesti tai ihonalaisesti) niin, että annos on yleensä alueella esimerkiksi 0,01 mg - 10 mg/kg elopainoa. Kuitenkin on ymmärrettävä, että annettava tarkka annos vaihtelee, riippuen sairauden luonteesta ja vakavuudesta ja hoidettavan potilaan iästä ja sukupuolesta.

Yleensä kaavan I pyrimidiniumsuoloja (tai vastaavia ei-ionisia anhydro-emäksiä) annetaan tavallisesti farmaseuttisen koostumuksen muodossa, siis yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän laimentimen tai kantoaineen kanssa ja tällainen koostumus muodostaa keksinnön lisäkohteen. On todettava, että voi olla sopivaa muodostaa tietty kaavan I pyridiniumsuola in situ, käyttämällä tarkoituksenmukaista anhydro-emästä ja lisäämällä kaavan HX happoa kyseisen formuloinnin valmistuksessa.

10 Keksinnön koostumus voi olla monina annosmuotoina. Esimerkiksi se voi olla tablettien, kapselien, liuosten tai suspensioiden muodossa oraalista antomuotoa varten; peräpuikkojen muodossa peräsuoleen tapahtuvaa antomuotoa varten; steriilin liuoksen tai suspension muodossa laskimonensisäistä tai lihaksensisäistä injektio-antomuotoa varten; aerosolin tai sumuttimen muodossa, jossa on liuosta tai suspensiota, hengittämällä tapahtuvaa antomuotoa varten; jauheen muodossa yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävien kiinteiden laimentimien, kuten laktoosin, kanssa sisäänpuhaltamalla tapahtuvaa antomuotoa varten; tai iho-  
15 laastarin muodossa ihon kautta tapahtuvaa antomuotoa varten. Koostumus voi sopivasti olla yksikköannoksen muodossa, joka sisältää esimerkiksi 5 - 200 mg kaavan I yhdistettä.

25 Koostumus voidaan valmistaa tavallisten menetelmien avulla käyttäen farmaseuttisesti hyväksyttäviä laimentimia ja kantoaineita, jotka ovat hyvin tunnettuja alalla. Tabletit ja kapselit oraalista antomuotoa varten voidaan sopivasti muodostaa päällysteellä, kuten suolipäällysteellä (esimerkiksi perustuen selluloosa-asettaattifalaattiin)  
30 minimoimaan kaavan I aktiivisen aineosan liukenemista mahaan tai peittämään epämiellyttävää makua.

Keksinnön koostumukset voivat myös sisältää yhtä tai useampia tunnettuja aineita, joilla tiedetään olevan arvoa sydän-verisuonitautien tai häiriöiden hoidossa. Tä-  
35

ten ne voivat sisältää kaavan I yhdisteen lisäksi esimerkiksi yhtä tai useampia tunnettuja aineita, jotka valitaan verihituleen kasautumisestimestä, prostanooinisupistusan-  
5 tagonisteista tai syntaasi-inhibiittoreista (kuten trom-  
boksaani A<sub>2</sub>-antagonisteista tai syntaasi-inhibiittoreista),  
syklo-oksygenaasi-inhibiittoreista, hypolipideemisistä ai-  
neista, kohonnutta verenpainetta vastustavista aineista  
(kuten angiotensiinin muuntoentsyymi-inhibiittoreista,  
10 reniinin inhibiiteistä tai angiotensiinin antagonisteis-  
ta), lihassupistukseen vaikuttavista aineista,  $\beta$ -adrener-  
gisistä aineista, trombolyyttisistä aineista, verisuonia  
laajentavista aineista ja kalsiumkanava-antagonisteista.

Käytön lisäksi terapeuttisina lääkkeinä, kaavan I  
yhdisteet ovat myös hyödyllisiä farmakologisina apuväli-  
15 neinä koejärjestelmien standardisoinnin kehittämisessä  
uusien sydän-verisuoniaineiden tutkimuksessa laboratorio-  
eläimissä, kuten kissoissa, koirissa, kaniineissa, api-  
noissa, rotissa ja hiirissä.

Keksintöä kuvataan nyt seuraavilla esimerkeillä,  
20 joissa, ellei muuta ilmoiteta:

- (i) haihduttaminen toteutettiin rotavaporissa tyhjöissä;
- (ii) työprosessit toteutettiin huoneen lämpötilassa, siis  
alueella 18 - 26 °C;
- (iii) liekki-pylväskromatografia tai keskipainenestekroma-  
25 tografia (MPLC) toteutettiin silikageelillä [joko Fluka  
Kieselgel 60 (luettelonumero 60738), jota saatiin Fluka  
AG:stä, Buchs, Sveitsi, tai Merck Kieselgel Art. 9385,  
jota saatiin E Merck:stä, Darmstadt, Saksa];
- (iv) saannot on annettu ainoastaan kuvauksen vuoksi eikä  
30 niitä tule välttämättä pitää maksimisaantoina tarkalla  
menetelmän kehittelyllä;
- (v) protoni NMR-spektri määritettiin tavallisesti 200  
MHz:ssä teuteroidussa dimetyylisulfoksidissa, liuottimena,  
käyttäen tetrametyylisilaania (TMS) sisäisenä standardina  
35 ja kemialliset siirtymät (delta-arvot) ilmoitetaan miljoo-

nasosina suhteessa TMS:ään, käyttäen tavallisia lyhennyksiä päähuippujen määrittämisessä: s, singletti; m, multipletti; t, tripletti; br, leveä; d, dubletti;

(vi) kaikki lopputuotteet analysoitiin mikroanalyysillä,  
5 NMR- ja/tai massaspektrometrisesti; ja

(vii) tavallisia lyhennyksiä käytetään yksittäisille ryhmille ja uudelleenkiteyttämislouottimille, esimerkiksi Me = metyyli, Et = etyyli, Pr = propyyli, Pr<sup>i</sup> = isopropyyli, Bu = butyyli, Bu<sup>i</sup> = isobutyyli, Ph = fenyyli; EtOAc = etyyliasettaatti, Et<sub>2</sub>O = eetteri, MeCN = asetonitriili, MeOH = metanoli, EtOH = etanoli, Pr<sup>i</sup>OH = 2-propanoli, H<sub>2</sub>O = vesi.  
10

#### Esimerkki 1

Seosta, jossa oli 1,4-dihydro-1-heptyyli-6-metyyli-2-metyyliamino-4-pyrimidinonimonohydraattia (0,75 g, 2,9  
15 mM ja fosforioksikloridia (3,5 ml, ylimäärin), kuumennettiin 130 °C:n haudelämpötilassa 2,5 tuntia. Ylimäärä fosforioksikloridia poistettiin haihduttamalla. Jäännös sekoitettiin tolueenin (20 ml) kanssa ja haihtuvat aineet haihdutettiin. Menetelmä toistettiin lisäannoksella tolueneenia (20 ml) antamaan 4-kloori-1-heptyyli-6-metyyli-2-  
20 metyyliaminopyrimidiniumkloridi raakana kiinteänä aineena. Tämä aine sekoitettiin etanolin (5 ml) ja N-metyylianiiliniin (0,8 g, 7,5 mM) kanssa. Saatua liuosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 2,5 tuntia. Etanoli poistettiin haihduttamalla ja vettä (10 ml) lisättiin jäännökseen. Vesipitoinen seos uutettiin eetterillä (4 x 10 ml) ja uutteenheitettiin pois. Vesipitoinen faasi uutettiin metyleenikloridilla (4 x 10 ml). Vesi poistettiin näistä utteista suodattamalla faaseja erottavan suodatinpaperin läpi ja  
30 liuotin haihdutettiin. Saatua ruskea, öljymäinen jäännös kiteytyi kuivajauhettaessa eetterillä antamaan valkoisen kiinteän aineen (0,742 g). Tämä kiinteä aine uudelleenkiteytettiin asetonieetteristä antamaan 1-heptyyli-6-metyyli-2-metyyliamino-4-N-metyylianiilinopyrimidiniumkloridi  
35 kiteisenä kiinteänä aineena (0,49 g, 46 %:n saanto),

sp. 154 - 155 °C; mikroanalyysi, havaittu: C, 65,7; H, 8,6; N, 14,9 %;  $C_{20}H_{31}N_4Cl \cdot 0,25 H_2O$  tarvitsee C, 65,3; H, 8,6; N, 15,2 %; NMR: 0,9(3H,t,CH<sub>3</sub>), 1,3[10H,kompleksi, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>], 2,36(3H,s,CH<sub>3</sub>), 2,9(3H,br,NCH<sub>3</sub>), 3,5(3H,s,N-CH<sub>3</sub>), 4,0(2H,t,NCH<sub>2</sub>), 5,8(1H,br,aromaattinen), 7,4-7,6(5H,kompleksi,aromaattinen), 8,65(1H,br,NH).

### Esimerkki 2

Esimerkissä 1 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen N-etyylianiiliinia. Täten saatiin 4-N-etyylianiilino-1-heptyyli-6-metyyli-2-metyyliaminopyrimidiniumkloridi (0,527 g, 48 %:n saanto), sp. 126 - 128 °C; mikroanalyysi, havaittu: C, 66,7; H, 9,0; N, 14,5 %;  $C_{21}H_{33}N_4Cl$  tarvitsee: C, 66,9; H, 8,8; N, 14,9 %; NMR: 0,87(3H,t,CH<sub>3</sub>), 1,2(3H,t,CH<sub>3</sub>), 1,26[10H,kompleksi, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>], 2,3(3H,s,CH<sub>3</sub>), 3,0(3H,br,NCH<sub>3</sub>), 4,0(4H,kompleksi,NCH<sub>2</sub>), 5,6(1H,br,aromaattinen), 7,3-7,6(5H,kompleksi,aromaattinen).

Pyrimidinoni-lähtöaine esimerkeille 1 ja 2 valmistettiin seuraavasti:

(i) Liuos, jossa oli heptyyliamiinia (9,66 g, 84 mM) metyleenikloridissa (30 ml), lisättiin tiipoittain sekoituksenalaiseen suspensioon, jossa oli 2H-3,4-dihydro-6-metyyli-2-tiokso-1,3-oksatsin-4-onia (6 g, 42 mM) metyleenikloridissa (120 ml). Saatu liuos jätettiin ympäröivään lämpötilaan 16 tunniksi ja liuotin poistettiin haihduttamalla. Seosta, jossa oli jäännöstä etikkahaposta (20 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttären 30 minuuttia. Liuotin poistettiin haihduttamalla ja jäännös puhdistettiin liekipylväskromatografisesti Fluka Kieselgel 60:llä käyttäen eetteriä eluenttina antamaan 2,3-dihydro-1-heptyyli-6-metyyli-2-tiokso-4(1H)-pyrimidinoni kiinteänä aineena, jolla oli tyydyttävä mikroanalyysi.

(ii) Tioksoyhdistettä (2,42 g, 1,01 mM) edeltävästä (i) asetonitriilissä (30 ml) ja metyylijodidissa (4 ml, ylimäärä) kuumennettiin palautusjäähdyttären 8 tuntia. Liuotin poistettiin haihduttamalla ja jäännöstä sekoitet-

tiin seoksen kanssa, jossa oli metyleenikloridia (20 ml) ja kyllästettyä vesipitoista natriumkarbonaattiliuosta (30 ml). Orgaaninen kerros pestiin vedellä (20 ml) ja vesi poistettiin suodattamalla faasia erottavan suodatinpaperin läpi. Liuottimen poistaminen haihduttamalla antoi öljymäisen jäännöksen, joka hitaasti kiinteytyi antaen 1,4-dihydro-1-heptyyli-6-metyyli-2-metyylitio-4-pyrimidinonin (2,2 g) kiinteänä aineena, jota käytettiin ilman lisäpuhdistusta.

(iii) Metyyliammoniumasetattia (14 g, ylimäärä) lisättiin metyyliitio-yhdisteeseen (2,2, g) edeltävästä (ii). Seosta kuumennettiin haudelämpötilassa 175 - 180 °C 0,5 tuntia ja annettiin jäähtyä. Vettä (10 ml) lisättiin ja öljymäinen seos uutettiin metyleenikloridilla (4 x 10 ml). Vesi poistettiin uutteista suodattamalla faasia erottavan suodatinpaperin läpi. Liuottimen haihduttaminen muodosti jäännöksen, jota käsiteltiin vedellä (10 ml). Kiteinen kiinteä aine, joka saostui, kerättiin suodattamalla, pestiin vedellä ja uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista antamaan 1,4-dihydro-1-heptyyli-6-metyyli-2-metyyliamino-4-pyrimidinonimonohydraatti (1,68 g, 65 %:n saanto), sp. 100 - 103 °C; mikroanalyysi, havaittu: C, 61,5; H, 9,8; N, 16,7 %;  $C_{13}H_{22}N_3O \cdot H_2O$  tarvitsee: C, 61,4; H, 9,4; N, 16,5 %.

#### Esimerkit 3 - 8

Esimerkissä 1 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen tarkoituksenmukaista kaavan V ( $X = Cl$ ) 4-kloori-1-substituoitua pyrimidiini-johdannaista [saatu in situ vastaavasta 4-pyrimidinonista] ja tarkoituksenmukaista aniliinia. Täten saatiin seuraavat kaavan I mukaiset yhdisteet ( $R^5 = H$ ,  $R^6 = CH_3$ , A = suora sidos, Q = fenyyli, Y = Cl<sup>-</sup>):

	Hydraus	Esim.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	sp. °C	Saanto (X) (toistokit.liuotin)
5			Syklo- heksyyli	NH <sub>2</sub>	Et	219-220	34 (Me <sub>2</sub> CO/Et <sub>2</sub> O)
	---	3					
10	0,25 H <sub>2</sub> O	4	fenyyl	NHMe	Me	227-228	37 (Me <sub>2</sub> CO)
	1,0 H <sub>2</sub> O	5	fenyyl	NHMe	Et	128-129	15 (EtOAc)
	1,33 H <sub>2</sub> O	6	fenyyl	NH <sub>2</sub>	Me	125-127	8 (Me <sub>2</sub> CO/Et <sub>2</sub> O)
15							
	0,25 H <sub>2</sub> O	7	4-MeO- fenyyl	NH <sub>2</sub>	Et	215-216	46 (Me <sub>2</sub> CO/Et <sub>2</sub> O)
20	0,75 H <sub>2</sub> O	8	fenyyl	NH <sub>2</sub>	Et	249-250	11 (EtOAc)/Et <sub>2</sub> O

Esimerkin 3 lähtöaine valmistettiin seuraavasti:

25 (i) Sykloheksyyliureaa (27,8 g, 176 mM) ja  
2,6,6-trimetyyli-1,3-dioksin-4-onia (90 %, 36 ml, 229 mM)  
kuumennettiin 120 °C:n haudelämpötilassa 2 tuntia. Seoksen  
annettiin jäähtyä ja kuivajauhettiin eetterillä. Saatu  
kiinteä aine puhdistettiin suodattamalla kromatografisesti  
30 silikalla (Fluka Kieselgel 60) käyttäen metyleenikloridi-  
/pentaania (1:1) eluenttina. Saatu aine puhdistettiin kro-  
matografoimalla uudestaan silikalla (Kieselgel 60) käyt-  
tämällä etyyliasetaatti/pentaania (1:4) eluenttina. Näin saa-  
tiin 1-sykloheksyyli-3-(3-oksobutanoyyli)tiourea (17,7 g,  
35 42 %) kiinteänä aineena, sp. 100 - 102 °C: m/e: 242 (M<sup>+</sup>).

(ii) Seosta, jossa oli edeltävää tioureaa (10,7 g, 44 mM) ja p-tolueenisulfonihappoa (10,7 g, 56 mM), kuumennettiin palautusjäähdyttären etanolissa (80 ml) 18 tuntia. Liuos jäähdytettiin 5 °C:seen. Saatu kiteinen sakka kerättiin suodattamalla antamaan 1-sykloheksyyli-2,3-dihydro-6-metyyli-2-tiokso-4(1H)-pyrimidinoni (3,6 g, 36 %), sp. 240 - 243 °C; mikroanalyysi, havaittu: C, 59,1; H, 7,3; N, 12,4 %; C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>OS tarvitsee: C, 58,9; H, 7,1; N, 12,5 %.

(iii) Seosta, jossa oli edeltävää tiokso-yhdistettä (2,96 g, 13,2 mM) ja metyylijodidia (8,8 ml, ylimäärä), kuumennettiin palautusjäähdyttären asetonitriilissä (10 ml) 5 tuntia. Liuotin poistettiin haihduttamalla ja jäännöstä sekoitettiin seoksessa, jossa oli kyllästettyä vesipitoista natriumkarbonaattia (50 ml) ja etyyliasetaattia (50 ml). Vesipitoinen faasi uutettiin edelleen etyyliasetaatilla (3 x 50 ml). Yhdistetyt uutteen kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>) ja liuotin poistettiin haihduttamalla antamaan 1-sykloheksyyli-1,4-dihydro-6-metyyli-2-metyylitio-4-pyrimidinoni raakana kiinteänä aineena (3,1 g), jota käytettiin ilman jatkopuhdistusta. [Näyte toistetusta valmistuksesta uudelleenkiteytettiin etyyliasetatti/petrolieetteristä (kp. 60 - 80 °C) antamaan kiinteä aine, sp. 184 - 186 °C ja mikroanalyysi, havaittu: C, 60,5; H, 7,9; N, 11,8 %; C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>H<sub>2</sub>OS tarvitsee: C, 60,5; H, 7,6; N, 11,8 %.]

(iv) Seosta, jossa oli edeltävää metyyylitio-yhdistettä (3,1 g) ja ammoniumasetaattia (15 g), kuumennettiin 180 °C:ssa (haudelämpötila) kaksi tuntia. Lisäannokset (5 g) ammoniumasetaattia lisättiin 20 minuutin välein. Seos jäähdytettiin sitten ja vettä (50 ml) lisättiin. Vesipitoinen seos uutettiin metyleenikloridilla (8 x 30 ml) ja yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>) ja liuotin haihdutettiin. Puolijähmeä jäännös liuotettiin etanoliin (50 ml) ja väkevöitiin vesipitoisella natriumhydroksidiliuoksella (5 ml). Haihtuvat aineet poistettiin haihduttamalla. Jäännöstä käsiteltiin etanolilla (50 ml),

mitä seurasi 2 M vetykloridihappo pH <3:een saakka. Liuot-  
timet poistettiin sitten happamasta seoksesta. Kiinteä  
jäännös uutettiin kuumalla metanolilla ja uutteen kirkas-  
tettiin suodattamalla. Suodos haihdutettiin ja jäännös  
5 uudelleenkiteytettiin ensin etanoli/2-propanolista (1:1  
tilav./tilav.) ja etanolista. Täten saatiin 2-amino-1-syk-  
loheksyyli-1,4-dihydro-6-metyyli-4-pyrimidinonihydro-  
kloridi (0,98 g, 30 %, perustuen tioksoyhdisteeseen), sp.  
225 - 226 °C, tyydyttävällä mikroanalyysillä. Esimerkin 7  
10 lähtöaine valmistettiin seuraavasti:

N-(4-metoksifenyyli)tioureaa (18,2 g, 100 mM) ja  
2,6,6-trimetyyli-1,3-tioksin-4-onia (21,3 g, 150 mM), kuu-  
mennettiin yhdessä 140 °C:ssa (haudelämpötila) 30 minuut-  
tia. Kiinteä tuote jäädytettiin, käsiteltiin etanolilla  
15 (100 ml), keitettiin 10 minuuttia, jäädytettiin ja kiin-  
teä tuote eristettiin suodattamalla. Lisää tioksinonia  
(21,3 g) lisättiin edeltävään aineeseen ja seosta kuumen-  
nettiin 140 °C:ssa vielä 20 minuuttia. Etanolia (50 ml)  
lisättiin sitten jäädytettyyn seokseen, jota sitten kuu-  
20 mennettiin palautusjäädyttämällä viisi minuuttia. Seos jääh-  
dytettiin ja kiinteä tuote eristettiin suodattamalla anta-  
maan 2,3-dihydro-1-(4-metoksifenyyli)-6-metyyli-2-tiokso-  
4(1H)-pyrimidinoni (17,9 g, 72 %:n saanto), sp. 248 -  
249 °C; mikroanalyysi, havaittu: C, 58,2; H, 4,9; N, 11,0  
25 %; C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S tarvitsee: C, 58,1; H, 4,8; N, 11,3 %.

Metyylitiopyrimidinonit, jotka ovat välttämättömiä  
esimerkkien 4-8 valmistuksessa, saatiin analogisella ta-  
valla kuten esimerkissä 3 kuvatulle vastaavalle lähtöai-  
neelle:

30 (1) 1,4-dihydro-6-metyyli-2-metyylitio-1-fenyyli-  
4-pyrimidinoni (tarvitaan esimerkeissä 4 - 6 ja 8): saa-  
tiin kiinteänä aineena 67 %:n saantona, sp. 225 °C (haj.)  
kuivajauhamisen jälkeen asetonissa; ja

(2) 1,4-dihydro-6-metyyli-1-(4-metoksifenyyli)-2-  
35 metyyli-4-pyrimidinoni (tarvitaan esimerkissä 7): saa-

tiin kiinteänä aineena 73 %:n saantona, sp. 211 - 213 °C uudelleenkiteyttämisen jälkeen asetonitriilistä.

Tarvittavat aminopyridinonit saatiin analogisella tavalla kuten esimerkissä 3 kuvatulle vastaavalle lähtöaineelle:

5 (3) 1,4-dihydro-6-metyyli-2-metyyliamino-1-fenyyli-4-pyrimidinonihydrokloridi (tarvitaan esimerkeissä 4 ja 5): saatiin kiinteänä aineena, sp. 199 - 200 °C 90 %:n saantona, puhdistamisen jälkeen liekkipylyvässä kromatografisesti silikalla (Kieselgel 60) käyttäen metyleeniklori-di/metanolia (9:1 tilav./tilav.) eluenttina;

10 (4) 2-amino-1,4-dihydro-6-metyyli-1-fenyyli-4-pyrimidinoniasetaatti (tarvitaan esimerkeissä 6 ja 8): saatiin kiinteänä aineena, sp. 269 - 271 °C 42 %:n saantona, uudelleenkiteyttämisen jälkeen eetteri/etikahaposta; ja

15 (5) 2-amino-1,4-dihydro-1-(4-metoksifenyyli)-6-metyyli-4-pyrimidinonihydrokloridi (tarvitaan esimerkissä 7): saatiin kiinteänä aineena, sp. 287 - 289 °C 56 %:n saantona, uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolista.

20 **Esimerkki 9**

Seosta, jossa oli 2-amino-4-N-etyylianiilinopyrimidiiniä (2,2 mM), allylibromidia (6,5 mM) ja dioksaania (1 ml), kuumennettiin 100 °C:ssa 1,5 tuntia. Saostunut kiinteä aine kerättiin suodattamalla, pestiin dioksaanilla ja eetterillä ja kuivattiin sitten. Täten saatiin 1-allyli-2-amino-4-N-etyylianiilinopyrimidiniumjodidi 60 %:n saantona, sp. 174 - 176 °C; jolla oli tyydyttävä mikroanalyysi ja NMR-spektri. [Huom: kvaternaarisuuden kohta määritettiin tavallisella ytimen Overhauser-tutkimuksella]

30 Pyrimidiini-lähtöaine valmistettiin seuraavasti:

Seosta, jossa oli 4-kloori-2-aminopyrimidiiniä (4,63 mM) ja N-aniliinia (1,0 ml, 9,2 mM), kuumennettiin sulana 95 - 100 °C:ssa 15 tuntia. Jäännös jaettiin metyleenikloridiin (50 ml) ja 2 M vetykloridihappoon (50 ml) ja sekoitettiin 15 minuuttia. Orgaaninen faasi erotettiin

ja vesipitoista faasia uutettiin uudestaan lisäannoksilla metyleenikloridia (2 x 20 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin peräkkäin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella, vedellä ja suolaliuoksella (50 ml kutakin),  
 5 kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>) ja sitten liuotin haihdutettiin. Jäljellejäänyttä kiinteää ainetta kuivajauhettiin eetterissä ja heksaanissa ja erotettiin suodattamalla antamaan 2-amino-4-N-etyylanilinopyrimidiini 17 %:n saantona, sp. 188 - 190 °C.

10 **Esimerkit 10 - 12**

Esimerkissä 9 kuvattu menetelmä toistettiin, mutta käyttäen tarkoituksenmukaista kaavan III substituotua pyrimidiiniä ja tarkoituksenmukaista kaavan R<sup>1</sup>.Y alkylointiainetta kuumennettuna yhdessä n. 18 tuntia. Saatiin seuraavat kaavan I yhdisteet (Q = fenyyli, A = suora sidos, R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = H), jotka kaikki uudelleenkitetyttiin metanolista ja eetteristä:

Esim.	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	Y	Sp. (°C)	Saanto (%)
20 10	NH <sub>2</sub>	Pr <sup>C</sup> .CH <sub>2</sub>	Et	Br	215-216	57
11	NH <sub>2</sub>	bentsoyyl	Et	Cl	254-256	65*
12	NH <sub>2</sub>	allyyli	Pr	Br	175-177	39

Huomautukset: (1) \* saatu osaksi hydraattina (0,25.H<sub>2</sub>O).

25 (2) Pr<sup>C</sup>.CH<sub>2</sub> kuvaa syklopropyylimetyyliä.

Tarvittava lähtöaine 2-amino-4-N-propyylianilinopyrimidiini esimerkille 12 valmistettiin analogisella menetelmällä kuten esimerkissä 9 kuvatulle vastaavalle väli-  
 30 tuotteelle ja saatiin kiinteänä aineena, sp. 82 - 84 °C 89 %:n saantona.

**Esimerkki 13**

Liuosta, jossa oli 2-amino-4-(indolin-1-yyli)pyrimidiiniä (212 mg; 1 mM) lämpimässä N,N-dimetyyliformamidissa (DMF, 15 ml), käsiteltiin etyylijodidilla (1 ml).  
 35 Seoksen annettiin seistä ympäröivässä lämpötilassa 15 tun-

tia ja saostunut kiinteä aine suodatettiin ja pestiin etyyliasetaatilla. Täten saatiin 1-etyyli-2-amino-4-(indolin-1-yyli)pyrimidiniumjodidi (280 mg, 79 %), sp. >310 °C; mikroanalyysi, havaittu: C, 44,2; H, 4,8; N, 15,1 %;

5  $C_{14}H_{17}N_4I \cdot 0,5H_2O$  tarvitsee: C, 44,6; H, 4,8; N, 14,9 %;

NMR: 1,2-1,4 (3H, t,  $CH_2CH_3$ ), 3,2-3,4 (2H, t, indoliini-3 $CH_2$ ), 3,95-4,1 (2H, q,  $CH_2CH_3$ ), 4,1-4,3 (2H, t, indoliini-2 $CH_2$ ), 6,55-6,65 (1H, d, pyrimidiini-5H), 7,1-7,4 (3H, kompleksi, aromaattinen), 8,1-8,2 (1H, d, indoliini-7H),

10 8,25-8,5 (2H, br.  $NH_2$ ), 8,63-8,73 (1H, d, pyrimidiini-6H).

Lähtöaine valmistettiin seuraavasti:

Suspensiota, jossa oli 2-amino-4-klooripyrimidiiniä (1,3 g; 10 mM) dioksaanissa (30 ml), käsiteltiin indoliinilla (2,4 g; 20 mM) ja seosta kuumennettiin 18 tuntia 95-100 °C:ssa. Saostunut tuote erotettiin jäädytetystä seoksesta suodattamalla ja suspendoitiin seokseen, jossa oli 2-propanolia (30 ml) ja liuosta, jossa oli kaliumhydroksidihiuksia (6 g) vedessä (10 ml). Tätä seosta sekoitettiin ja kuumennettiin 95 - 100 °C:ssa yksi tunti. Kuuma 2-propanoliliuos erotettiin vesipitoisesta kerroksesta ja annettiin jäähtyä. Kiinteä tuote uudelleenkiteytettiin 2-propanolista antamaan 2-amino-4-(indolin-1-yyli)pyrimidiini kiinteänä aineena (1,9 g, 89,6 %), sp. 177 - 179 °C; mikroanalyysi, havaittu: C, 62,2; H, 6,2; N, 23,8 %;

15

20

25  $C_{12}H_{12}N_4 \cdot H_2O$  tarvitsee: C, 62,6; H, 6,1; N, 24,3 %.

#### Esimerkit 14 - 15

Esimerkissä 13 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen propyyli- tai heptyylijodidia. Täten saatiin seuraavat yhdisteet:

30 (Esimerkki 14): 2-amino-4-(indolin-1-yyli)-1-propyyli-pyrimidiniumjodidi, kiinteänä aineena, sp. >310 °C, 42 %:n saantona; ja

(Esimerkki 15): 2-amino-4-(indolin-1-yyli)-1-heptyyli-pyrimidiniumjodidi, kiinteänä aineena, sp. 219 - 221 °C, 57 %:n saantona.

35

**Esimerkki 16**

Seosta, jossa oli 2-amino-4-(indol-1-yyli)pyrimidiiniä (210 mg, 1 mM) ja metyylijodidia (1 ml) dioksaanissa (5 ml), kuumennettiin 2 tuntia 95 - 100 °C:ssa. Seos  
 5 jäähdytettiin ja saostunut tuote kerättiin suodattamalla, pestiin etyyliasetaatilla ja kiteytettiin sitten metanolista. Näin saatiin 2-amino-4-(indol-1-yyli)-1-metyyli-pyrimidiniumjodidi (280 mg; 79,5 %) sp. 295 - 296 °C (haj.), mikroanalyysi, havaittu: C, 44,3; H, 3,6; N, 15,5  
 10 %;  $C_{13}H_{13}N_4I$  tarvitsee: C, 44,3; H, 3,7; N, 15,9 %; NMR: 3,71(3H,s,N-CH<sub>3</sub>), 6,95-7,05(1H,d,indoli-3H), 7,3-7,45(3H, kompleksi,aromaattinen), 7,45-7,55(1H,d,pyrimidiini-5H), 7,65-7,75(1H,kompleksi,indoli-7H), 8,15-8,25(1H,d,indoli-2H), 8,45-8,55(1H,d,pyrimidiini-6H), 8,8-9,5(2H,br,NH<sub>2</sub>).

15 Indoli-lähtöaine valmistettiin seuraavasti:

Seosta, jossa oli 2-amino-4-(indolin-1-yyli)pyrimidiiniä (2,6 g, 12 mM) ja 30 % paino/paino palladium/hiiltä (260 mg) difenyylietterissä (15 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttären kaksiki tuntia. Seos jäähdytettiin, laimennettiin metyleenikloridilla (100 ml) ja suodatettiin piimaan läpi. Suodos väkevöitiin tyhjössä ja jäännösöljy laimennettiin heksaanilla (200 ml). Saostunut kiinteä aine kerättiin suodattamalla ja pestiin heksaanilla. Täten saatiin 2-amino-4-(indol-1-yyli)-pyrimidiini (2,1 g; 81,5 %),  
 20 sp. 163 - 165 °C; mikroanalyysi, havaittu: C, 68,5; H, 4,6; N, 26,2 %;  $C_{12}H_{10}N_4$  tarvitsee: C, 68,6; H, 4,8; N, 26,7 %.

**Esimerkit 17 - 19**

Esimerkissä 16 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen etyyli-, propyyli- tai pentyylijodidia alkylointiaineena 18 tuntia 2 tunnin asemesta. Täten saatiin seuraavat kaavan I yhdisteet:

(**Esimerkki 17**): 2-amino-1-etyyli-4-(indol-1-yyli)pyrimidiniumjodidi, kiinteänä aineena, sp. 248 - 250 °C (hajoten), uudelleenkiteyttämisen jälkeen metanolista ja 59 %:n saantona;

(**Esimerkki 18**): 2-amino-4-(indol-1-yyli)-1-propyyli-pyrimidiniumjodidi, kiinteänä aineena, sp. 256 - 258 °C (hajoten), uudelleenkiteyttämisen jälkeen metanoli/eetteristä ja 32 %:n saantona; ja

5 (**Esimerkki 19**): 2-amino-4-(indol-1-yyli)-1-pentyyli-pyrimidiniumjodidi, kiinteänä aineena, (eristetty metanolaattina), sp. 134 - 136 °C, uudelleenkiteyttämisen jälkeen metanoli/eetteristä ja 25 %:n saantona.

**Esimerkki 20**

10 Seosta, jossa oli 6-metyyli-2-metyyliamino-4-N-metyyli-anilinopyrimidiiniä (14,01 ml, 61,5 mM), metyylijodidia (10,7 ml, 172 mM) ja dioksaania (140 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttään 15 tuntia. Seos jäähdytettiin. Kiinteä aine kerättiin suodattamalla, pestiin dioksaanilla  
15 (10 ml) ja heksaanilla (100 ml) ja uudelleenkiteytettiin sitten 2-propanolista. Täten saatiin 1,6-dimetyyli-2-metyyliamino-4-N-metyyli-anilinopyrimidiniumjodidi (15,38 g, 67,6 %:n saanto), sp. 212 - 213 °C, mikroanalyysi, havaittu: C, 45,6; H, 5,1; N, 15,4 %; C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NI tarvitsee:  
20 C, 45,52; H, 5,17; N, 15,13 %; NMR: 2,2-2,4(3H,s,CH<sub>3</sub>), 2,85-3,15(3H,br,NHCH<sub>3</sub>), 3,4(3H,s,N<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 3,5-(3H,s,N-CH<sub>3</sub>), 5,7-5,85(1H,br,pyrimidiini 5-H), 7,35-7,6(5H,kompleksi, aromaattinen), 8,1-8,25(1H,br,NH).

[Huom: kvaternaarisuuskohta määritettiin tavallisilla ytimen Overhauser-tutkimuksilla].  
25

Pyrimidiini lähtöaine valmistettiin seuraavasti:

Seosta, jossa oli 4-kloori-6-metyyli-2-metyyliaminopyrimidiiniä (21,0 g, 133 mM; kuvattu UK-patenttijulkaisussa sarjanumero 152327) ja N-metyyli-aniliinia (15,69 g, 30 147 mM), kuumennettiin sulana 95 - 100 °C:ssa 15 tuntia. Jäännös jaettiin metyleenikloridiin (200 ml) ja 2 M vetykloridihappoon (200 ml) ja sekoitettiin sitten 15 minuuttia. Orgaaninen faasi erotettiin ja vesipitoinen faasi uutettiin uudestaan lisäannoksilla metyleenikloridia (2 x 35 25 ml). Tämä menetelmä toistettiin ja yhdistetyt orgaani-

set kerrokset kuivattiin ( $\text{MgSO}_4$ ) ja liuotin haihdutettiin. Jäljelle jäänyt kiinteä aine uudelleenkiteytettiin heksaanista antamaan 6-metyyli-2-metyyliamino-4-N-metyylianiilinyrimidiini (21,8 g, 72 %:n saanto), sp. 114 - 114,5 °C; mikroanalyysi, havaittu: C, 68,2; H, 7,1; N, 24,7 %;  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4$  tarvitsee: C, 68,39; H, 7,06; N, 24,54 %.

## Esimerkit 21 - 46

Esimerkissä 20 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen tarkoituksenmukaista kaavan III substituotua pyrimidiiniä ja kaavan R<sup>1</sup>.Y alkylointiainetta. Täten saatiin seuraavat kaavan I yhdisteet (R<sup>1</sup> = R<sup>6</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>5</sup> = H; Y = jodi):

	Esim.	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	O.A	Toistokiteytys- liuotin (s)	Sulamis- piste (°C)	Saan- t(%)
10	21	NHCH <sub>3</sub>	Et	fenyyl	EtOAc/EtOH	158-160	58
	22	NHCH <sub>3</sub>	Pr	fenyyl	EtOAc/Me <sub>2</sub> CO	166-167	52
	23	NHCH <sub>3</sub>	Pr <sup>i</sup>	fenyyl	Me <sub>2</sub> CO	217-219	59
15	24	NHCH <sub>3</sub>		fenyyl	EtOAc/EtOH	152-153	50
	25	NHCH <sub>3</sub>	Bu	fenyyl	EtOAc	160,5-161,5	48
	26	NHCH <sub>3</sub>		fenyyl	EtOAc/EtOH	160-162	51
20	27	NHCH <sub>3</sub>	H	fenyyl	EtOH	292-293	55
	28	NHCH <sub>3</sub>	Me	4-kloorifenyyl	Pr <sup>i</sup> OH	206-208	68
	29	NHCH <sub>3</sub>	Me	4-metyyli- fenyyl	Pr <sup>i</sup> OH	205-206	44
25	30	NHCH <sub>3</sub>	allyyli	2,5-dimetyyli- fenyyl	EtOAc/EtOH	142-145	60
	31	NHCH <sub>3</sub>	pentyyli	2,5-dimetyyli- fenyyl	EtOAc	177-178	43
30	32	NH <sub>2</sub>	Me	fenyyl	Pr <sup>i</sup> OH	250-251,5	49
	33	NH <sub>2</sub>	H	2-nitrofenyyl	EtOH/H <sub>2</sub> O	265-267	36
	34	NH <sub>2</sub>	H	4-kloorifeny- li	EtOH/H <sub>2</sub> O	278-280	7
35	35	NH <sub>2</sub>	H	2-karboksi- fenyyl	H <sub>2</sub> O	185-186	38

	Esim	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	O.A	Toistokiteytys- liuotin (s)	Sp. (°C)	Saan- to (%)
5	36	NH <sub>2</sub>	H	3,5-dimetyyli- fenyyli	EtOH	265-266	46
	37	NH <sub>2</sub>	H	3,5-dikloori- fenyyli	EtOAc/EtOH	310-311*	26
10	38	NH <sub>2</sub>	H	3,5-dibromi- fenyyli	EtOH	276-278	33
	39	NH <sub>2</sub>	Me	2,5-dimetyyli- fenyyli	dioksaani	236-237	21
15	40	NH <sub>2</sub>	Me	3,5-dimetoksi- fenyyli	EtOAc/EtOH	276-277	56
	41	NH <sub>2</sub>	H	fenyyli	EtOH	220-222	46
20	42	NH <sub>2</sub>	H	2,5-dimetyyli- fenyyli	EtOH	230-231*	28
	43	NH <sub>2</sub>	H	3,5-dimetyyli- fenyyli	EtOH	237-238	48
25	44	NH <sub>2</sub>	H	fenyyli	Pr <sup>1</sup> OH	133-133	32

\*\* eristetty p-tolueenisulfonaattisuolana.

\* sulamispisteen yhteydessä hajoamista.

### 30 (Esimerkki 45)

Vastaavasti, 1,6-dimetyyli-4-(1,2,3,4-tetrahydro-1-kinolyyli)-2-metyyliaminopyrimidiniumjodidi saatiin kiinteänä aineena 28 %:n saannolla, sp. 128 - 130 °C, saattamalla 6-metyyli-4-(1,2,3,4-tetrahydro-1-kinolyyli)-2-metyyliaminopyrimidiini reagoimaan metyylijodidin kanssa.

Tarvittavat kaavan III lähtöpyrimidiinit ( $R^6 = CH_3$ ,  $R^5 = H$ ), valmistettiin analogisella tavalla kuten esimerkiksi 20 kuvattu lähtöaine ja niillä oli seuraavat ominaisuudet:

III nro	$R^2$	$R^4$	O.A	Toistokiteytys- liuotin (s)	Sp. ( $^{\circ}C$ )	Saanti- % (X)	
5	1	NHMe	Et	fenyyl	heksaani	125-127	62
10	2	NHMe	Pr	fenyyl	sykloheksaani	140-141	43
	3	NHMe	Pr <sup>i</sup>	fenyyl	EtOAc	151-152	34
	4	NHMe	allyyli	fenyyl	---	114-116	61
15	5	NHMe	Bu	fenyyl	heksaani	102-104	21
	6	NHMe	fenyyl	fenyyl	---	85-87	47
20	7	NHMe	H	fenyyl	EtOAc	135-136	61
	8	NHMe	Me	4-kloori- fenyyl	heksaani	127-129	35
	9	NHMe	Me	4-metyyli- fenyyl	heksaani	128-129	49
25	10	NHMe	allyyli	2,5-dimetyyli- fenyyl	Et <sub>2</sub> O	95-97	53
	11	NHMe	pentyyli	2,5-dimetyyli- fenyyl	Et <sub>2</sub> O/pentaani	97-99	39
30	12	NH <sub>2</sub>	Me	fenyyl	heksaani/EtOAc	149-150	35
	13	NH <sub>2</sub>	H	2-nitrofenyyl	butanoli	188-189	50
35	14	NH <sub>2</sub>	H	4-kloori- fenyyl	butanoli	214-217	30

	III nro	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	O.A	Toistokiteyttä- misliuotin (s)	Sulamis- piste (°C)	Saan- to (%)
5	15	NH <sub>2</sub>	H	2-karboksi- fenyyli	H <sub>2</sub> O	303 + (hajooa)	60
	16	NH <sub>2</sub>	H	3,5-dimetyyli- fenyyli	EtOAc/heksaani	171-173	63
10	17	NH <sub>2</sub>	H	3,5-dikloori- fenyyli	asetonitriili	175-176	61
	18	NH <sub>2</sub>	H	3,5-dibromi- fenyyli	asetonitriili	179-181	43
15	19	NH <sub>2</sub>	Me	2,5-dimetyyli- fenyyli	etanoli	179-181+	21
	20	NH <sub>2</sub>	H	3,5-dimetoksi- fenyyli	EtOAc/heksaani	149-150	31
20	21	NMe <sub>2</sub>	H	fenyyli	heksaani /EtOAc	134-135	35
	22	NMe <sub>2</sub>	H	2,5-dimetyyli- fenyyli	pentaani	110-111	48
25	23	NHe <sub>2</sub>	H	3,5-dimetyyli- fenyyli	heksaani	80-81	34
	24	NHe <sub>2</sub>	Me	fenyyli	Et <sub>2</sub> O **	166-167	78
30							

\* eristetty fumarraattisuolana

\*\* eristetty dibentsoyylitartraattisuolana

Vastaavasti esimerkin 45 lähtöaine, 6-metyyli-4-(1,2,3,4-tetrahydro-1-kinolyyli)-2-metyyliaminopyrimidiini, saatiin kiinteänä aineena 41 %:n saantona, sp. 215 - 216 °C (hydrokloridisuola), saattamalla 4-kloori-6-metyyli-2-metyyliaminopyrimidiini reagoimaan 1,2,3,4-tetrahydrokinoliinin kanssa.

#### Esimerkki 46

Käyttäen esimerkissä 1 kuvattua analogista menetelmää, mutta lähtien tunnetusta yhdisteestä 1,6-dimetyyli-2-metyyliaminopyrimidin-4-oni (Agai et alia, Period. Polytech. Chem. Eng., 1974, 18, 47), joka sitten saatettiin reagoimaan fosforioksidikloridin kanssa muodostamaan vastaava reaktiivinen kvaternaarinen johdannainen, 1,6-dimetyyli-2-metyyliamino-4-(N-metyyli-3-fenoksipropyyliamino)pyrimidiniumkloridi, kiinteänä aineena, sp. 167 - 169 °C (uudelleenkiteytettynä asetonivedestä) 22 %:n saantona (osaksi hydraatti: 0,25 H<sub>2</sub>O).

#### Esimerkit 47 - 49

Seosta, jossa oli 2-amino-4-kloori-1,6-dimetyylipyrimidiniumjodidia (1,43 g, 5 mM), N-allylianiinia (0,67 g, 5 mM), dioksaania (15 ml) ja N,N-dimetyyliformamidia (15 ml), kuumennettiin 90 - 100 °C:ssa 15 tuntia. Haihtuvat aineet poistettiin haihduttamalla ja jäännös kiteytettiin etanolista antamaan 4-N-allylianiilino-2-amino-1,6-dimetyylipyrimidiniumjodidi (esimerkki 47), (0,35 g, 15 %:n saanto), sp. 271 - 272 °C; mikroanalyysi, havaittu: C, 46,8; H, 5,0; N, 14,9; C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>I tarvitsee: C, 47,1; H, 4,97; N, 14,66; NMR (200MHz): 2,3(3H,s,C.CH<sub>3</sub>), 3,45(3H,s,N.CH<sub>3</sub>), 4,5-4,6(2H,d,NCH<sub>2</sub>), 5,1-5,25(2H,s+d, CH=CH<sub>2</sub>), 5,65-5,8(1H,br,pyrimidiini 5H), 5,8-6,0(1H,m,CH=CH<sub>2</sub>), 7,3-7,6(5H,kompleksi,aromaattinen), 8,0-8,4(2H,br,NH<sub>2</sub>).

[Huom: aminoklooripyrimidiinilähtöainetta on kuvannut Ainley et alia julkaisussa J. Chem. Soc., 1953, 59-70].

Käyttäen vastaavaa menetelmää, saatiin seuraavat kaavan I yhdistettiin.

(Esimerkki 48): 2-amino-4-N-etyylianiilino-1,6-dimetyylipyrimidiniumjodidi, kiinteänä aineena 25 %:n saantona, sp.

5 231 - 232 °C (uudelleenkiteytettynä 2-propanolista), käyttäen N-etyylianiiliinia N-allyylianiiliinin asemesta; ja

(Esimerkki 49): 2-amino-4-(p-metyyllitioaniilino)-1,6-dimetyylipyrimidiniumjodidi, kiinteänä aineena, 51 %:n saantona, sp. 260 - 262 °C (uudelleenkiteytettynä vedestä) käyttäen p-metyyllitioaniiliinia N-allyylianiiliinin asemesta.

10

#### Esimerkki 50

Käyttäen esimerkissä 20 kuvattua vastaavaa menetelmää, saatiin 1,6-dimetyyli-4-(1-indolyyli)-2-metyyliaminopyrimidiniumjodidi kiinteänä aineena 33 %:n saantona, sp.

15 304 - 305 °C, saattamalla 4-(1-indolyyli)-6-metyyli-2-metyyliaminopyrimidiini reagoimaan metyylijodidin kanssa.

Lähtöaine valmistettiin seuraavasti:

Seosta, jossa oli 4-(1-indolinyyli)-6-metyyli-2-metyyliaminopyrimidiiniä (2,4 g, 0,01 M), 30-%:sta paino/paino palladium/hiiltä (0,24 g) ja difenyylietteriä (10 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttären argonin ilmakehässä yksi tunti. Katalyytti poistettiin sitten suodattamalla.

20 Suodos laimennettiin sitten suureen tilavuuteen heksaania (100 ml). Tämä antoi vaaleankeltaisen kiinteän aineen, joka uudelleenkiteytettiin 2-propanolista antamaan 4-(1-indolyyli)-6-metyyli-2-metyyliaminopyrimidiini (1,47 g, 62 %), sp. 160 - 162 °C; mikroanalyysi, havaittu: C, 70,5; H, 5,9; N, 23,6 %; C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub> tarvitsee C, 70,6; H, 5,9; N, 23,5 %.

25

4-(1-indolinyyli)-6-metyyli-2-metyyliaminopyrimidiini saatiin 45 %:n saantona sen hydrokloridisuolana, sp. >300 °C, käyttäen vastaavaa menetelmää kuten esimerkissä 20 kuvatulle analogiselle välituotteelle, mutta saattamalla 4-kloori-6-metyyli-2-metyyliaminopyrimidiini reagoimaan indoliinin kanssa.

30

35

reagoimaan indoliinin kanssa.

30

35

35



C, 69,1; H, 7,5; N, 22,8 %;  $C_{14}H_{18}N_4$  tarvitsee C, 69,4;  
H, 7,5; N, 23,1 %.

**Esimerkit 52 - 54**

Esimerkissä 51 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen tarkoituksenmukaista kaavan III substituotua pyrimidiiniä ja kaavan R<sup>1</sup>.Y alkylointiaainetta. Täten saatiin seuraavat kaavan I yhdisteet (A = suora sidos, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>5</sup> = H; Y = jodidi):

(**Esimerkki 52**): 1,2-dimetyyli-6-amino-4-N-etyyli-anilinopyrimidiniumjodidi, kiinteänä aineena, sp. 195 - 196 °C (uudelleenkiteytettynä etyyliasetaatista) 65 %:n saantona;

(**Esimerkki 53**): 1,2-dimetyyli-6-metyyliamino-4-N-metyyli-anilinopyrimidiniumjodidi, kiinteänä aineena, sp. 198 - 200 °C (uudelleenkiteytettynä 2-propanolista), 50 %:n saantona; ja

(**Esimerkki 54**): 1,2-dimetyyli-6-etyyliamino-4-N-metyyli-anilinopyrimidiniumjodidi, kiinteänä aineena, sp. 212 - 213 °C (uudelleenkiteytettynä asetonista) 49 %:n saantona.

Tarvittavat lähtöaineet valmistettiin analogisella tavalla kuten esimerkissä 51 kuvatulle lähtöaineelle ja niillä oli seuraavat ominaisuudet:

a) 6-amino-2-metyyli-4-N-etyyli-anilinopyrimidiini, kiinteänä aineena, sp. 126 - 127 °C (kuivajauhettuna eetterissä) 71 %:n saantona;

b) 2-metyyli-6-metyyliamino-4-N-metyyli-anilinopyrimidiini, kiinteänä aineena, sp. 123 - 124 °C (kuivajauhettuna eetterissä) 60 %:n saantona; ja

c) 6-etyyliamino-2-metyyli-4-N-metyyli-anilinopyrimidiini, kiinteänä aineena, sp. 87 - 89 °C (kuivajauhettuna metyylikloridissa) 80 %:n saantona.

**Esimerkki 55**

Käyttäen esimerkissä 51 kuvattua vastaavaa menetelmää, saatiin 1,2-dimetyyli-4-(1-indolyyli)-6-aminopyrimidiniumjodidi kiteisenä kiinteänä aineena 27 %:n saantona, sp. 286 °C (hajoten), (uudelleenkiteyttämisen jälkeen me-

tanolista), saattamalla 6-amino-4-(1-indolyyli)-2-metyyli-pyrimidiini reagoimaan metyylijodidin kanssa.

Lähtöaineet valmistettiin seuraavasti:

5 Seosta, jossa oli 6-amino-4-(1-indolinyyli)-2-metyylipyrimidiiniä (4,5 g, 20 mM), 30 % paino/paino palladium/hiiltä (0,45 g) ja difenyylietteriä (15 ml), kuumentettiin palautusjäähdyttäen argonin ilmakehässä yksi tun-  
 10 ti. Kiinteä aine poistettiin suodattamalla ja suodos laimennettiin heksaanilla (100 ml) antamaan 6-amino-4-(1-indolyyli)-2-metyylipyrimidiini (4,25 g, 95 %) vaaleankeltaisena kiinteänä aineena, sp. 176 - 177 °C; mikroanalyysi, havaittu: C, 69,5; H, 5,5; N, 24,4 %; C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub> tarvitsee C, 69,64; H, 5,36; N, 25,0 %.

15 6-amino-4-(1-indolinyyli)-2-metyylipyrimidiinisäätettiin kiinteänä aineena, sp. 209 - 210 °C, samalla tavalla kuin esimerkissä 51 kuvatulle analogiselle väliaineelle saattamalla 6-amino-4-kloori-2-metyylipyrimidiini reagoimaan indoliinin kanssa.

#### Esimerkki 56

20 Kvaternaarisen ammoniumhydroksidianionin vaihtohartsipylväs valmistettiin Amberlite® IRA400:sta (kloridimuoto) eluoimalla hartsia natriumhydroksidilla (1 M liuos) kunnes eluaatti oli vapaa kloridi-ioneista ja pestiin sitten deionisoidulla vedellä (kunnes eluaatin pH oli = 7) ja  
 25 sitten 10-%:sella tilav./tilav. etanoli/vedellä (500 ml). Seosta, jossa oli 1,2-dimetyyli-6-metyyliamino-4-N-etyyli-anilinopyrimidiniumjodidia (10,0 g) ja 10-%:sta tilav./tilav. etanoli/vettä (200 ml), lisättiin sitten pylväaseen (likimääräinen hartsitilavuus 100 ml). Pylväs eluoi-  
 30 10-%:sella tilav./tilav. etanoli/vedellä (1 l). Valkoinen kiinteä aine, joka kiteytyi eluaatista, kerättiin suodattamalla ja uudelleenkiteytettiin etanoli/vedestä antamaan 1,2-dimetyyli-6-metyyli-imino-4-N-etyli-anilinopyrimidiini (0,93 g), sp. 82 - 83 °C; mikroanalyysi, havaittu:

C, 70,1; H, 7,8; N, 21,9 %;  $C_{15}H_{20}N_4$  tarvitsee: C, 70,3;

H, 7,84; N, 21,86 %; NMR (200MHz,  $DMSO_d_6$ ):

1,09(3H,t,- $CH_2CH_3$ ); 2,38(3H,s,pyrimidiini-2- $CH_3$ );

2,53(3H,s,=N- $CH_3$ ); 3,36(3H,s,pyrimidiini N(1)- $CH_3$ );

5 3,88(2H,q,- $CH_2CH_3$ ); 4,78(1H,s,pyrimidiini 5-H);

7,22-7,34(3H, kompleksi, aromaattinen), 7,40-7,50(2H, kompleksi, aromaattinen).

Suodos tislattiin alennetussa paineessa vähentämällä tilavuus n. 400 ml:aan. Liuoksen pH säädettiin huolellisesti 6,65:een lisäämällä M-vetykloridihappoa. Seos haihdutettiin sitten kuiviin ja kuivajauhettiin etyyliasetaatissa. Valkoinen kiinteä aine uudelleenkiteytettiin seoksesta, jossa oli etyyliasetaatia ja 2-propanolia, antamaan 1,2-dimetyyli-6-metyyliamino-4-N-etyylianiilino-  
 15 pyrimidiniumkloridi (4,69 g), sp. 201,5 - 202,5 °C, mikroanalyyysi, havaittu C, 61,2; H, 7,3; N, 19,1 %;  $C_{15}H_{21}N_4Cl$  tarvitsee: C, 61,5; H, 7,2; N, 19,1 %; NMR (200 MHz,  $DMSO_d_6$ ): 1,14(3H,t,- $CH_2CH_3$ ); 2,61(3H,s,pyrimidiini-2- $CH_3$ ); 2,63(3H,s,NH $CH_3$ ); 3,65(3H,s,pyrimidiini-N(1)- $CH_3$ );  
 20 4,01(2H,q,- $CH_2-CH_3$ ); 5,13(1H,s,pyrimidiini-5-H); 7,32-7,61(5H, kompleksi, aromaattinen), 8,87(1H,s,NH).  
 [° Amberlite on tavaramerkki, valmistaja Rohm ja Haas Co.]

**Esimerkit 57 - 76**

Käyttäen esimerkissä 20 kuvattua vastaavaa menetelmää, saatiin seuraavat kaavan I yhdisteet ( $R^1 = R^6 = \text{CH}_3$ ,  $R^5 = \text{H}$ ;  $Y = \text{jodidi}$ ):

5	Esim	$R^2$	$R^4$	Q.A	Toistokiteytys- liuotin (s)	Sp. ( $^{\circ}\text{C}$ )	Saan- to (%)
10	57	NHMe	Et	4-metyyli- fenyyli	MeOH/EtOAc	196-199	88
	58	NH. krotyyli	H	fenyyli	MeOH/EtOAc	220-221	14
15	59	NHMe		2-butynyylifenyyli	$\text{Pr}^i\text{OH}$	191-183	47
	60	$\text{NH}_2$		2-propenyylifenyyli	$\text{Pr}^i\text{OH}$	232-234 (hajoaa)	62
20	61	NHEt	Et	fenyyli	$\text{Pr}^i\text{OH}$	172-173	39
	62	NHEt	Me	fenyyli	$\text{Pr}^i\text{OH}$	183-184	39
	63	NHEt	allyyli	fenyyli	EtOAc	104-106	46
25	64	$\text{NHPr}^i$	Me	fenyyli	$\text{Pr}^i\text{OH}/\text{Et}_2\text{O}$	165-166	37
	65	NHBu	Me	fenyyli	$\text{Me}_2\text{CO}/\text{Et}_2\text{O}^+$	146-147	40

30 Huom: krotyyli vastaa 2-butenyyliä + kuivajauhettu liuot-  
timella

Seuraavat kaavan I yhdisteet ( $R^6 = \text{CH}_3$ ,  $R^5 = \text{H}$ , Q.A-  
fenyyli;  $Y = \text{jodidi}$ ) saatiin samalla tavalla:

Esim	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	Toistokiteytys- liuotin (s)	Saant-		
					Sp. (°C)	t <sub>g</sub> (°C)	
66	Et	NH <sub>2</sub>	H	H <sub>2</sub> O	263-265 (hajoaa)	65	
5	67	Et	NH <sub>2</sub>	Me	Pr <sup>i</sup> OH	213-214	39
	68	Pr	NH <sub>2</sub>	Me	Me <sub>2</sub> CO	199-202	13
	69	Et	NHMe	Et	Pr <sup>i</sup> OH	146-148 (hajoaa)	58
10	70	Et	NH <sub>2</sub>	Et	Pr <sup>i</sup> OH	223-224	39
	71	Pr	NH <sub>2</sub>	Et	sykloheksaani	184-188	31
	72	allyyli	NH <sub>2</sub>	Et	Pr <sup>i</sup> OH	202-203	35
	73	Me	piperidino	Et	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>*</sup>	160-162	17

\* kuivajauhetta liuottimessa

15 (Esimerkki 74): 2-amino-1-etyyli-4-(3,5-dimetyyllianilino)-6-metyyllipirimidiniumjodidi saatiin samalla tavalla kiinteänä aineena 28 %:n saantona, sp. 226 - 227 °C, saattamalla 2-amino-4-(3,5-dimetyyllianilino)-6-metyyllipirimidiini reagoimaan etyyljodidin kanssa;

20 (Esimerkki 75): 2-amino-1,6-dimetyyli-4-(2-metyyli-1,2,3,4-tetrahydro-1-kinolyyli)pyrimidiniumjodidi saatiin samalla tavalla kiinteänä aineena 32 %:n saantona, sp. 216 - 218 °C, saattamalla 2-amino-6-metyyli-4-(2-metyyli-1,2,3,4-tetrahydro-1-kinolyyli)pyrimidiini reagoimaan metyyljodidin kanssa; ja

25 (Esimerkki 76): 2-amino-1,6-dimetyyli-4-(2,4-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-1-kinolyyli)pyridiniumjodidi saatiin samalla tavalla kiinteänä aineena 8 %:n saantona, sp. 140 - 142 °C, saattamalla 2-amino-6-metyyli-4-(2,4-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydro-1-kinolyyli)pyrimidiini reagoimaan metyyljodidin kanssa.

30 Tarvittavat kaavan III lähtöaine-pyrimidiinit (R<sup>6</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>5</sup> = H), saatiin analogisella tavalla kuin esimerkissä 20 kuvatulle lähtöaineelle ja niillä oli seuraavat ominaisuudet:

35

[Huom: esimerkin 60 lähtöaine valmistettiin alkyloimalla liuos, jossa oli esimerkin 66 lähtöainetta DMF:ssä, propargyylibromidilla käyttäen natriumhydridiä emäksenä.]

5	III					
	esi- mer- kille nro	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	O.A	Toistokiteytys- liuotin (s)	Saan- Sp. (°C)   t <sub>g</sub> (X)
10	57	NHMe	Et	4-metyyli- fenyyli	Huom. (a)	138-140 44
	58	NH. krottyyli H		fenyyli	huom. (a)	öljy 28
	59	NHMe		2-butynyylifenyyli	EtOAc	141-143 57
15	60	NH <sub>2</sub>		-CH <sub>2</sub> -C≡CH fenyyli	sykloheksaani	106-108 50
	61	NHEt	Et	fenyyli	Huom. (a)	91-93 76
	62	NHEt	Me	fenyyli	heksaani	89-90 37
20	63	NHEt	allyyli	fenyyli	Pr <sup>i</sup> OH	112-113 61
	64	NHPr	Me	fenyyli	Et <sub>2</sub> O	77-79 85
	65	NHBu	Me	fenyyli	huom. (a)	146-147 54
	66	NH <sub>2</sub>	H	fenyyli	EtOAc	161-163 48
30	67,68	NH <sub>2</sub>	Me	fenyyli	heksaani/- EtOAc	148-150 35
	69	NHMe	Et	fenyyli	heksaani	125-127 62
35	70-72	NH <sub>2</sub>	Et	fenyyli	huom. (a)	113-114 64
	73	piperidino	Et	fenyyli	----	öljy 99
	74	NH <sub>2</sub>	H	3,5-Me <sub>2</sub> - fenyyli	EtOAc/ heksaani	171-173 63

Huom: krotyyli vastaa 2-butenyyliä ja

(a): puhdistettu kromatografisesti silikalla käyttäen etyyliasetaatti/heksaania eluenttina.

2-butyylimino-4-kloori-6-metyylipyrimidiini-lähtöaine,  
5 jota tarvittiin esimerkin 65 yhdisteen III valmistamiseksi, valmistettiin seuraavasti:

2-butyylimino-6-metyylipyrimidin-4-onia (8,4 g, 0,046 M) käsiteltiin fosforioksidikloridilla (5 ml). Voimakas reaktio oli seurauksena. Kun tämä reaktio oli rauhoittunut, saatua seosta kuumennettiin 90 °C:ssa 30 minuuttia. Tämä antoi oranssinvärisen siirapin, joka jäädytettiin ja siihen lisättiin vettä hajottamaan ylimäärä fosforioksidikloridia. Vesipitoisen liuoksen pH säädettiin 7:ään käyttäen 2 M natriumhydroksidiliuosta. Saatua valkoinen sakka uutettiin metyleenikloridilla. Uutteet kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>) ja liuotin haihdutettiin antamaan 2-butyylimino-4-kloori-6-metyylipyrimidiini (8,1 g), kiinteänä aineena, sp. 35 - 36 °C, 88 %:n saantona.

4-anilino-2-krotyylimino-6-metyylipyrimidiini-lähtöaine, jota tarvitaan esimerkin 58 yhdisteen III valmistamiseksi, valmistettiin seuraavasti:

Seosta, jossa oli 2-amino-4-anilino-6-metyylipyrimidiiniä (1 g) (5 mM), kaliumkarbonaattia (0,4 g, 5,5 mM), krotyylibromidia (0,61 ml) (5 mM) ja asetonia (25 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 20 tuntia. Liuotin haihdutettiin sitten ja jäännös kuivajauhettiin metyleenikloridissa. Metyleenikloridiuutteet yhdistettiin ja liuotin poistettiin haihduttamalla. Siirappimainen jäännös puhdistettiin liekkikromatografisesti käyttäen Merck 9835 silikaa (200 g) ja eluoiden 5-%:isella tilav./tilav. metanoli/metyleenikloridilla. Täten saatiin 4-anilino-2-krotyylimino-6-metyylipyrimidiini viskoosisena öljynä (0,36 g), jota käytettiin ilman analyysiä.

2-amino-6-metyyli-4-(2-metyyli-1,2,3,4-tetrahydro-1-kinolyyli)pyrimidiini-lähtöaine esimerkkiä 75 var-

ten saatiin kiinteänä aineena 32 %:n saantona, sp. 140 -  
142 °C, saattamalla 4-kloori-6-metyyli-2-metyyliaminopyri-  
midiini reagoimaan 2-metyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinin  
kanssa. Vastaavasti saatiin 2-amino-6-4-(2,4-dimetyyli-  
5 1,2,3,4-tetrahydro-1-kinolyyli)pyrimidiini-lähtöaine esi-  
merkkiä 76 varten kiinteänä aineena 44 %:n saantona, sp.  
144 - 146 °C, saattamalla 4-kloori-6-metyyli-2-metyyliami-  
nopyrimidiini reagoimaan tunnetun yhdisteen, 2,4-dimetyy-  
li-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinin, kanssa (Chemical  
10 Abstracts rekisterinumero 67525-06-8).

## Esimerkit 77 - 102

Esimerkissä 20 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen tarkoituksenmukaista kaavan III substituotua pyrimidiiniä ja kaavan R<sup>1</sup>.I alkylointiainetta. Täten saatiin seuraavat kaavan I yhdisteet (Q.A = fenyyli, R<sup>5</sup> = H, Y = jodi):

Esimerki	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	Toistokiteytys- liuotin (s)	Saanti		
						Sp. (°C)	t <sub>g</sub> (°C)	
10	77	Me	NH <sub>2</sub>	Me	Et	MeOH/Et <sub>2</sub> O	226-230*	64
	78	Me	NH <sub>2</sub>	Me	Pr	dioksaani	206-210*	62
15	79	Me	NH <sub>2</sub>	Me	Bu	Pr <sup>i</sup> OH/Et <sub>2</sub> O	173-174	62
	80	Me	NH <sub>2</sub>	Me	Bu <sup>i</sup>	Pr <sup>i</sup> OH/Et <sub>2</sub> O	167-168	48
20	81	Me	NH <sub>2</sub>	Me	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Pr <sup>i</sup> OH/Et <sub>2</sub> O	175-180	44
	82	Me	NH <sub>2</sub>	Me	3-butenyyli	Pr <sup>i</sup> OH/Et <sub>2</sub> O	148-150	53
	83	Et	NH <sub>2</sub>	Me	Et	MeOH/Et <sub>2</sub> O	194-196*	23
: 25	84	Et	NH <sub>2</sub>	Me	Pr	MeOH/Et <sub>2</sub> O	199-201*	18
	85	Me	NHMe	Me	Et	MeOH/Et <sub>2</sub> O	208-210*	26
30	86	Me	NH <sub>2</sub>	Et	Et	MeOH/Et <sub>2</sub> O	236-238*	16
	87	Me	NH <sub>2</sub>	Et	Pr	MeOH/Et <sub>2</sub> O	198-200*	59
	88	Me	NH <sub>2</sub>	Et	Bu	Pr <sup>i</sup> OH/Et <sub>2</sub> O	147-148	35
35	89	Me	NH <sub>2</sub>	Et	pentyyli	Pr <sup>i</sup> OH/Et <sub>2</sub> O	164-166	66

Esim.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	Toistokiteytys- liuotin (s)	Saann-	
						Sp. (°C)	t <sub>q</sub> (z)
5							
90	Me	NH <sub>2</sub>	Et	3-butenyyli	Pr <sup>i</sup> OH/Et <sub>2</sub> O	133-134	39
10							
91	Me	NH <sub>2</sub>	Et	EtOCH <sub>2</sub>	Pr <sup>i</sup> OH/Et <sub>2</sub> O	208-212	74
92	Me	NHMe	Et	Et	MeOH/Et <sub>2</sub> O	158-160	35
93	Me	NHMe	Et	Pr	MeOH/Et <sub>2</sub> O	143-145	31
15							
94	Et	NH <sub>2</sub>	Et	Et	MeOH/Et <sub>2</sub> O	190-192*	38
95	Et	NH <sub>2</sub>	Et	Pr	MeOH/Et <sub>2</sub> O	196-198*	51
20							
96	Me	NHEt	Me	Et	MeOH/Et <sub>2</sub> O	183-186 <sup>+</sup>	48
97	Me	NHEt	Me	Pr	MeOH/Et <sub>2</sub> O	168-170 <sup>+</sup>	39
98	Me	NHEt	Et	Et	MeOH/Et <sub>2</sub> O	160-163*	44
25							
99	Me	NHEt	Et	CH <sub>2</sub> OEt	Pr <sup>i</sup> OH/Et <sub>2</sub> O	130-131	58
100	Et	NHEt	Et	Et	MeOH/Et <sub>2</sub> O	165-167	29

Huom: \* sulamispisteen yhteydessä hajoamista

+ saatiin osaksi metanolaattina (0,5 MeOH).

Tarvittavat kaavan III lähtöaine-pyrimidiinit (Q.A = fe-  
nyyli, R<sup>5</sup> = H) valmistettiin analogisella tavalla kuten on  
5 kuvattu esimerkissä 20 kuvatulle lähtöaineelle, ja niillä  
oli seuraavat ominaisuudet:

10	III esi- merkille nro	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	Toistokiteyttä- misliuotin (s)	Sp.(°C)	Saanto (%)
	77,83	NH <sub>2</sub>	Me	Et	Et <sub>2</sub> O	105-106	14
15	78,84	NH <sub>2</sub>	Me	Pr	Et <sub>2</sub> O/heksaani	104-106	24
	79	NH <sub>2</sub>	Me	Bu	heksaani	66-67	65
	80	NH <sub>2</sub>	Me	Bu <sup>i</sup>	heksaani	107-109	78
20	81	NH <sub>2</sub>	Me	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Et <sub>2</sub> O/heksaani	110-111	55
	82	NH <sub>2</sub>	Me	3-butenyyli	heksaani	46-48	46
25	85	NHMe	Me	Et	+	84-88	17
	86	NH <sub>2</sub>	Et	Et	+	115-117	87
	87	NH <sub>2</sub>	Et	Pr	+	93-95	64
30	88	NH <sub>2</sub>	Et	Bu	heksaani	87-88	44
	89	NH <sub>2</sub>	Et	pentyyli	heksaani	102-103	86
35	90	NH <sub>2</sub>	Et	3-butenyyli	heksaani	79-81	46
	91	NH <sub>2</sub>	Et	EtOCH <sub>2</sub>		126-128	32

III esi- merkille nro	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	Toistokiteyttä- misliuotin (s)	Sp. (°C)	Saanto (%)
5	92	NHCH <sub>3</sub>	Et	Et	+	118-122 11
10	93	NHCH <sub>3</sub>	Et	Pr	+	80-82 8
	96	NHEt	Me	Et	+	öljy 20
	97	NHEt	Me	Pr	+	öljy 44
15	98,100	NHEt	Et	Et	+	68-72 61
	99	NHEt	Et	EtOCH <sub>2</sub>	heksaani	50-51 55

20 + puhdistettu liekkikromatografisesti silikalla, käyttäen 0,5-%:ista tilav./tilav. metanolia dikloorimetaanissa eluenttina ja käytettiin ilman jatkopuhdistusta.

Seuraavat kaavan I yhdisteet saatiin samalla tavalla:

25 **(Esimerkki 101):** 2-amino-4-(N-etyylianiilino)-5,6,7,8-tetrahydro-1-metyylikinatsoliniumjodidi saatiin osaksi hydraattina (0,25 H<sub>2</sub>O), sp. 221 - 223 °C (uudelleenkiteyttämisen jälkeen metanoli/eetteristä) 48 %:n saantona saattamalla metyylijodidi reagoimaan 2-amino-(4-N-etyylianiilino)-5,6,7,8-tetrahydrokinatsoliinin kanssa; [jälkimmäinen

30 yhdiste saatiin kiinteänä aineena, sp. 132 - 134 °C, 11 %:n saantona, saattamalla 2-amino-4-kloori-5,6,7,8-tetrahydrokinatsoliini reagoimaan N-etyylianiiliinin kanssa;].

35 **(Esimerkki 102):** 2-amino-4-(N-etyylianiilino)-1-metyylikinatsoliniumjodidi saatiin samalla tavalla kiinteänä ainee-

na, sp. 252 - 254 °C (haj.) (uudelleenkiteytettynä metanoli/eetteristä) 37 %:n saantona saattamalla metyylijodidi reagoimaan 2-amino-(4-N-etyylianiilino)-kinatsoliinin kanssa; [jälkimmäinen yhdiste saatiin kiinteänä aineena, sp. 5 168 - 170 °C, 11 %:n saantona, saattamalla 2-amino-4-kloorikinatsoliini reagoimaan N-etyylianiiliinin kanssa;]

Tietyt kaavan IV klooripyrimidiinit ( $X = Cl$ ,  $R^5 = H$ ), joita käytettiin lähtöaineena esimerkeissä 77 - 102, ovat tunnettuja yhdisteitä ja niitä kuvataan seuraavissa 10 viitteissä:

(a)  $R^6 = H$ ,  $R^2 = NH_2$ ; Tetrahedron, 1968, 24, 3595;

(b)  $R^6 = Et$ ,  $R^2 = NH_2$ ; Belgian Patent No. 657, 135, 15. tam- mikuuta 1965; ja

(c)  $R^6 = CH_2CH_2Ph$ ,  $R^2.NH_2$ ; J. Org. Chem., 27, 1717.

15 Menetelmää, jolla muut kaavan IV klooripyrimidiinit ( $X = Cl$ ,  $R^5 = H$ ), valmistettiin, kuvataan seuraavalla 4-kloori-2-etyyliamino-6-propyyliipyrimidiinin valmistuk- sellalla:

(a) Etyyli 3-okso-heksanoaattia (4,74 g; 30 mM) ja 20 N-etyyliguanidiinisulfaattia (4,08 g; 30 mM) liuotettiin liuokseen, joka valmistettiin liuottamalla natriumia (1,4 g; 0,65 g, atomi) etanoliin (100 ml) ja seosta kuumennet- tiin palautusjäähdyttären höyryhauteessa 18 tuntia. Etik- kahappoa (5 ml) lisättiin jäähdytettyyn seokseen samalla 25 kun sitä sekoitettiin 10 minuuttia. Liukenematon aines poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin. Jäännös jaettiin veteen (50 ml) ja metyleenikloridiin (50 ml). Vesipitoinen kerros uutettiin kahdesti metyleenikloridilla (50 ml). Yhdistetyt uutteen kuivattiin ja liuotin haihdu- 30 tettiin. Jäännös kiteytettiin sykloheksaanista antamaan 2- etyylIAMINO-4-HYDROKSI-6-PROPYYLIPYRIMIDIINI kiinteänä ai- neena (4,6 g; 85 %:n saanto), sp. 108 - 110 °C.

(b) Seosta, jossa oli 2-etyyliamino-4-hydroksi-6- propyyliipyrimidiiniä (1,81 g, 10 mM) ja fosforioksiklori- dia (15 ml), kuumennettiin 100 °C:ssa 18 tuntia. Ylimäärä 35

fosforioksidikloridia poistettiin alennetussa paineessa ja jäännös liuotettiin jääveteen (50 ml). Liuos tehtiin emäk-  
siseksi väkevällä vesipitoisella ammoniakilla ja uutettiin  
etyyliasetaatilla (3 x 50 ml). Uutteet yhdistettiin, kui-  
vattiin ja liuotin haihdutettiin antamaan 4-kloori-2-etyy-  
liamino-6-propyyliipirimidiini (1,79 g; 90 %:n saanto) öljy-  
nä, jota käytettiin ilman puhdistamista.

Muut kaavan IV klooripirimidiinit ( $X = Cl$ ,  $R^5 = H$ )  
saatiin käyttäen samanlaista menetelmää vastaavista kaavan  
IV hydroksipirimidiineistä ( $X = OH$ ,  $R^5 = H$ ). Jälkimmäisillä  
yhdisteillä oli seuraavat ominaisuudet:

Nro	$R^2$	$R^6$	Toistokiteyttä- misliuotin (s)	Sp. (°C)	Saanto (%)
15					
1	$NH_2$	Bu	+	212-216	85
20					
2	$NH_2$	Bu <sup>i</sup>	+	231-234	30
3	$NH_2$	3-butenyyli	+	186-189	83
4	$NH_2$	pentyyli	+	188-191	79
25					
5	$NH_2$	EtOCH <sub>2</sub>	+	244-245	69
6	NHMe	Et	EtOAc	204-208	46
30					
7	NHMe	Pr	EtOAc	190-192	54
8	NHEt	Et	sykloheksaani	144-116	39
9	NHEt	CH <sub>2</sub> OEt	sykloheksaani	106-108	54
35					

+ Kuivajauhetta eetterissä ja käytettiin ilman jatkopuhdistusta.

Suurin osa kaavan IV klooripyrimidiineistä ( $X = Cl$ ,  $R^5 = H$ ) käytettiin ilman luonnehdintaa, mutta seuraavat luonnehdittiin:

5

Nro	$R^2$	$R^6$	Toistokiteyttä- misliuotin (s)	Sp. (°C)	Saanto (%)	
10	1	$NH_2$	Bu	$Et_2O$ /heksyyli	58-59	50
	2	$NH_2$	$Bu^i$	$Et_2O$ / heksyyli	104-106	33
	3	$NH_2$	pentyyli	$Et_2O$ / heksyyli	58-59	29

15           2-amino-4-kloorikinatsoliini-johdannaistenlähtöaineet (joista 2-amino-4-N-etylianilinolähtöaineet esimerkeille 101 ja 102 valmistettiin) saatiin analogisella tavalla kuten edeltävät klooripyrimidiinit ja niitä käytettiin ilman puhdistamista.

20           2-amino-4-hydroksikinatsoliini-johdannaistenlähtöaineet saatiin kiinteinä aineina, sp. >300 °C käyttäen menetelmiä kirjallisuudesta (esimerkiksi 2-amino-5,6,7,8-tetrahydro-4-hydroksikinatsoliini Chem. Pharm. Bull. (Japani), 1986, 34, 4150; 2-amino-4-hydroksikinatsoliini: Rec. trav. chim. Pays. Bas., 1960, 79, 443).

25

**Esimerkit 103 - 109**

Käyttäen samanlaista menetelmää kuin esimerkissä 47 on kuvattu, saatiin seuraavat kaavan I yhdisteet (kuten seuraavassa on esitetty):

5

Esim.	X	R <sup>4</sup>	Toistokiteyttä- misliuotin (s)	Sp. (°C)	Saanto (%)
103	H	Pr	Me <sub>2</sub> CO *	250-255	25
104	H	2-butynyyli	Me <sub>2</sub> CO	182-184	47
105	H	Bu	Pr <sup>i</sup> OH/Et <sub>2</sub> O	184-186	25
106	2-MeO	Et	Pr <sup>i</sup> OH/Et <sub>2</sub> O	267-269	12
107	2-Me	Et	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> *	216-217	22
108	4-Cl	Et	MeOH/Et <sub>2</sub> O	244-246	42
109	4-Me	Et	MeOH/Et <sub>2</sub> O	240-242	32

25

\* kuivajauhettu liuottimessa

**Esimerkit 110 - 112**

Käyttäen analogista menetelmää esimerkissä 20 kuvattulle, mutta lähtien kaavan 2 mukaisesta tarkoituksenmukaisesta 4-(indol-1-yyli)-6-metyylipyrimidiinistä (kuten seuraavassa on esitetty) ja kaavan R<sup>1</sup>.I alkylointiaineesta, saatiin seuraavat kaavan 3 yhdisteet (kuten seuraavassa on esitetty; R<sup>6</sup> = CH<sub>3</sub>):

	Esim.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	B	Toistokiteyttämisliuotin (s)	Sp. (°C)	Saanto (%)
10	110	Et	NHMe	H	H	dioksaani *	294-295	6
15	111	Me	NHMe	H	2-Me	EtOH/H <sub>2</sub> O	301-302+	43
	112	Me	NHMe	5-MeO	H	EtOH/H <sub>2</sub> O	304-305+	31
	113	Me	NH <sub>2</sub>	H	H	EtOH/Et <sub>2</sub> O	295-296	55
20	114	Et	NH <sub>2</sub>	H	H	EtOH *	284-286	7
	115	Me	NH <sub>2</sub>	5-MeO	H	H <sub>2</sub> O/EtOH	297-298	47
25	116	Me	NH <sub>2</sub>	H	2-Me	EtOH/H <sub>2</sub> O	286-288	43
	117	Me	NH <sub>2</sub>	5-Cl	H	EtOH/H <sub>2</sub> O	288-290	37
	118	Me	NH <sub>2</sub>	5-CN	H	EtOH	280-282	10
30	119	Me	NH <sub>2</sub>	5-Br	H	EtOH/H <sub>2</sub> O	295-296	41
	120	Me	NH <sub>2</sub>	5-Me	H	EtOH/H <sub>2</sub> O	287-288	37
	121	Me	NH <sub>2</sub>	7-aza	H	EtOH/H <sub>2</sub> O	285+	9
35	122	Me	NH <sub>2</sub>	5-F	H	MeOH	279-281	15

+ hajoten \* kuivajauhettu liuottimessa

Esimerkkien 110 ja 113 indolyyli-lähtöaineet valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkissä 20 ja esimerkissä 50 dehydraamalla tarkoituksenmukainen 4-(indolin-1-yyli)pyrimidiini 30-%:isella paino/paino palladium/hiilellä kuumentaen palautusjäähdyttäen difenyylietterissä argonin ilmakehässä. Tarvittava lähtöaine, 2-amino-4-(1-indolinyyli)-6-metyylipyrimidiini saatiin kiinteänä aineena, sp. 242 - 244 °C 48 %:n saantona, samalla tavalla kuin esimerkissä 13 kuvatulle analogiselle välituotteelle, saattamalla 2-amino-4-kloori-6-metyylipyrimidiini reagoimaan indoliinin kanssa.

Loput kaavan 2 indolyylilähtöaineet saatiin alkyloimalla tarkoituksenmukainen indoli halutulla klooripyrimidiinillä DMF:ssä käyttäen emäksenä 60-%:ista paino/paino dispersiota, jossa oli natriumhydridiä mineraaliöljyssä.

Täten saatiin seuraavat kaavan 2 4-(indol-1-yyli)-6-metyylipyrimidiini-johdannaiset ( $R^6 = CH_3$ ):

20	Kaava 2 esimer- kille	$R^2$	X	B	Toistokiteyt- tämisluiotin (s)	Sp. (°C)	Saanto (%)
	110	NHMe	H	H	Pr <sup>i</sup> OH	160-162	62
25	111	NHMe	H	2-Me	sykloheksaani	163-165	54
	112	NHMe	5-MeO	H	EtOAc	188-189	47
30	113, 114	NH <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> *	178-180	56
	115	NH <sub>2</sub>	5-MeO	H	EtOH	179-180	28
	116	NH <sub>2</sub>	H	2-Me	EtOAc	186-188	48
35	117	NH <sub>2</sub>	5-Cl	H	EtOAc	193-195	42
	118	NH <sub>2</sub>	5-CN	H	EtOAc	210-212	56

	Kaava 2 esimer- kille	R <sup>2</sup>	X	B	Toistokiteyt- tämisluiotin (s)	Sp. (°C)	Saanto (%)
5							
	119	NH <sub>2</sub>	5-Br	H	Me <sub>2</sub> CO	194-196	21
10	120	NH <sub>2</sub>	5-Me	H	EtOAc	186-188	33
	121	NH <sub>2</sub>	7-aza	H	sykloheksyyli	171-173	35
	122	NH <sub>2</sub>	5-F	H	EtOAc	198-200	38

15

\* kuivajauhettu liuottimessa

**Esimerkit 123 - 125**

Käyttäen samanlaista menetelmää kuin esimerkissä 20 on kuvattu, saatiin seuraavat kaavan I yhdisteet:

20 **(Esimerkki 123):** 1,6-dimetyyli-4-(indolin-1-yyli)-2-metyyliaminopyrimidiniumjodidi, kiinteänä aineena, sp. >300 °C (uudelleenkiteytettynä DMF:stä), 74 %:n saantona, lähtien 4-(indolin-1-yyli)-6-metyyli-2-metyyliaminopyrimidiinistä [kuvattu edellä esimerkin 50 yhteydessä];

25 **(Esimerkki 124):** 2-amino-1,6-dimetyyli-4-(indolin-1-yyli)-pyrimidiniumjodidi, kiinteänä aineena, sp. 274 - 276 °C (uudelleenkiteytettynä etanolista), 43 %:n saantona, lähtien 2-amino-4-(indolin-1-yyli)-6-metyylipyrimidiinistä, jota saatiin 64 %:n saantona kiinteänä aineena, sp. 157 -  
30 159 °C (uudelleenkiteytettynä sykloheksaanista), käyttäen samanlaista menetelmää kuin esimerkin 50 analogiselle lähtöaineelle, mutta käyttäen 2-metyyli-indoliinia indoliinin asemesta; ja

35 **(Esimerkki 125):** 2-amino-1,6-dimetyyli-4-(2,3-dimetyyli-indolin-1-yyli)pyrimidiniumjodidi, kiinteänä aineena, sp.

279 - 281 °C (uudelleenkiteytettynä etanolista), 55 %:n saantona, lähtien 2-amino-6-metyyli-4-(2,3-dimetyyli-indolin-1-yyli)pyrimidiinistä, jota saatiin 50 %:n saantona, kiinteänä aineena, sp. 179 - 181 °C (uudelleenkiteytettynä etyyliasetaatista), käyttäen samanlaista menetelmää kuin esimerkin 50 analogiselle lähtöaineelle, mutta käyttäen 2,3-dimetyyli-indoliinia indoliinin asemesta.

#### Esimerkit 126 - 130

Käyttäen esimerkissä 51 kuvattua samanlaista menetelmää, mutta lähtien tarkoituksenmukaisesta kaavan III substituoidusta pyrimidiinistä ja metyylijodidista, saatiin seuraavat kaavan I yhdisteet (Q.A = fenyyli; R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>5</sup> = H; Y = jodidi):

Esim.	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	Toistokiteyttämislisliuotin (s)	Sp. (°C)	Saanto (%)
126	Me	NH <sub>2</sub>	2-propanoli	228-230	86
127	allyyli	NHMe	EtOAc/MeOH	68-71	59
128	2-butynylyli	NHMe	EtOAc/MeOH	siirappimainen	15
129	Pr	NHMe	EtOAc	139-140	38
130	Pr <sup>c</sup> .CH <sub>2</sub>	NHMe	EtOAc	147-149	47

Huom: Pr<sup>c</sup> = syklopropyyli

Tarvittavat kaavan III lähtöaineet valmistettiin analogisella tavalla kuten esimerkissä 51 kuvatuille lähtöaineille tarkoituksenmukaisista kaavan IV klooripyrimiidineistä (X = Cl) ja niillä oli seuraavat ominaisuudet:

III esi- merkille nro	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	Toistokiteyttä- misliuotin (s)	Sp. (°C)	Saanto (%)	
5	126	Me	NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	128-130	53
	127	allyyli	NHMe	Et <sub>2</sub> O	98-101	43
	128	2-butynyli	NHMe	---	siirappimainen	45
10	129	Pr <sup>n</sup>	NHMe	heksaani	114-114.5	53
	130	Pr <sup>c</sup> .CH <sub>2</sub>	NHMe	heksaani	98-100	28

Huom: Pr<sup>c</sup> = syklopropyyli \* jolla on tyydyttävä NMR-spektri

#### Esimerkit 131-135

15 Esimerkissä 51 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen tarkoituksenmukaista kaavan III substituotua pyrimidiiniä ja metyylijodidia. Täten saatiin seuraavat kaavan I yhdisteet (Q.A = fenyyli, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = NHCH<sub>3</sub>; Y = jodidi):

Esim.	R <sup>4</sup>	R <sup>2</sup>	Toistokiteyttä- misliuotin (s)	Sp. (°C)	Saanto (%)	
20	131	Me	Et	Pr <sup>i</sup> OH/Et <sub>2</sub> O	173-174	41
25	132	Me	H	Pr <sup>i</sup> OH/Et <sub>2</sub> O	172-173	81
	133	Et	Et	EtOAc	146-147	44
30	134	Et	Pr	Me <sub>2</sub> CO/Et <sub>2</sub> O	127-130	27
	135	Et	Bu	MeOH/Et <sub>2</sub> O	144-146	19

Tarvittavat kaavan III lähtöaineet (Q.A = fenyyli;  $R^2 = CH_3$ ,  $R^5 = H$ ) valmistettiin analogisella tavalla kuten esimerkiksi 51 kuvatulle lähtöaineelle tarkoituksenmukaisesta kaavan IV klooripyrimidiinistä ( $X = Cl$ ) ja niillä oli seuraavat ominaisuudet:

No.	$R^4$	$R^2$	Toistokiteyt- tämisluiotin (s)	Sp. (°C)	Saanto (%)	
10	131	Me	Et	$CH_2Cl_2$	98-100	71
	132	Et	H	$Pr^1OH/Et_2O$	113-114	44
	133	Et	Et	$CH_2Cl_2$	97-99	63,5
	134	Et	Pr	$CH_2Cl_2$	69-71	22
15	135	Et	Bu	heksaani	75-75,5	31

Tarvittavat kaavan (IV) klooripyridiini-lähtöaineet valmistettiin lisäämällä tarkoituksenmukaista 2-substituoitua-4,6-diklooripyrimidiiniä alkoholipitoiseen liuokseen, jossa oli tarvittavaa amiinia, jäädytettynä alle 10 °C:seen. Reaktioseoksen annettiin sitten lämmitä ympäröivään lämpötilaan ja liuotin haihdutettiin. Jäännös jaettiin veteen ja metyleenikloridiin. Orgaaninen faasi kuivattiin ( $MgSO_4$ ) ja väkevöitiin tyhjössä antamaan tarvittava kaavan IV yhdiste ( $X = Cl$ ):

- (a) 4-kloori-2-etyyli-6-metyyliaminopyrimidiini, joka saatiin kiinteänä aineena, sp. 80 - 81 °C;
- (b) 4-kloori-6-metyyliamino-2-propyyliipyrimidiini, joka saatiin kiinteänä aineena, sp. 30 - 40 °C; ja
- (c) 2-butyli-4-kloori-6-metyyliaminopyrimidiini, joka saatiin öljynä.

#### Esimerkit 136 - 139

Esimerkissä 51 kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen tarkoituksenmukaista kaavan III substituotua pyrimi-

diiniä ja kaavan R<sup>1</sup>.Y alkylointiainetta. Täten saatiin seuraavat kaavan I yhdisteet (R<sup>4</sup> = Et, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = NHCH<sub>3</sub>):

A = suora sidos;

5

Esim.	Q.A-	R <sup>1</sup>	Y	Toistokiteyt- tämisluiotin (s)	Sp. (°C)	Saanto (%)
10	146	p- tolyyli	Me	I	MeOH/Et <sub>2</sub> O	188-191 31
	147	p- anisyyli	Me	I	EtOH	211-214 40
15	148	p-Cl- fenyyl	Me	I	MeOH/Et <sub>2</sub> O	243-245 60
	149	fenyyli	Et	BF <sub>4</sub>	EtOAc*	126-128 8

\* kuivajauhettu liuottimessa

20 Tarvittavat kaavan III lähtöaineet valmistettiin analogisella tavalla kuten esimerkissä 51 kuvatulle lähtöaineelle, mutta käyttäen tarkoituksenmukaista N-etyylianiiliniä: (a) 4-(N-etyyli-4-metyylianiilino)-2-metyyli-6-metyyliaminopyrimidiini, saatiin kiinteänä aineena, sp. 140 - 143 °C, 70 %:n saantona;

25 (b) 4-(N-etyyli-4-metoksianiilino)-2-metyyli-6-metyyliaminopyrimidiini saatiin kiinteänä aineena, sp. 116 - 118 °C, 71 %:n saantona; ja

30 (c) 4-(N-etyyli-4-kloorianiilino)-2-metyyli-6-metyyliaminopyrimidiini, saatiin kiinteänä aineena, sp. 133 - 136 °C, 79 %:n saantona.

[Huom: tarvittava kaavan III lähtöaine esimerkille 139 on kuvattu esimerkissä 51]

**Esimerkit 140 - 144**

Käyttäen samanlaista menetelmää kuin esimerkissä 56 on kuvattu, saatiin seuraavat 1,2-dimetyyli-6-metyyliamino-4-N-etyyli-anilinopyrimidiumsuolet saattamalla 1,2-dimetyyli-6-metyyli-imino-4-N-etyyli-anilinopyrimidiinireagoimaan tarkoituksenmukaisen hapon kanssa:

	Esim.	Suola	Toistokiteyttämisluiotin (s)	Sp. (°C)	Saanto (%)
10	140	fumaraatti	asetonitriili	152-154	80
	141	bentsoaatti	heksaani *	46-47	93
15	142	vetysulfaatti	Pr <sup>i</sup> OH/Et <sub>2</sub> O	146-147	58
	143	asetaatti	heksaani *	43-45	62
20	144	butyraatti	Et <sub>2</sub> O/heksaani	52-58	56

\* kuivajauhettu liuottimessa

## Esimerkit 145 - 154

Käyttäen samanlaista menetelmää kuin esimerkissä 51 on kuvattu, mutta lähtien kaavan 2 tarkoituksenmukaisesti substituoidusta 4-(indol-1-yyli)pyrimidiinistä ja metyyli-  
 5 jodidista, saatiin seuraavat kaavan 3 4-(indol-1-yyli)-  
 1,2-dimetyyli-6-metyyliaminopyridiniumsuolat ( $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$   
 ja  $R^6 = \text{NHCH}_3$ , jollei muuta ilmoiteta):

Esim.	X	B	Toistokiteyttä- misliuotin (s)	Sp. (°C)	Saanto (%)
10 145	H	H	MeOH	270-272 (hajoaa)	14
15 146 +	H	3-Me	MeOH	276-277	7
147	H	3-Me	EtOH/H <sub>2</sub> O	257-258	24
20 148	H	3-Et	EtOH	259-260	16
149 *	H	3-Et	EtOH	249-250	24
150 **	H	3-Et	EtOH	240-242	21
25 151	H	3-Pr	EtOH	245-247	35
152	H	3-Ph	MeOH/H <sub>2</sub> O	254.5-255.5	20
30 153	H	3-Pr <sup>i</sup>	H <sub>2</sub> O	251-252	4
154	5-MeO	H	MeOH	309-310	8
35	+ $R^6 = \text{NH}_2$		* $R^2 = \text{Et}$	** $R^6 = \text{NHEt}$	

Kaavan 2 4-(indol-1-yyli)pyrimidiinilähtöaineet esimerkeille 145, 149 ja 150 saatiin tarkoituksenmukaisesta indoliinista ja klooripyrimidiinistä käyttäen samanlaista menetelmää kuin esimerkissä 55 analogiselle lähtöaineelle.

5 Kaavan 2 4-(indol-1-yyli)pyrimidiinilähtöaineiden valmistus esimerkeille 146, 147 ja 151-154 kuvataan seuraavalla lähtöaineen valmistuksella esimerkkiä 148 varten:

Seosta, jossa oli 3-etyyli-indolia (1,45 g, 10 mM), natriumhydridiä (60 % paino/paino öljydispersio) (0,44 g, 10  
10 11 mM) ja kuivaa DMF (10 ml), sekoitettiin argonin ilmakehässä. Kun kaasun muodostuminen oli päättynyt, lisättiin seosta, jossa oli 4-kloori-2-metyyli-6-metyyliaminopyrimidiiniä (1,575 g, 10 mM) ja DMF (15 ml). Seosta sekoitettiin 110 °C:ssa 20 tuntia, jäädytettiin, vettä (10 ml)  
15 lisättiin ja liuotin haihdutettiin. Jäännös liuotettiin metyleenikloridiin ja puhdistettiin liekki-pylväskromatografisesti silikalla (Merck 9385) käyttäen eetteriä eluenttina antamaan 4-(3-etyyli-1-indolyyli)-2-metyyli-6-metyyliaminopyrimidiini kiinteänä aineena (0,64 g, 25 %),  
20 sp. 161 - 162 °C, (uudelleenkiteyttämisen jälkeen etyyliasetaatista); mikroanalyysi, havaittu: C, 72,4; H, 6,9; N, 21,1 %; C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub> tarvitsee C, 72,18; H, 6,77; N, 21,05 %.

Kaavan 2 eri lähtöaineiden ominaisuudet esimerkeissä 145 - 154 on koottu seuraavassa:

25	2 esi- merkille	X	B	R <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>	Toistokiteyttä- misliuotin (s)	Sp. (°C)	Saanto (%)
	145	H	H	Me	NHMe	Et <sub>2</sub> O	153-154	65
	146	H	Me	Me	NH <sub>2</sub>	EtOAc	183-184	29
30	147	H	Me	Me	NHMe	EtOAc/ heksaa- ni	156-157	32
	148	H	Et	Me	NHMe	EtOAc	161-162	25
	149	H	Et	Et	NHMe	sykloheksaani	128-130	58
	150	H	Et	Me	NHEt	sykloheksaani	117-118	44
	151	H	Pr	Me	NHMe	EtOAc *	144-146	31
35	152	H	Ph	Me	NHMe	Et <sub>2</sub> O	151-152	35
	153	H	Pr <sup>i</sup>	Me	NHMe	heksaani	130-131	40
	154	5-MeO H	Me	NH <sub>2</sub>	EtOAc		162-164	31

\* kuivajauhettu liuottimessa

Kaavan 4 4-(indolin-1-yyli)-6-aminopyrimidiinit (esitetty seuraavassa), joita tarvitaan kaavan 2 lähtöaineina esimerkeissä 145, 149 ja 150, vastaavasti, saatiin samalla tavalla kuin esimerkissä 51 kuvatulle analogiselle välituotteelle, saattamalla tarkoituksenmukaisesti substituoitu indoliini reagoimaan tarvittavan klooripyridiinin kanssa, ja niillä oli seuraavat ominaisuudet:

Nro	B	R <sub>2</sub>	R <sup>6</sup>	Toistokiteyttämisluiotin (s)	Sp. (°C)	Saanto (X)
1	H	Me	NHMe	eetteri/heksaani	174-177	93
2	3-Et	Et	NHMe	EtOAc	168-170	32
3	Et	Me	NHEt	MeCN	146-148	17

#### Esimerkit 155 - 158

Käyttäen samanlaista menetelmää kuin esimerkissä 51 on kuvattu, saatiin seuraavat kaavan 5 1-indolinyyli-yhdisteet (esitetty seuraavassa) saattamalla tarkoituksenmukainen kaavan 4 indoliini (R<sup>6</sup> = NHCH<sub>3</sub>) reagoimaan metyylijodidin kanssa:

Esim.	B	R <sup>2</sup>	Toistokiteyttämisluiotin (s)	Sp. (°C)	Saanto (X)
155	H	Me	EtOH	281-283 +	50
156	3-Me	Me	EtOH	261-262	51
157	3-Et	Et	eetteri *	240-241 +	36
158	3-Et	Me	EtOH	262-263	51

\* kuivajauhettu liuottimessa + hajoten

Kaavan 4 lähtöindoliineja on joko kuvattu edellä (ts. esimerkkien 145 ja 149 yhteydessä) tai niitä voidaan saada analogisella tavalla saattamalla tarkoituksenmukainen substituoitu indoliini reagoimaan tarvittavan klooripyrimiidiini-johdannaisen kanssa. Täten saatiin seuraavat kaavan 4 lähtöaineet ( $R^6 = \text{NHCH}_3$ ):

Nro	B	R <sup>2</sup>	Toistokiteyttä- misliuotin (s)	Sp. (°C)	Saanto (%)
10	4	3-Me Me	EtOAc	164-165	59
15	5	3-Et Me	EtOH	178-180	25

#### Esimerkki 159

Seosta, jossa oli 4-N-etyyli-anilino-2-metyyli-1-fenyylipyrimidin-6-onia (0,6 g, 1,76 mM) ja fosforioksi-  
 20 kloridia (6 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttären kaksi tuntia. Ylimäärä fosforioksikloridia poistettiin haihduttamalla. Jäännös liuotettiin tolueniin ja liuotin haihdutettiin. Menetelmä toistettiin ja öljymäinen jäännös, (sisälsi vastaavaa lähtöainepyrimidinonin dikloorifosfinoyyli-johdannaisen kloridisuolaa) lisättiin hitaasti sekoituksenalaiseen liuokseen, jossa oli metyyliamiinia etanolissa (10 ml 33 %:ista paino/paino). 16 tunnin kuluttua liuotin haihdutettiin. 1 M natriumhydroksidiliuosta (10 ml) lisättiin jäännökseen ja seosta uutettiin eetterillä  
 30 (2 x 10 ml). Uutteet kuivattiin suodattamalla faasia erottavan suodatinpaperin läpi ja käsiteltiin eetteripitoisella vetykloridilla. Sakka kerättiin suodattamalla ja uudelleenkiteytettiin etanoli/eetteristä antamaan 4-N-etyyli-anilino-2-metyyli-6-metyyliamino-1-fenyylipyrimidiniumkloridi (0,364 g), sp. >330 °C; mikroanalyysi, havaittu:  
 35

C, 64,8; H, 6,6; N, 15,2;  $C_{20}H_{23}N_4Cl \cdot 0,75H_2O$  tarvitsee:  
 C, 65,2; H, 6,7; N, 15,2 %; NMR (200 MHz): 1,1(3H,t,CH<sub>3</sub>),  
 2,7(3H,s,CH<sub>3</sub>), 3,8(3H,s,CH<sub>3</sub>), 4,0(2H,q,CH<sub>2</sub>), 5,24(1H,s,CH),  
 7,1-7,3(10H,kompleksi,aromaattinen H).

5 Lähtöaineet valmistettiin seuraavasti:

(i) Seosta, jossa oli 2-metyyli-1-fenyyli-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-4,6-dionia (saatiin menetelmällä, jota on kuvannut L.B. Dashkevich, Dokl. Akad. Nauk. SSSR, 1962, 145, 323), (2,02 g, 10 mM) ja fosforioksidikloridia (10 ml),  
 10 kuumennettiin 100 °C:ssa yksi tunti. Ylimäärä fosforioksidikloridia poistettiin haihduttamalla ja jäännös lisättiin jääveteen sekoittaen. Natriumkarbonaattia lisättiin sekoituksenalaiseen seokseen kunnes kaasun muodostumista ei enää esiintynyt. Seosta uutettiin metyleenikloridilla (2 x  
 15 20 ml) ja uutteen kuivattiin suodattamalla faasinerotus-suodatinpaperin läpi. Suodos laimennettiin 250 ml:n tilavuuteen metyleenikloridilla ja suodatettiin kromatografisesti silikalla (Merck 7736). Täten saatiin 4-kloori-2-metyyli-1-fenyyli-1-pyridin-6-oni (1,1 g), sp. 109 - 110 °C;  
 20 NMR (200 MHz): 2,28(3H,s,CH<sub>3</sub>), 6,5(1H,s,CH), 7,15-7,6(kompleksi, 5 aromaattista H).

(ii) Seosta, jossa oli edeltävää klooripyrimidionia (1,1 g, 50 mM) ja N-etyylianiiliinia (1,81 g, 15 mM),  
 kuumennettiin 180 °C:ssa (ulkolämpötila) typen paineessa  
 25 18 tuntia. Seos jäähdytettiin ja eetteriä (15 ml) lisättiin sitten. N-etyylianiiliinihydrokloridisakka poistettiin suodattamalla. Suodos haihdutettiin ja jäännös jaettiin 10-%:sen natriumkarbonaattiliuoksen ja metyleenikloridin kesken. Orgaaninen kerros kuivattiin suodattamalla  
 30 faasia erottavan suodatinpaperin läpi ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin liekkikromatografisesti silikalla (Merck 9385) käyttäen 3:1 tilav./tilav. etyyliasettaattia ja heksaania antamaan, uudelleenkiteyttämisen jälkeen etyyliasettaatti/heksaanista, 4-N-etyylianiilino-2-metyyli-  
 35 1-fenyyli-1-pyrimidin-6-oni (0,68 g), sp. 131 - 132 °C; NMR

(200 MHz): 1,21(3H,t,CH<sub>3</sub>), 2,1(3H,s,CH<sub>3</sub>), 3,9(2H,q,CH<sub>2</sub>), 5,1(1H,s,CH), 7,14-7,55(kompleksi, 10 aromaattista H).

#### Esimerkki 160

Seosta, jossa oli 1,2-dimetyyli-4-N-etyyli-anilino-  
 5 pyrimidin-6-onia (1,13 g, 4,65 mM) ja fosforioksidikloridia  
 (10 ml), kuumennettiin 100 °C:ssa neljä tuntia. Ylimäärä  
 fosforioksidikloridia poistettiin haihduttamalla. Kumimainen  
 jäännös (joka sisälsi vastaavaa lähtöainepyrimidinonin di-  
 10 kloorifosfinoyyli johdannaisen kloridisuolaa) liuotettiin  
 etanoliin (10 ml). Tähän liuokseen lisättiin tipoit-  
 sekoittaen ja jäällä jäähdyttäen, 32-%:ista paino/paino  
 liuosta, jossa oli metyyliamiinia etanolissa (10 ml) niin,  
 että lämpötila ei ylittänyt 30 °C. Liuos pidettiin huoneen  
 lämpötilassa kaksi tuntia lisäyksen päättymisen jälkeen.  
 15 Liuotin poistettiin haihduttamalla ja jäännös jaettiin  
 10-%:sen paino/tilav. natriumkarbonaattiliuoksen (20 ml)  
 ja metyleenikloridin (4 x 10 ml) kesken. Yhdistetyt  
 orgaaniset uutteet kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>) ja haihdutettiin an-  
 20 tamaan kumi (1,3 g), joka kiteytyi seoksesta, jossa oli  
 asetonia ja eetteriä, antamaan 1,2-dimetyyli-4-N-etyyli-  
 anilino-6-metyyliaminopyrimidiniumkloridi kiinteänä ainee-  
 na (0,81 g), sp. 202 - 203 °C.

Lähtöaine valmistettiin seuraavasti:

(i) 4-kloori-6-hydroksi-2-metyylipyrimidiiniä (1,3  
 25 g, 10 mM) ja N-etyyli-aniliinia (5 ml) kuumennettiin 200  
 °C:ssa argonin paineessa neljä tuntia. Seos jäähdytettiin  
 huoneen lämpötilaan ja käsiteltiin etanolilla (10 ml).  
 Täten saatu kiteinen kiinteä aine eristettiin suodattamal-  
 la, pestiin etanolilla ja kuivattiin antamaan 4-N-etyyli-  
 30 anilino-6-hydroksi-2-metyylipyrimidiini (1,28 g), sp. 265  
 - 266 °C; NMR (200 MHz): 1,0-1,1(3H,t,CH<sub>3</sub>), 2,0(3H,s,CH<sub>3</sub>),  
 3,9(2H,q,CH<sub>2</sub>), 4,5(1H,s,CH), 7,2-7,5(kompleksi, 5 aromaat-  
 tista H), 11,5-11,64(1H,br,NH).

(ii) Seosta, jossa oli edeltävää anilinopyrimidiiniä  
 35 niä (1,15 g, 50 mM), metyylijodidia (1,9 ml, 0,03 mM) ja

kaliumhydroksidihiutaleita (0,56 g, 10 mM) etanolissa (50 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttäen neljä tuntia. Lisäannoksia kaliumhydroksidia (0,56 g) ja metyylijodidia (1,9 ml) lisättiin sitten ja kuumentamista jatkettiin ylimääräiset kolme tuntia. Liuotin haihdutettiin ja jäännös jaettiin 2 M natriumhydroksidin (25 ml) ja eetterin (25 ml) kesken. Eetterikerros erotettiin, kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>) ja eetteri haihdutettiin antamaan 1,2-dimetyyli-4-N-etyyli-anilinopyrimidin-6-oni öljynä (1,13 g); NMR (200 MHz): 1,17(3H,t,CH<sub>3</sub>), 2,45(3H,s,6H<sub>3</sub>), 3,4(3H,s,CH<sub>3</sub>), 3,92(2H,q,CH<sub>2</sub>), 5,05(1H,s,CH), 7,1-7,47(kompleksi, 5 aromaattista H).

#### Esimerkit 161 - 186

Esimerkissä 1 kuvattu yleinen menetelmä toistettiin, mutta lähtien tarkoituksenmukaisesta kaavan 6 1,2-disubstituoidusta-6-metyylipyrimidin-1-onista (esitetty seuraavassa) muodostaen in situ lähtöainepyrimidinonin dikloorifosfinoyyli-johdannaisen kloridisuolan, joista jälkimmäinen saatetaan sitten reagoimaan N-etylianiiliinin tai N-metylianiiliinin kanssa antamaan seuraavat kaavan I yhdisteet (Q.A = fenyyli; R<sup>6</sup> = CH<sub>3</sub>; R<sup>5</sup> = H; Y = Cl):

	Esim.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	Sp. (°C)	Saanto (%)	Toistokiteyttä- misliuotin (s)
5	161	2-MeO-Ph	NH <sub>2</sub>	Et	267-268 <sup>a</sup> + 30	30	Me <sub>2</sub> CO/Et <sub>2</sub> O
	162	4-Me-Ph	NH <sub>2</sub>	Et	215-216 <sup>b</sup>	29	Me <sub>2</sub> CO
10	163	2-Me-Ph	NH <sub>2</sub>	Et	252-253	19*	EtOH/Et <sub>2</sub> O
	164	3-MeO-Ph	NH <sub>2</sub>	Et	158-160	34	EtOAc
15	165	4-MeO-Ph	NH <sub>2</sub>	Me	218	22*	Me <sub>2</sub> CO/Et <sub>2</sub> O
	166	Bu	NH <sub>2</sub>	Et	216-217	12	Me <sub>2</sub> CO/Et <sub>2</sub> O
	167	Bu <sup>i</sup>	NH <sub>2</sub>	Et	280-282 <sup>c</sup> + 19		Me <sub>2</sub> CO/Et <sub>2</sub> O
20	168	Bu	NH <sub>2</sub>	Me	235-237 <sup>a</sup>	8	Me <sub>2</sub> CO/Et <sub>2</sub> O
	169	Pr <sup>i</sup>	NH <sub>2</sub>	Et	213-214	26	Me <sub>2</sub> CO/Et <sub>2</sub> O
25	170	pentyyli	NH <sub>2</sub>	Et	199-200	28	Me <sub>2</sub> CO/Et <sub>2</sub> O
	171	4-MeO-Ph	NHEt	Et	176-177 <sup>b</sup>	42	Me <sub>2</sub> CO/Et <sub>2</sub> O
	172	4-MeO-Ph	NHMe	Et	223-225 +	15	EtOH/Et <sub>2</sub> O
30	173	heksyyli	NHMe	Et	148-149	45	Me <sub>2</sub> O/Et <sub>2</sub> O
	174	PhCH <sub>2</sub>	NHMe	Et	195-196 <sup>a</sup>	66	Me <sub>2</sub> CO/Et <sub>2</sub> O
35	175	Bu <sup>i</sup>	NHMe	Et	105-108 <sup>d</sup>	27	Me <sub>2</sub> CO/Et <sub>2</sub> O

5	Esim.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	Sp. (°C)	Saanto (%)	Toistokiteyttämisl liuotin (s)
	176	Bu	NHMe	Et	142-143 <sup>c</sup>	46	EtOAc
10	177	Pr <sup>i</sup>	NHMe	Et	199-200	37	Me <sub>2</sub> CO/Et <sub>2</sub> O
	178	Pr	NHMe	Et	212-214	22	Me <sub>2</sub> CO
	179	4-MeO-Ph	NHMe	Me	226-228	46	Me <sub>2</sub> CO
15	180	heksyyli	NHMe	Me	156-158	41	Me <sub>2</sub> CO/Et <sub>2</sub> O
	181	Bu <sup>i</sup>	NHMe	Me	142-146 <sup>b</sup>	21	Pr <sup>i</sup> OH/Et <sub>2</sub> O
20	182	PhCH <sub>2</sub>	NHMe	Me	208-209 <sup>b</sup>	62	Me <sub>2</sub> CO/EtOAc
	183	Bu	NHMe	Me	164-165 <sup>a</sup>	56	Me <sub>2</sub> CO/Et <sub>2</sub> O
	184	Pr <sup>i</sup>	NHMe	Me	163-164	47	Me <sub>2</sub> CO/Et <sub>2</sub> O
25	185	Pr	NHMe	Me	215-217	18	Me <sub>2</sub> CO
	186	Et	NHMe	Me	225-227	16	Pr <sup>i</sup> OH/Et <sub>2</sub> O

30

Huom: \* luonnehdittu jodidisuolaksi + hajoten

a: analyysi 0,5 H<sub>2</sub>O:lle

b: analyysi 0,25 H<sub>2</sub>O:lle

c: analyysi 1,25 H<sub>2</sub>O:lle

35

d: analyysi 0,75 H<sub>2</sub>O:lle

Kaavan 6 1,2-disubstituoitujen-6-metyylypyrimidin-4-onien lähtöaineet saatiin analogisella tavalla kuten on kuvattu esimerkin 2 osissa (i) - (iii), siis, saattamalla kaavan 7 tarkoituksenmukainen 1-substituoitu-6-metyyli-2-metyylitiopyrimidin-4-oni (kuten seuraavassa on esitetty) reagoimaan metyylimmoniumasettiin, ammoniumasettiin tai etyylimmoniumasettiin kanssa, kaavan 7 yhdisteet saadaan metyloimalla vastaavat kaavan 8 tionit (esitetty seuraavassa). Jälkimmäiset tionit valmistettiin analogisella tavalla kuten on kuvattu esimerkin 3 osissa (i) ja (ii).

Kaavan 6 pyrimidin-4-oneilla oli seuraavat ominaisuudet:

Kaava esimerkille nro	R <sub>1</sub>	R <sup>2</sup>	Sp. (°C)	Saanto (%)	Toistokiteyttä- misliuotin (s)	
15	161	2-MeO-Ph	NH <sub>2</sub>	255-257	53	EtOH
20	162,165	4-Me-Ph	NH <sub>2</sub>	297-298	49	EtOH/heksaani
	163	2-Me-Ph	NH <sub>2</sub>	125-127	45	EtOH/Et <sub>2</sub> O
25	164	3-MeO-Ph	NH <sub>2</sub>	258-260	42	EtOH
	166,168	Bu	NH <sub>2</sub>	186-187	38	----
	167	Bu <sup>i</sup>	NH <sub>2</sub>	276-278	30	EtOH
30	169	Pr <sup>i</sup>	NH <sub>2</sub>	242-243	44	EtOH/Pr <sup>i</sup> OH
	170	pentyyli	NH <sub>2</sub>	254-256	40	Eristetty EtOH:sta
35	171	4-MeO-Ph	NHEt	220-225	34	EtOAC/EtOH

Kaava 6 esimerkille nro	R <sub>1</sub>	R <sup>2</sup>	Sp. (°C)	Saanto (%)	Toistokiteyttä- misliuotin (s)	
5	172	4-MeO-Ph	NHMe	243-245	38	EtOH/Et <sub>2</sub> O
	173	heksyyli	NHMe	135-136	74	Me <sub>2</sub> CO/Et <sub>2</sub> O
	174	PhCH <sub>2</sub>	NHMe	270-271	83	EtOH
10	175	Bu <sup>i</sup>	NHMe	135-137	53	----
	176	Bu	NHMe	224-225	80	pesty Me <sub>2</sub> CO:11a
15	177	Pr <sup>i</sup>	NHMe		53	EtOH/Et <sub>2</sub> O
	178	Pr	NHMe	202-203	81	MeCN
	186	Et	NHMe	264-266	63	EtOH/Et <sub>2</sub> O
20	Kaavan 7 metyyliitio-johdannaisilla oli seuraavat ominai- suudet:					
Kaava 7 esimerkille	R <sup>1</sup>	Sp. (°C)	Saanto (%)	Toistokiteyttä- misliuotin (s)		
25	161	2-MeO-Ph	154-158	68	EtOAc	
	163	2-Me-Ph	178-179	53	eristetty CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> :sta	
30	164	3-MeO-Ph	173	62	eristetty CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> :sta	
	166 *	Bu	143-146	77	EtOAc	
35	167 *	Bu <sup>i</sup>	87-89	94	kuivajauhettu Et <sub>2</sub> O :lla	

	Kaava 7 esimerkille	R <sup>1</sup>	Sp. (°C)	Saanto (%)	Toistokiteyttämisl- liuotin (s)
5	169 *	Pr <sup>i</sup>	152-155	85	eristetty EtOAc :sta
10	170	pentyyli	157-158 +	68	eristetty Me <sub>2</sub> CO :sta
	173 *	heksyyli	144-145	70	eristetty Me <sub>2</sub> CO:sta
15	174 *	PhCH <sub>2</sub>	78-81	58	tolueeni
	178 *	Pr	85-87	72	eristetty EtOH/Et <sub>2</sub> O :sta
20	186	Et	185-187	59	EtOH

Huom: \* tarvitaan myös muita esimerkkejä varten + hydro-  
jodidisuola

25 Kaavan 8 tioneilla oli seuraavat ominaisuudet:

	Kaava 8 esimer- kille	R <sup>1</sup>	Sp. (°C)	Saanto (%)	Toistokiteyttä- misliuotin (s)
30	161	2-MeO-Ph	232-234	56	EtOH
	163	2-Me-Ph	235-237	83	EtOH
	164	3-MeO-Ph	225-227	12	EtOH
35	165 *	Bu	165-166	46	MeOH
	166 *	Bu <sup>i</sup>	189-191	35	EtOH/MeOH/H <sub>2</sub> O

	Kaava 8 esimer- kille	R <sup>1</sup>	Sp. (°C)	Saanto (%)	Toistokiteyttämisen- liuotin (s)
5	169 *	Pr <sup>i</sup>	154-157	13	EtOAc
	170	pentyyli	134-136	44	EtOAc
	183*	heksyyli	136-137	34	MeOH
10	184*	PhCH <sub>2</sub>	210-212	55	EtOH

Huom: \* tarvitaan myös muita esimerkkejä varten

15 Kaavan 8 lähtötionit esimerkeille 178 ja 186 saatiin kuten ovat kuvanneet Agai et alia, Period. Polytech. Chem. Eng., 1974, 18, 47 ja länsisaksalainen OLS No. 252729 (julkaistu 8. tammikuuta 1976).

**Esimerkit 187 - 188**

20 Esimerkissä 1 kuvattu yleinen menetelmä toistettiin, mutta lähtien tunnetusta 1,6-dimetyyli-2-metyyliamiinopyrimidin-4-oni-yhdisteestä (Agai et alia, Period. Polytech. Chem. Eng., 1974, 18, 47) ja fosforioksidikloridista antamaan vastaava reaktiivinen johdannainen, joka johdannainen saatetaan sitten reagoimaan tarkoituksenmukaisen  
25 kaavan Q.A.NHR<sup>4</sup> amiinin kanssa. Täten saatiin seuraavat kaavan I yhdisteet (R<sup>1</sup> = R<sup>6</sup> = CH<sub>3</sub>):

(**Esimerkki 187**): 1,6-dimetyyli-2-metyyliamino-4-(N-etyyli-2-(2-metoksifenoksietyyliamino)pyrimidiniumkloridi, kiinteänä aineena, sp. 170 - 171 °C (uudelleenkitetyttynä  
30 asetonista) 40 %:n saantona (osaksi hydraatti: 0,5 H<sub>2</sub>O; ja  
(**Esimerkki 188**): 1,6-dimetyyli-2-metyyliamino-4-(N-metyyli-2-fenylietyyliamino)pyrimidiniumbromidi (sekoitettu 33 %:sen kloridin kanssa), kiinteänä aineena, sp. 219 - 221 °C (uudelleenkitetyttynä 2-propanoli/eetteristä) 44 %:n  
35 saantona.

**Esimerkit 189 - 191**

Käyttäen samanlaista menetelmää kuin esimerkissä 47 on kuvattu, mutta lähtien tarkoituksenmukaisesta kaavan Q.A.NHR<sup>4</sup> amiinista, saatiin seuraavat kaavan I yhdisteet  
 5 (R<sup>1</sup> = R<sup>6</sup> = CH<sub>3</sub>):

(**Esimerkki 189**): 2-amino-1,6-dimetyyli-4-(N-metyyli-2-fenylylietyyliamino)pyrimidiniumjodidi, kiinteänä aineena, sp. 168 - 169 °C (uudelleenkiteytettynä 2-propanoli/eetteristä) 45 %:n saantona;

10 (**Esimerkki 190**): 2-amino-1,6-dimetyyli-4-(N-etyyli-2-(2-metoksifenoksietyyliamino)pyrimidiniumjodidi, kiinteänä aineena, sp. 138 - 140 °C (uudelleenkiteytettynä asetonivedestä) 23 %:n saantona; ja

15 (**Esimerkki 191**): 2-amino-4-(1,2,3,4-tetrahydroisokinol-2-yyli)-1,6-dimetyylipyrimidiniumbromidi, kiinteänä aineena, sp. 275 - 276 °C (uudelleenkiteytettynä etanolista) 12 %:n saantona (osaksi hydraatti: 0,25 H<sub>2</sub>O).

**Esimerkki 192**

Käyttäen samanlaista menetelmää kuin esimerkissä  
 20 160, mutta lähtien dimetyyliamiinista metyyliamiinin asemesta, saatiin 1,2-dimetyyli-6-dimetyyliamino-4-N-etyyli-anilinopyrimidiniumkloridi lasimaisena kiinteänä aineena 76 %:n saantona; NMR (200 MHz; d<sub>6</sub>-DMSO): 1,16(3H,t,CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,64(3H,s,pyrimidiini-2-CH<sub>3</sub>), 2,8[6H,s,N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>],  
 25 3,65(3H,s,pyrimidiini-1-CH<sub>3</sub>), 4,06(2H,q,CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5,54(1H,br s,pyrimidiini-5H), 7,3-7,65(5H, kompleksi, fenyyli).

**Esimerkki 193**

30 Seuraavassa kuvataan edustavia farmaseuttisia annosmuotoja, jotka sisältävät kaavan I yhdistettä tai vaihtoehtoisesti sen ei-myrkyllistä suolaa, jota voidaan käyttää terapeuttiseen tai ennalta ehkäisevään hoitoon.

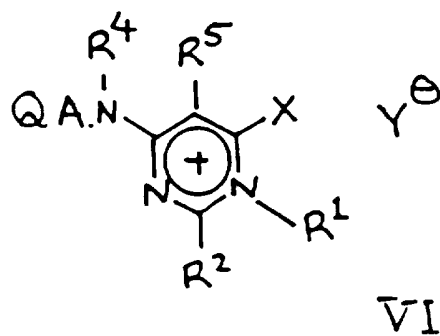
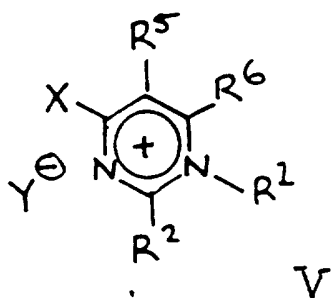
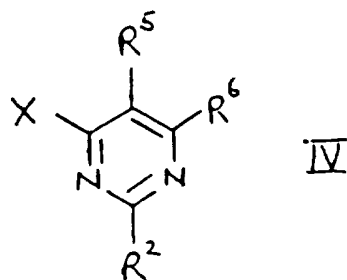
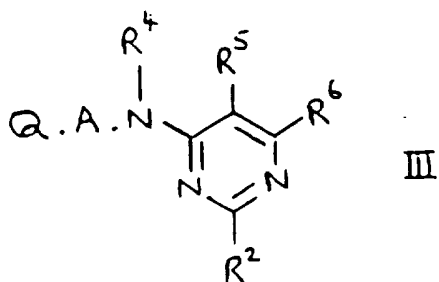
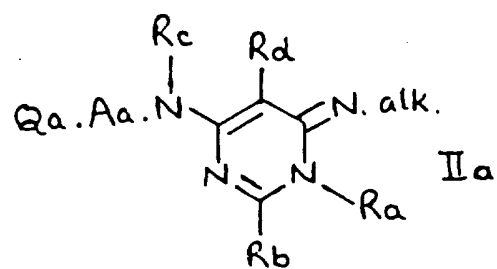
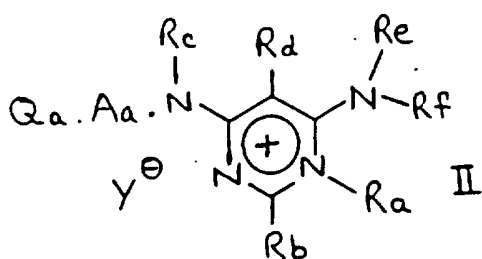
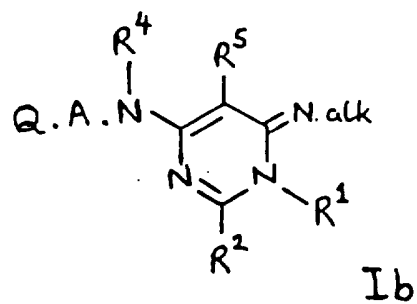
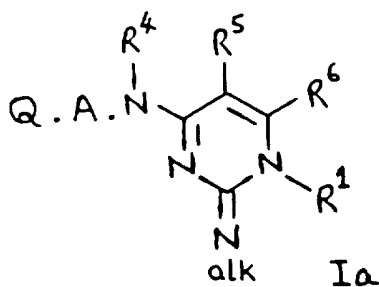
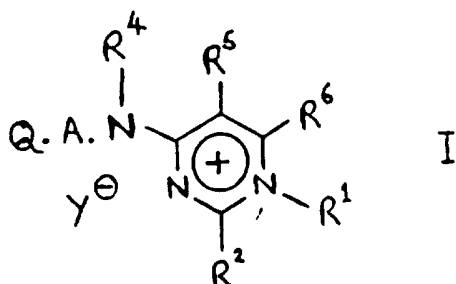
	(a) <u>Tabletti</u>	<u>mg/tabletti</u>
	yhdiste X	50
	laktoosi Ph. Eur.	223,75
	kroskarmelloosinatrium	6,0
5	maissitärkkelys	15,0
	polyvinyyli pyrrolidoni (5 %:inen paino/tilav. tahna)	2,25
	magnesiumstearaatti	3,0
	(b) <u>Kapseli</u>	<u>mg/kapseli</u>
10	yhdiste X	10
	laktoosi Ph.Eur.	488,5
	magnesiumstearaatti	1,5

15 "Yhdiste X" kuvaa tavallista kaavan I yhdistettä tai vaihtoehtoisesti sen ei-myrkyllistä suolaa, kuten on kuvattu missä tahansa edeltävässä esimerkissä.

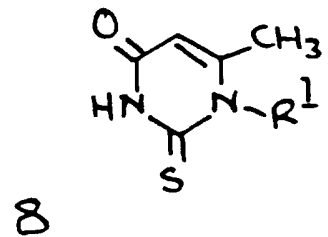
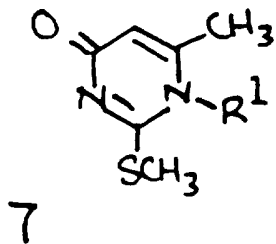
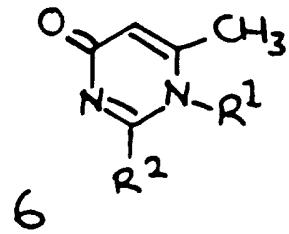
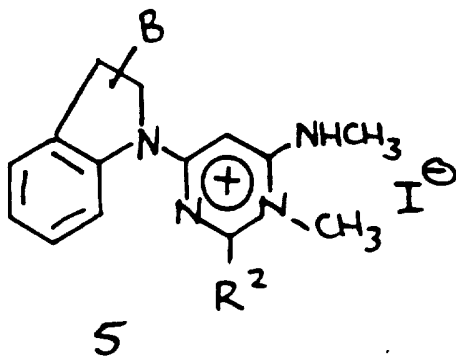
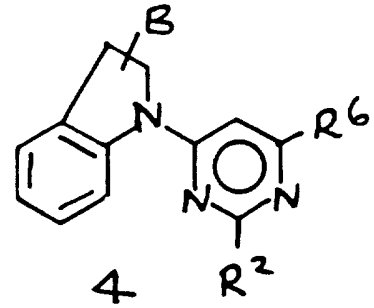
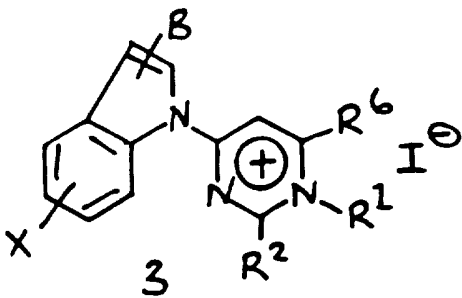
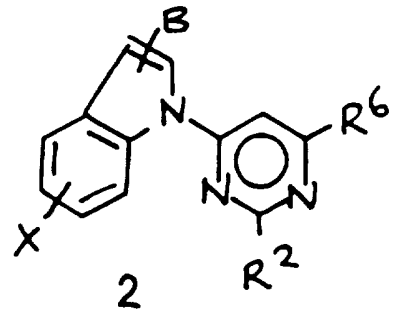
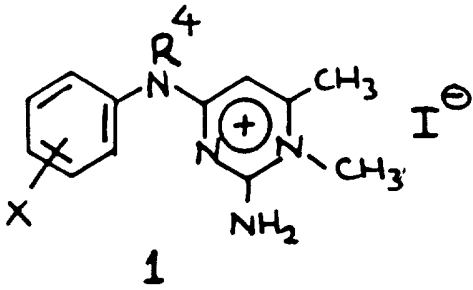
20 Edeltävät formuloinnit voidaan saada millä tahansa tunnetulla menetelmällä farmaseuttisella alalla. Tabletit voidaan päällystää tavallisien menetelmin, esimerkiksi laimennus/disintegroiinti-ominaisuuksien modifioimiseksi tai parantamaan makua tai stabiilisuutta. Esimerkiksi tabletit voidaan päällystää selluloosa-asettaattiftalaatilla muodostamaan formulointi, joka pääosin vapauttaa suurimman osan aktiivisesta aineosasta ruoansulatuskanavan alemmassa osassa tai lähellä sitä.

25

## KEMIALLISET KAAVAT

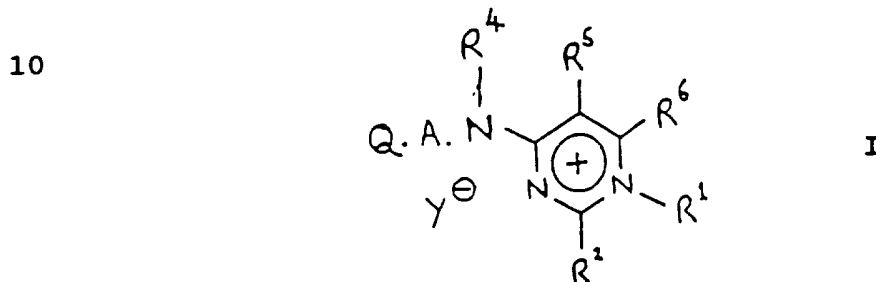


## KAMIALLISET KAAVAT (jatkoa)

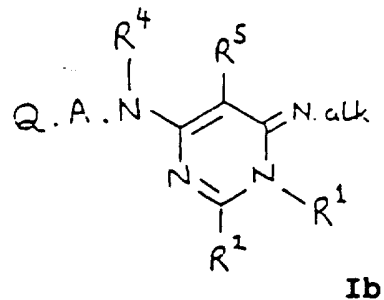
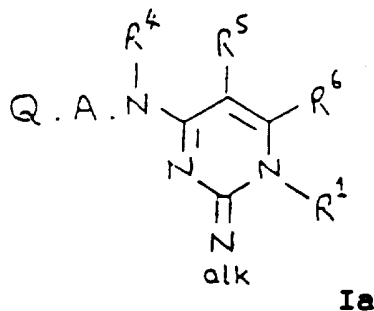


## Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeutteisesti aktiivisen aminopyrimidiinijohdannaisen valmistamiseksi, jolla on kaava I tai sen ei-ionisen muodon valmistamiseksi, jolla muodolla on rakenne Ia tai Ib (tai sen tautomeerinen rakenne, kun R<sup>4</sup> on vety tai kun toinen R<sup>2</sup>:sta tai R<sup>6</sup>:sta on amino tai (1-6C)-alkyyliamino)



15



25 jossa R<sup>1</sup> on (1-10C)alkyyli, (3-6C)alkenyyli, (3-7C)sykloalkyyli, fenyyl, fenyyl(1-4C)alkyyli tai (3-6C)sykloalkyyli-(1-4C)alkyyli; toinen ryhmistä R<sup>2</sup> ja R<sup>6</sup> on emäksinen ryhmä, joka on amino, (1-6C)alkyyliamino, dialkyyliamino, jossa on enintään 8 hiiliatomia, pyrrolidino, piperidino tai morfolino; ja toinen R<sup>2</sup>:sta ja R<sup>6</sup>:sta on vety, (1-6C)-alkyyli, (3-6C)alkenyyli, (1-4C)alkoksi(1-4C)alkyyli, fenyyl, fenyyl(1-4C)alkyyli, (3-6C)sykloalkyyli tai (3-6C)sykloalkyyli-(1-4C)alkyyli tai sekä R<sup>2</sup> ja R<sup>6</sup> ovat emäksisiä ryhmiä, jotka on toisistaan riippumattomasti valittu edellä määritellyistä emäksisistä ryhmistä; ja R<sup>5</sup> on vety, (1-4C)alkyyli tai (3-6C)alkenyyli; tai R<sup>2</sup> on edellä määri-

30

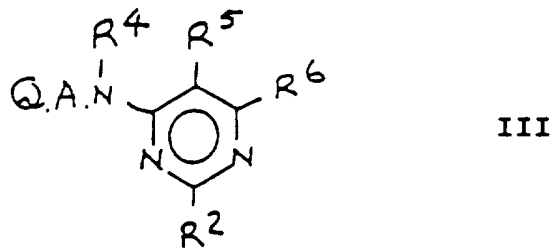
35



ja Q.A- on 3,5-dimetyylifenyyli; ja joista missä tahansa Y on kuten edellä on määritelty, t u n n e t t u siitä, että:

a) aminoyhdiste, jolla on kaava:

5

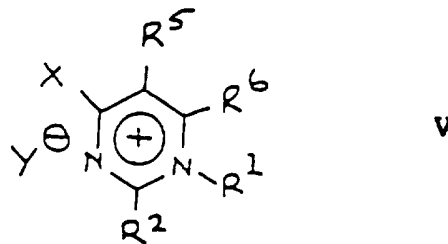


10

saatetaan reagoimaan kaavan R<sup>1</sup>.Z mukaisen alkylointiaineen kanssa, jossa Z on sopiva poistuva ryhmä;

b) pyrimidiniumsuola, jolla on kaava (V):

15

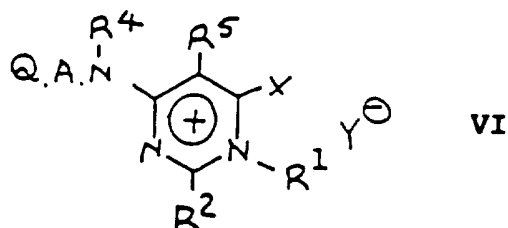


20

jossa X on sopiva poistuva ryhmä, saatetaan reagoimaan kaavan Q.A.N(R<sup>4</sup>)H mukaisen amiinin kanssa;

c) sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa R<sup>6</sup> on amino, (1-6C)alkyyliamino, dialkyyliamino, jossa on enintään kuusi hiiliatomia, pyrrolidiini, piperidiini tai morfoliini, pyrimidiniumsuola, jolla on kaava (VI)

30



35

jossa X on sopiva poistuva ryhmä, saatetaan reagoimaan

tarkoituksenmukaisen amiinin kanssa, joka on valittu ryhmästä ammoniakki, (1-6C)alkyyliamiini, dialkyyliamiini, jossa on enintään kuusi hiiliatomia, pyrrolidiini, piperidiini ja morfoliini, tai tälläisen amiinin ja (1-4C)alkaanihapon muodostaman suolan kanssa; tai

5 d) sellaisen kaavan I mukaisen yhdisteen ei-ionisen muodon valmistamiseksi, jolla on kaava Ia tai Ib, saate- taan kaavan I mukainen yhdiste, jossa toinen  $R^2$ :sta ja  $R^6$ :sta on amino tai (1-6C)alkyyliamino, ja toinen  $R^2$ :sta ja  $R^6$ :sta ja  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , Q, A ja Y vastaavat mitä tahansa niil-  
10 le edellä annettuja määritelmiä, reagoimaan vahvan hapon emäksen kanssa;

minkä jälkeen, kun halutaan erilainen vasta-anioni Y, kaa- van I yhdiste saatetaan reagoimaan sopivan metallisuolan  
15 kanssa, jossa on haluttu vasta-anioni, tai yhdisteelle suoritetaan ioninvaihto emäksisellä hartsilla, joka on suolan muodossa, jossa on haluttu vasta-anioni.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että  $R^4$  on (1-6C)alkyyli, A on suo-  
20 ra sidos ja Q on fenyyli, 4-kloorifenyyli, 4-metyylifenyy- li, 2-nitrofenyyli, 2-metyylifenyyli, 2-karboksifenyyli, 2-metoksifenyyli, 4-metyylitiofenyyli, 2,5-dinitrofenyyli, 2,5-dimetyylifenyyli, 3,5-dimetyylifenyyli, 3,5-dikloori- fenyyli, 3,5-dibromifenyyli ja 3,5-dimetoksifenyyli; tai  
25 kaavan Q.A.N( $R^4$ )- mukainen ryhmä on on 1-indolyyli, 3-me- tyyli-1-indolyyli, 3-etyyli-1-indolyyli, 3-propyyli-1-in- dolyyli, 5-bromi-1-indolyyli, 5-kloori-1-indolyyli, 5- fluori-1-indolyyli, 5-metyyli-1-indolyyli, 5-metoksi-1- indolyyli, 1-indolinyyli, 3-metyyli-1-indolinyyli, 3-etyy-  
30 li-1-indolinyyli, 3-isopropyyli-1-indolinyyli tai 1-indo- linyyli.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,  
t u n n e t t u siitä, että Q on fenyyli; A on suora si-  
dos ryhmään -N( $R^4$ )-;  $R^1$  on metyyli tai etyyli;  $R^2$  on metyy-  
35 li, etyyli tai propyyli;  $R^4$  on etyyli; tai  $R^4$  on etyleeni

tai vinyleeni, joka muodostaa indoliini- tai vastaavasti indolirenkaan, jotka sisältävät kaksi viereistä bentseenirenkaan Q hiiliatomia ja ryhmän  $-N(R^4)$ -typpiätomia;  $R^5$  on vety tai metyyli;  $R^6$  on kaavan  $-N(Re)Rf$  mukainen ryhmä, jossa Re on vety ja Rf on metyyli tai etyyli; Y on fysiologisesti hyväksyttävä anioni; ja bentseenirenkas Q voi olla substituomaton tai mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla ryhmästä fluori, kloori, bromi, metyyli ja metoksi.

10           4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Y on halogenidi-ioni ja pyridinium-vastakationi on

1,6-dimetyyli-2-metyyliamino-4-N-metyyliänilinopyrimidinium;

15   1,2-dimetyyli-6-metyyliamino-4-N-etyyliänilinopyrimidinium;

1,2-dimetyyli-4-(1-indolyyli)-6-metyyliaminopyrimidinium;

1,2-dimetyyli-4-(3-metyyli-1-indolyyli)-6-metyyliaminopyrimidinium;

20   1,2-dimetyyli-4-(3-etyyli-1-indolyyli)-6-metyyliaminopyrimidinium;

2-etyyli-4-(3-etyyli-1-indolyyli)-1-metyyli-6-metyyliaminopyrimidinium;

1,2-dimetyyli-6-metyyliamino-4-(3-propyyli-1-indolyyli)-pyrimidinium;

25   1,2-dimetyyli-4-(3-metyyli-1-indolinyyli)-6-metyyliamino-pyrimidiniumjodidi; tai

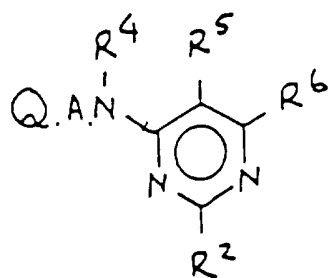
1,2-dimetyyli-4-(3-etyyli-1-indolinyyli)-6-metyyliamino-pyrimidinium.

30           5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste 1,2-dimetyyli-6-metyyliamino-4-N-etyyliänilinopyrimidiniumkloridi tai -jodidi.

35           6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1,2-dimetyyli-6-metyyli-imino-4-N-etyyliänilinopyrimidiini.

## 7. Aminopyrimidiini, jolla on kaava (III)

5

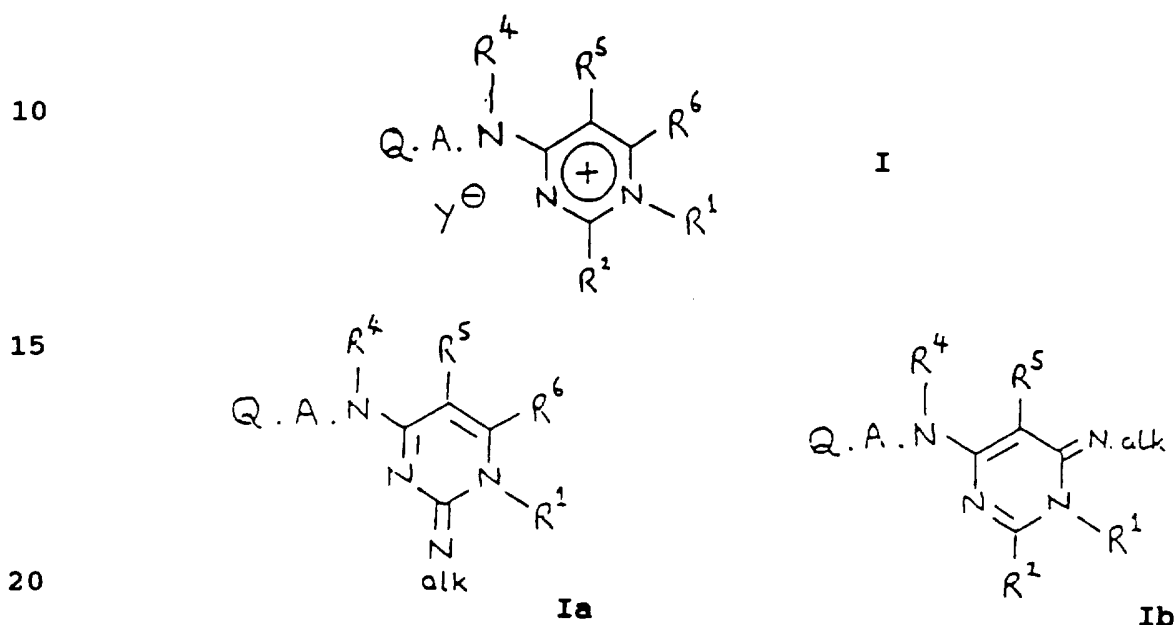


III

10 jossa R<sup>2</sup> on metyyli, R<sup>4</sup> on etyyli, R<sup>5</sup> on vety, R<sup>6</sup> on metyyliamino, A on suora sidos ja Q on fenyyli.

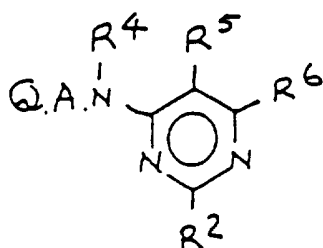
## Patentkrav

1. Förfarande för framställning av ett terapeutiskt aktiv aminopyrimidinderivat med formeln I eller dess icke-joniska form med strukturen Ia eller Ib (eller dess tautomeriska struktur, när  $R^4$  är väte och den ena av  $R^2$  och  $R^6$  är amino eller (1-6)alkylamino)



- vari  $R^1$  är (1-10C)alkyl, (3-6C)alkenyl, (3-7C)cykloalkyl, fenyl, fenyl(1-4C)alkyl eller (3-6C)cykloalkyl(1-4C)alkyl; den ena av grupperna  $R^2$  och  $R^6$  är en basisk grupp vald ur
- 25 amino, (1-6C)alkylamino, dialkylamino med högst åtta kolatomer, pyrrolidino, piperidino och morfolino; och den andra av  $R^2$  och  $R^6$  är väte, (1-6C)alkyl, (3-6C)alkenyl, (1-4C)alkoxi-(1-4C)alkyl, fenyl, fenyl(1-4C)alkyl, (3-6C)cykloalkyl eller (3-6C)cykloalkyl(1-4C)alkyl; eller såväl  $R^2$  som  $R^6$  är basiska grupper självständigt valda ur ovan definierade basiska grupper; och  $R^5$  är väte, (1-4C)alkyl eller (3-6C)alkenyl; eller  $R^2$  är en basisk grupp såsom ovan definierats, och  $R^5$  och  $R^6$  bildar tillsammans (3-6C)alkylen eller bildar tillsammans med den närliggande kolatomen i
- 30 pyrimidinringen en bensenring;  $R^4$  är väte, (3-6C)cykloal-
- 35

kyl(1-4C)alkyl, (1-6C)alkyl, (3-6C)alkenyl, (3-6C)alkynyl  
 eller fenyl(1-4C)alkyl; eller  $R^4$  är (1-4C)alkylen eller  
 (2-4C)alkenylen bundet till kväveatomen i Q.A.N-gruppen,  
 och de bägge bindande grupperna kan eventuellt bära en  
 5 (1-4C)alkyl-, fenyl- eller fenyl(1-4C)alkylsubstituent och  
 kompletterar sålunda en ring, innehållande två närliggande  
 kolatomer i Q, kolatomerna i A och den närliggande kväve-  
 atomen i gruppen -A.N-; A är en direkt bindning till grup-  
 pen -N( $R^4$ )- eller är (1-6C)alkylen eller oxi(2-6C)alkylen,  
 10 vari oxigruppen är åtminstone 2 kolatomer från gruppen  
 -N( $R^4$ )-; Q är en fenylgrupp; Y är en fysiologiskt godtagbar  
 anjon; och vari en eller flera av nämnda fenyl- eller ben-  
 sendelar eventuellt kan vara osubstituerade eller bära en  
 eller flera substituenters självständigt valda bland halo-  
 15 gen, (1-4C)alkyl, (3-6C)alkenyl, (1-4C)alkoxi, cyano, tri-  
 fluormetyl, nitro, karboxi, (1-4C)alkylamino, dialkylamino  
 med högst sex kolatomer, (1-4C)alkyltio, (1-4C)alkylsulfi-  
 nyl, (1-4C)alkylsulfonfyl och (1-4C)alkylendioxi; och "alk"  
 betyder (1-6)C-alkyl men exkluderande föreningar, vari  
 20 (a)  $R^1$  är alkyl,  $R^2$  är amino eller alkylamino,  $R^4$  är väte  
 eller alkyl,  $R^5$  är väte eller alkyl,  $R^6$  är väte eller fenyl  
 eventuellt bärande en alkyl- eller alkoxisubstituent, A är  
 en direkt bindning och Q är fenyl, eventuellt bärande en  
 alkyl- eller alkoxisubstituent;  
 25 (b)  $R^1$  är metyl eller etyl,  $R^2$  är amino,  $R^4$  och  $R^5$  är väte,  
 $R^6$  är metyl, och Q.A- är osubstituerad fenyl; eller  
 (c)  $R^1$ ,  $R^5$  och  $R^6$  är metyl,  $R^2$  är metylamino,  $R^4$  är väte och  
 Q.A- är 3,5-dimetylfenyl; och i vilka Y har ovan angivna  
 betydelse, k ä n n e t e c k n a t därav, att  
 30 a) en aminoförening med formeln III:



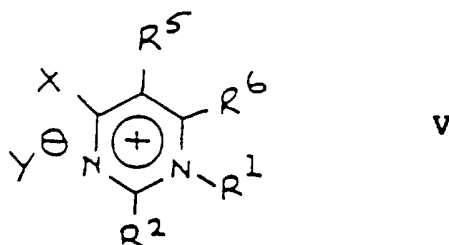
III

35

behandlas med ett alkyleringsmedel med formeln  $R^1.Z$ , vari  $Z$  är en lämplig avgående grupp;

b) ett pyrimidiniumsalt med formeln V:

5

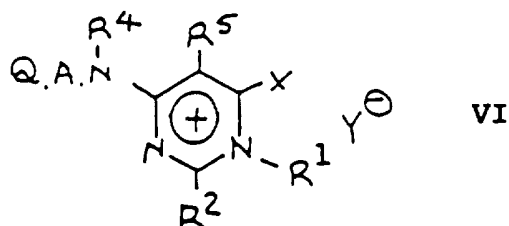


10

vari  $X$  är en lämplig avgående grupp, bringas att reagera med en amin med formeln  $Q.A.N(R^4)H$ ;

c) för sådana föreningar, vari  $R^6$  är amino, (1-6C)-alkylamino, dialkylamino med högst 6 kolatomer, pyrrolidino, piperidino eller morfolino, ett pyrimidiniumsalt med formeln VI:

15



20

vari  $X$  är en lämplig avgående grupp bringas att reagera med en ändamålsenlig amin vald bland ammoniak, (1-6C)alkylamin, dialkylamin med högst 6 kolatomer, pyrrolidin, piperidin och morfolin, eller med ett mellan en sådan här amin och (1-4C)alkansyra bildat salt; eller

25

d) för framställning av en icke-jonisk form av en förening med formeln I med strukturen Ia, Ib (eller en tautomerisk struktur därav), en förening med formeln I, vari den ena av  $R^2$  och  $R^6$  är amino eller (1-6C)alkylamino, och den andra av  $R^2$  och  $R^6$ , och  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $Q$ ,  $A$  och  $Y$  har ovan angivna betydelser, bringas att reagera med en stark bas;

30

35

varefter, när en annan motanjon Y önskas, bringas föreningen med formeln I att reagera med ett lämpligt metallsalt, vilket innehåller den önskade motanjonen eller utsätts för jonbyte med ett basiskt harts i form av dess salt med den  
5 önskade mot-anjonen.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att  $R^4$  är (1-6C)alkyl, A är en direkt bindning och Q är fenyl, 4-klorfenyl, 4-metylfenyl, 2-nitrofenyl, 2-metylfenyl, 2-karboxifenyl, 2-metoxifenyl, 4-  
10 metyltiofenyl, 2,5-dinitrofenyl, 2,5-dimetylfenyl, 3,5-dimetylfenyl, 3,5-diklorfenyl, 3,5-dibromfenyl eller 3,5-dimetoxifenyl; eller gruppen med formeln  $Q.A.N(R^4)-$  är 1-indolyl, 3-metyl-1-indolyl, 3-etyl-1-indolyl, 3-propyl-1-indolyl, 5-brom-1-indolyl, 5-klor-1-indolyl, 5-fluor-1-  
15 indolyl, 5-metyl-1-indolyl, 5-metoxi-1-indolyl, 1-indolinyl, 3-metyl-1-indolinyl, 3-etyl-1-indolinyl, 3-isopropyl-1-indolinyl eller 1-indolinyl.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att Q är fenyl; A är en direkt bindning till gruppen  $-N(R^4)$ ;  $R^1$  är metyl eller etyl;  $R^2$  är metyl, etyl eller propyl;  $R^4$  är etyl; eller  $R^4$  är etylen eller vinylen kompletterande en indolin- eller indolring, respektive, vilka innehåller två närliggande kolatomer i bensenringen Q och kvävetatomen i gruppen  $-N(R^4)-$ ;  $R^5$  är väte eller metyl;  $R^6$  är en grupp med formeln  $-N(Re)Rf$ , vari  
20 Re är väte och Rf är metyl eller etyl; Y är en fysiologiskt godtagbar anjon; och vari bensenringen Q kan vara eventuellt osubstituerad eller bära en eller två substituenten självständigt valda ur grupperna fluor, klor, brom, metyl och metoxi.  
30

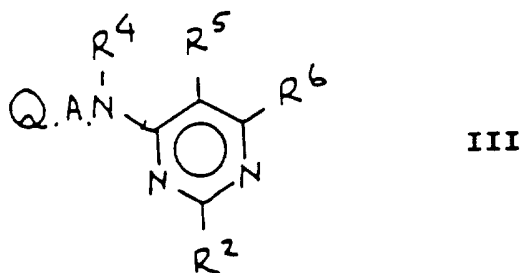
4. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att Y är en halid-jon och pyrimidinium-motkatjonen är:  
1,6-dimetyl-2-metylamino-4-N-metylanilinopyrimidinium;  
35 1,2-dimetyl-6-metylamino-4-N-etylanilinopyrimidinium;

1,2-dimetyl-4-(1-indoly1)-6-metylaminopyrimidinium;  
 1,2-dimetyl-4-(3-metyl-1-indoly1)-6-metylaminopyrimidi-  
 nium;  
 1,2-dimetyl-4-(3-etyl-1-indoly1)-6-metylaminopyrimidinium;  
 5 2-etyl-4-(3-etyl-1-indoly1)-1-metyl-6-metylaminopyrimi-  
 dinium;  
 1,2-dimetyl-6-metyl-amino-4-(3-propyl-1-indoly1)pyrimidi-  
 nium;  
 1,2-dimetyl-4-(3-metyl-1-indolinyl)-6-metylaminopyrimidi-  
 10 niumjodidi; och  
 1,2-dimetyl-4-(3-etyl-1-indolinyl)-6-metylaminopyrimidi-  
 nium.

5. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -  
 t e c k n a t därav, att man framställer en förening,  
 15 vilken är 1,2-dimetyl-6-metyl-amino-4-N-etylanilinopyrimid-  
 iniumklorid eller -jodid.

6. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -  
 t e c k n a t därav, att man framställer en förening,  
 .. vilken är 1,2-dimetyl-6-metyl-amino-4-N-etylanilinopyrimi-  
 20 din.

7. Aminopyrimidin med formeln III



i vilken R<sup>2</sup> är metyl, R<sup>4</sup> är etyl, R<sup>5</sup> är väte, R<sup>6</sup> är metyl-  
 30 amino, A är en direkt bindning och Q är fenyl.