



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU 64359
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti myönnetty 10 11 1983
Patent meddelat

(51) Kv.Ik.³/Int.Cl.³ C 07 D 239/86, 401/04, 403/04

(21) Patentihakemus — Patentansöknin	763391
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	25.11.76
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag	25.11.76
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	06.06.77
(44) Nähtäväksi panon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	29.07.82
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	05.12.75

Italia-Italien(IT) 29998 A/75

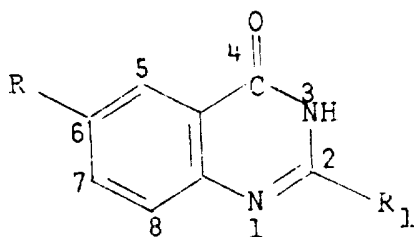
(71) Farmitalia Carlo Erba S.p.A., Via Carlo Imbonati 24, 20159 Milano,
Italia-Italien(IT)

(72) Gianfederico Doria, Milano, Ciriaco Romeo, Serino (Avellino),
Piernicola Giralardi, Milano, Francesco Lauria, Milano,
Maria Luisa Corno, Milano, Piero Sberze, Varese,
Marcello Tibolla, Canale d'Agordo (Belluno), Italia-Italien(IT)

(74) Munsterhielm Ky Kb

(54) Analogiamenetelmä terapeuttisesti vaikuttavien 3,4-dihydro-4-okso-
-kinatsoliinijohdannaisten valmistamiseksi - Analogiförfarande för
framställning av terapeutiskt verksamma 3,4-dihydro-4-oxo-kinazolin-
derivat

Tämä keksintö koskee analogiamenetelmää terapeuttisesti vaikut-
tavien 3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliinijohdannaisten valmistamiseksi,
joiden kaava (I) on

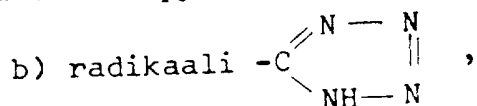


(I)

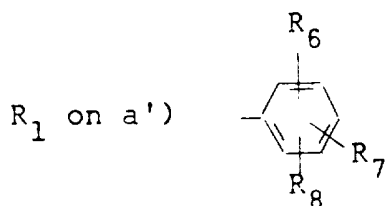
jossa

R on a) -COOR', jossa R' on vety tai C₁-C₆-alkyyli, joka mahdollisuu-
si on substituoitu ryhmällä -N(R₄)(R₅), jossa R₄ ja R₅ ovat, toisistaan

riippumatta, vety tai C₁-C₆-alkyyli, tai R₄ ja R₅ yhdessä typpiätomien
kanssa ovat N-pyrrolidinyyli; tai

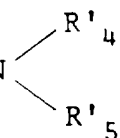


64359



, jossa ryhmät R_6 , R_7 ja R_8 , jotka voivat

olla samanlaiset tai erilaiset, ovat a") vety; halogeeni;

b") $-(SO_2)_m-N$ , jossa m on nolla tai 1 ja R'_4 ja R'_5 ovat, toi-

sistaan riippumatta, vety tai C_1-C_4 -alkyyli; tai c") $-(O)_m-R_9$, jossa m tarkoittaa samaa kuin edellä ja R_9 on C_1-C_6 -alkyyli tai C_3-C_4 -alkenyyli, jolloin alkyyli- tai alkenyyli-ryhmät ovat substituoimattomia tai mahdollisesti substituoituja C_1-C_4 -alkoksilla; tai

b') pyratsinyyli; tai

c') pyridyyli, joka mahdollisesti on substituoitu C_1-C_4 -alkoksilla; tai

d') C_1-C_6 -alkyyli,

sekä niiden suolojen valmistamiseksi joko farmaseuttisesti hyväksyttävien emästen tai farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen kanssa.

Esillä olevien yhdisteiden edellä annettu määritelmä käsittää myös kaikki mahdolliset isomeerit (esim. cis- ja transisomeerit) ja stereoisomeerit, sekä niiden seokset.

Alkyyli-, alkenyyli- ja alkoksiryhmät voivat olla haara- tai suoraketjuisia.

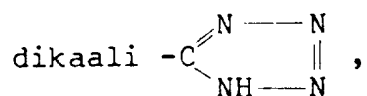
Kun toinen ryhmistä R'_4 ja R'_5 on C_1 - C_4 -alkyyli, se on erityisesti metyyli, etyyli, isopropyli tai t-butyli.

Kun R_1 on C_1 - C_6 -alkyyli, se on erityisesti etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, 2'-metyyli-propyyli, pentyyli, 2',2'-dimetyylipropyyli tai heksyyli.

C_1 - C_4 -alkoksiryhmä on mieluimmin metoksi tai etoksi.

R_9 on mieluimmin C_1 - C_6 -alkyyli, erityisesti metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, t-butyli, joka voi olla substituoitu kuten edellä mainittiin, mieluimmin metoksilla tai etoksilla. Kun R_9 on C_3 - C_4 -alkenyyliryhmä, se on mieluimmin allyyli tai 2-butenyyli.

Erityisen edullisia yhdisteitä ovat ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R on suolan muodossa oleva tai vapaa karboksi tai radikaali



R_1 on (1) fenyyli, joka voi mahdollisesti olla substituoitu yhdellä tai useammalla seuraavista ryhmistä: (a'') $-(O)_m-R_9$, jossa m tarkoittaa samaa kuin edellä ja R_9 on C_1 - C_6 -alkyyli, mieluimmin metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli tai sek.butyli, joka voi olla substituoimaton tai substituoitu C_1 - C_4 -alkoksiryhmällä, erityisesti metoksilla tai etoksilla; (b'') halogeeniatomi, erityisesti fluori tai kloori; (c'') ryhmä $-(SO_2)_m-N \begin{array}{l} \text{R}'_4 \\ \text{R}'_5 \end{array}$, jossa m tarkoittaa samaa kuin edellä ja R'_4 ja R'_5 , jotka voivat olla samanlaiset tai erilaiset, tarkoittavat vetyä tai C_1 - C_4 -alkyyliä, mieluimmin etyyliä, metyyliä, isopropyyliä, sek.butyliä tai t-butyliä, tai

(2) pyridyyli, joka voi olla substituoimaton tai substituoitu C_1 - C_4 -alkoksiryhmällä, mieluimmin metoksilla, etoksilla, isopropoksilla tai n-butoksilla, tai

(3) C_4 - C_6 -alkyyli, erityisesti butyyli, 2'-metyyli-propyyli, pentyyli, 2',2'-dimetyylipropyyli tai heksyyli.

Kun R_1 on monosubstituoitu fenyyli, substituentti on mieluimmin 2'-asemassa.

Kun R_1 on fenyyli, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, ainakin yksi substituentti on mieluimmin 2'-asemassa.

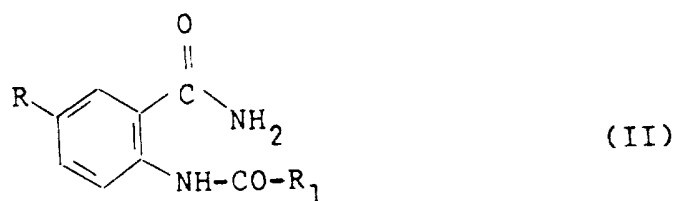
Kun R_1 on 2'-pyridyyli, joka on substituoitu C_1 - C_4 -alkoksi-

ryhmällä, alkoksiryhmä on mieluummin 3'-asemassa.

Esimerkkejä farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista emästen kanssa ovat joko ne jotka saadaan epäorgaanisten emästen, kuten natrium-, kalium-, kalsium- ja aluminiumhydroksidien kanssa, tai ne, jotka saadaan orgaanisten emästen, kuten lyysiinin, trietyyliamiinin, prokaiinin, dibentsyyliamiinin, N-bentsyyli- β -fenetyyliamiinin, N,N'-dibentsyylietyylidiamiinin, dehydroabietyyliamiinin, N-etyylipiperidiinin ja muiden orgaanisten amiinien kanssa, samoin kuin suolat epäorgaanisten, esim. kloorivety-, bromivety- ja rikkihapon kanssa, sekä orgaanisten happojen, esim. sitruuna-, viini-, maleiini-, fumaari- ja metaanisulfonihapon kanssa. Edullisia suoloja ovat natrium- ja kaliumsuolat, sekä emäksisten estereiden, esim. dietyyliaminoetanoli-, morfolinoetanoli- ja N-pyrrolidinyyliestereiden hydrokloridit.

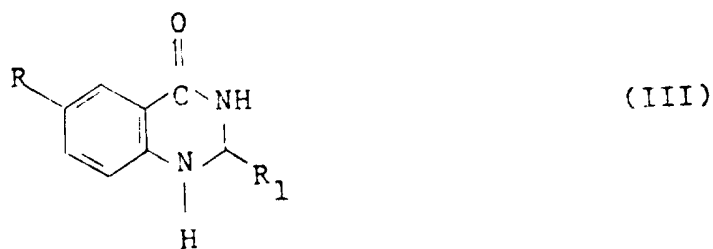
Kaavan (I) mukaiset yhdisteet valmistetaan siten, että

a) syklisoidaan yhdiste, jonka kaava (II) on



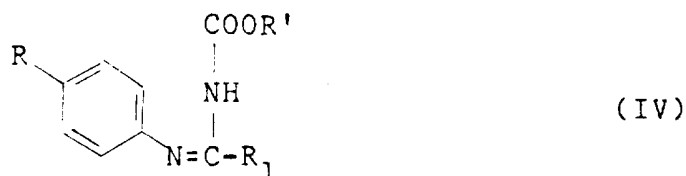
jossa R ja R₁ tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

b) hapetetaan yhdiste, jonka kaava (III) on



jossa R ja R₁ tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

c) syklisoidaan yhdiste, jonka kaava (IV) on



jossa R' on alkyyliryhmä ja R ja R₁ tarkoittavat samaa kuin edellä, ja haluttaessa muutetaan näin saatu kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R on esteröimätön karboksi, toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R on esteröity karboksi ja/tai haluttaessa muutetaan näin saatu, kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R on esteröity karboksi, toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R on esteröimätön karboksi ja/tai haluttaessa muutetaan näin saatu, kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R on esteröimätön karboksi, sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

Kaavan (II) mukaisen yhdisteen syklisointi voidaan suorittaa esim. huoneen lämpötilan ja noin 300°C:n välisessä lämpötilassa, joko ilman liuottimia tai liuotinten, kuten esimerkiksi alempien alifaattisten alkoholien, erityisesti metanolin tai etanolin, laimennetun ammonium-, natrium- ja kaliumhydroksidin, bentseenin, tolueenin, ksyleenin, pyridiinin, tetrahydrofuraanin, dioksaanin, dimetyyliformamidin, etyyliortoformaatin, muurahaishapon, etikkahapon ja niiden seosten läsnäollessa, jolloin dehydrausaineena käytetään tarvittaessa etikkahappoanhydridiä, PCl₃, POCl₃, polyfosforihappoa tai di-sykloheksyylikarbodi-imidiä.

Kaavan (III) mukaisen yhdisteen hapetus voidaan suorittaa esimerkiksi kaliumpermanganaatilla asetonissa tai kromitrioksidilla etikkahapossa noin 0 - noin 30°C:n lämpötilassa.

Kaavan (IV) mukaisen yhdisteen syklisointi voidaan suorittaa esimerkiksi inertissä liuottimessa, kuten tolueenissa tai ksyleenissä, noin 50° - noin 150°C:n lämpötilassa, happokondensaatioaineen, kuten esimerkiksi P₂O₅:n tai H₃PO₄:n läsnäollessa.

Kaavan (IV) mukaisessa yhdisteessä R' on mieluummin alempi alkyyliryhmä, esim. C₁-C₆-alkyyliryhmä, mieluummin metyyli tai etyyli

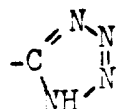
Kuten edellä mainittiin voidaan kaavan (I) mukainen yhdiste muuttaa joksikin toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi tunnetuilla menetelmillä.

Esimerkiksi kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R on esteröity karboksiryhmä, voidaan muuttaa kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R on karboksi, emäksisellä hydrolyysillä, käyttämällä esim. natrium- tai kaliumhydroksidia liuottimessa, kuten vedessä tai alemmassa alifaattisessa alkoholissa, ja työskentelemällä huoneen lämpötilan ja noin 150°C:sen välisessä lämpötilassa; sama reaktio voidaan suorittaa käsittelemällä litiumbromidilla dimetyyliformamidissa yli 50°C:sen lämpötilassa.

Kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R on karboksi, voidaan muuttaa kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R on esteröity karboksiryhmä, esim. karbalkoksiryhmä, esteröinnillä, esimerkiksi saattamalla hapon alkalisuola reagoimaan sopivan alkyylihalogenidin kanssa inertissä liuottimessa, kuten asetonissa, dioksaanissa, dimetyyliformamidissa, heksametyylifosforitriamidissa noin 0° - noin 100°C:sen lämpötilassa.

Vapaat hydroksiryhmät voidaan eetteröidä, esimerkiksi käsittelemällä alkyylihalogenideilla ja emäksellä, kuten natriumhydridillä tai kaliumkarbonaatilla, liuottimessa kuten asetonissa, dioksaanissa tai dimetyyliformamidissa, noin 0° - noin 100°C:sen lämpötilassa: eetteröidyt hydroksiryhmät voidaan muuttaa vapaiksi hydroksiryhmiksi, esimerkiksi käsittelemällä pyridiinikloridilla tai bromivety-, kloorivety- tai jodivetyhapolla liuottimessa, kuten etikkahapossa noin 30°C:sen ja palautuslämpötilan välisessä lämpötilassa.

Kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R on karboksi, voidaan muuttaa kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R on radikaali



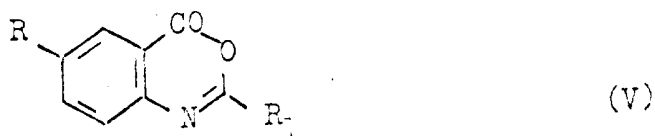
tunnetuilla menetelmillä, kuten esimerkiksi muuttamalla

karboksiryhmä vastaavaksi halogenidiksi, mieluummin kloridiksi, saattamalla se reagoimaan esim. tionyylikloridin kanssa bentseenissä tai dioksaanissa tai dikloorietaanissa, huoneen lämpötilan ja noin 100°C:sen välisessä lämpötilassa, ja saattamalla halogenidi sen jälkeen reagoimaan ammoniakin kanssa huoneen lämpötilassa jossakin edellä mainitussa liuottimessa vastaavaksi amidiksi ja dehydraamalla amidi

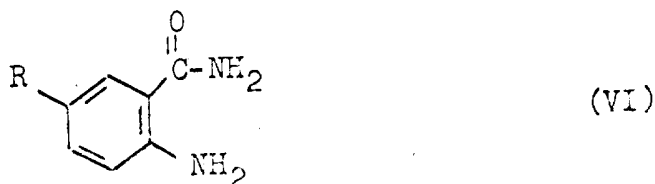
nitriiliksi, esim. p-tolueenisulfonyylikloridilla pyridiinissä ja dimetyyliformamidissa, noin 30° - noin 100°C :sen välisessä lämpötilassa ja saattamalla nitriili lopuksi reagoimaan natriumatsidin ja ammoniumkloridin kanssa dimetyyliformamidissa huoneen lämpötilan ja noin 100°C :sen välisessä lämpötilassa.

Kaavan (I) mukaisen yhdisteen mahdollinen suolanmuodostus sekä suolan muuttaminen vapaaksi yhdisteeksi ja isomeeriseoksen erottaminen yksittäisiin isomeereihin voidaan myös suorittaa tavanomaisilla menetelmillä.

Kaavan (II) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa esimerkiksi (a') saattamalla yhdiste, jonka kaava (V) on



jossa R ja R_1 tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan ammoniumhydroksidin kanssa; tämä reaktio suoritetaan edullisesti huoneen lämpötilan ja 200°C :sen välisessä lämpötilassa, joko ilman liuottimia tai inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten alemmissa alifaattisissa alkoholeissa, dioksaanissa ja dimetyyliformamidissa; (b') saattamalla yhdiste, jonka kaava (VI) on

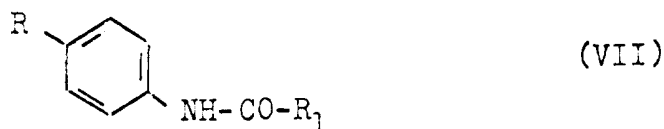


jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, reagoimaan kaavan $R_1\text{-COOH}$ mukaisen hapon anhydridin tai kloridin kanssa, jossa kaavassa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä; tämä reaktio suoritetaan mieluummin huoneen lämpötilan ja 150°C :sen välisessä lämpötilassa, joko liuottimen, kuten esim. bentseenin, tolueenin, ksyleenin, pyridiinin, dioksaanin, dimetyyliformamidin läsnäollessa tai ilman liuottimia, käyttämällä mukana emästä, kuten esimerkiksi natriumbikarbonaattia, natriumkarbonaattia, pyridiiniä, trietyyliamiinia happoakseptorina.

Kaavan (III) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa esimerkiksi saattamalla kaavan (VI) mukainen yhdiste reagoimaan kaavan $R_1\text{-CHO}$ mukaisen aldehydin kanssa, jossa kaavassa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä, inertissä liuottimessa kuten bentseenissä, tolueenissa, ksyleenissä, dioksaanissa, etanolissa, dimetoksietaanissa, bis-(2-metoksietyyli)-

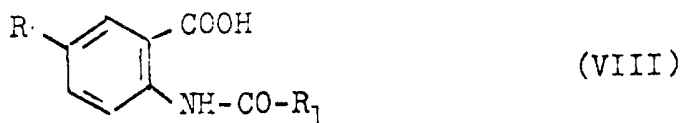
-eetterissä ja dimetyyliformamidissa, ja emäksisen tai happamen katalysaattorin, kuten piperidiinin, kloorivetyhapon, rikkihapin, p-tolueenisulfonihapon läsnäollessa, huoneen lämpötilan ja 150°C:sen välisessä lämpötilassa.

Kaavan (IV) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa esimerkiksi saattamalla yhdiste, jonka kaava (VII) on



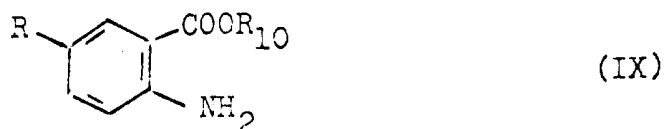
jossa R ja R₁ tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan alkyylikarbamaatin, mieluummin alempialkyylikarbamaatin, esimerkiksi metyyli- tai etyylikarbamaatin kanssa inertissä liuottimessa, kuten tolueenissa ja ksyleenissä ja noin 0 - noin 150°C:sen välisessä lämpötilassa, mieluummin dehydratoimisaineen, kuten esimerkiksi P₂O₅:n läsnäollessa.

Kaavan (V) mukaiset yhdisteet voidaan puolestaan valmistaa esim. kuumentamalla yhdistettä, jonka kaava (VIII) on



jossa R ja R₁ tarkoittavat samaa kuin edellä, etikkahappoanhydridissä 50°C:sen ja palautuslämpötilan välisessä lämpötilassa.

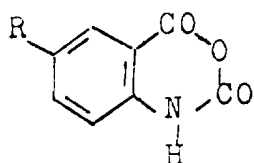
Kaavan (VIII) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa esimerkiksi saattamalla yhdiste, jonka kaava (IX) on



jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä ja R₁₀ on vety tai alkyyli, erityisesti C₁-C₄-alkyyli, reagoimaan kaavan R₁-COOH mukaisen hapon anhydridin tai kloridin kanssa, jossa kaavassa R₁ tarkoittaa samaa kuin edellä, huoneen lämpötilan ja 150°C:sen välisessä lämpötilassa, joko liuotinten, kuten bentseenin, tolueenin, dioksaanin, pyridiinin läsnäollessa tai ilman liuottimia, käyttämällä mukana emästä, kuten natriumbikarbonaattia, natriumkarbonaattia, pyridiiniä, trietyyliamiinia happoakseptorina ja sen jälkeen hydrolysoimalla esteriryhmä emäksisesti, ts. kun R₁₀ on alkyyli, natrium- tai kaliumhydroksidilla liuottimessa kuten vedessä, alemmissa alifaattisissa alkoholeissa, erityisesti

etanolissa, dioksaanissa ja niiden seoksissa $10^{\circ} - 100^{\circ} \text{C}$:sen lämpötilassa.

Kaavan (VI) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien mukaisesti esim. pelkistämällä vastaavia nitrojohdannaisia tai saattamalla yhdiste, jonka kaava (X) on



(X)

jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, reagoimaan ammoniumhydroksidin kanssa joko ilman liuottimia tai orgaanisten liuotinten, kuten metanolin, etanolin, dioksaanin, dimetyyliformamidin tai pyridiinin läsnäollessa $-30 - 200^{\circ}\text{C}$:sen lämpötilassa.

Kaavan (X) mukaiset yhdisteet voidaan puolestaan valmistaa kaavan (IX) mukaisesta yhdisteestä, jossa R_{10} on vety, jommankumman seuraavan menetelmän mukaisesti:

(a") saattamalla reagoimaan fosgeenin kanssa huoneen lämpötilassa hap-pamessa vesipitoisessa väliaineessa;

(b") saattamalla reagoimaan etyylikloroformaatin kanssa $50 - 120^{\circ}\text{C}$:sen lämpötilassa joko ilman liuottimia tai liuotinten, kuten dioksaanin, bentseenin, tolueenin, ksyleenin läsnäollessa vastaavaksi N-karbetoksi-johtannaiseksi ja sen jälkeen syklisoimalla, joka voidaan suorittaa ylimäärällä etyylikloroformaattia tai asetyylikloridilla tai PBr_3 :lla, $50 - 150^{\circ}\text{C}$:sen lämpötilassa.

Kaavan (IX) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja ja ne voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien mukaisesti, esimerkiksi pelkistä-mällä tavalliseen tapaan vastaava nitrojohtannainen.

Myös kaavan (VII) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on anti-allerginen aktiviteetti, mikä ilmenee siitä, että ne ovat aktiivisia passiivisessa kutaani-sessa anafylaksiskokeessa (PCA) rotassa, Goose Y. ja Blair A.M.Y.N mukaan, (Immunology, 1969, 16:749).

Niitä voidaan näin ollen käyttää bronkiaaliseen astman, allergisen rhinitis'en, heinänuhan, urticaria'n ja dermatosis'en estämisek-si ja hoitoon. Yhdisteiden eräs tärkeä erikoinen ominaisuus on että niillä on anti-allerginen aktiviteetti myös oraalisesti annettuina.

Seuraavassa taulukossa on esitetty PCA-kokeesta joukko keksin-nön mukaisille yhdisteille saatuja aktiviteettiarvoja rotissa oraali-

sen annostamisen jälkeen, jotka yhdisteet on identifioitu koodeilla K 13926, K 13286, K 11695, K 11967, K 11944, K 13301, K 13330, K 11998, K 13257, K 13251, K 13323, K 13311, K 11966, K 13300, K 13261, K 13297, K 13304, K 13336, K 13349, K 13309, K 13284, K 13429, K 11797, K 13264, K 13362, K 13363.

Aktiviteettiarvot ilmaistaan K_B -arvoina, jotka tarkoittavat aktiiviyhdisteen sitä annosta, joka pystyy alentamaan puoleen herkistykseen käytetyn seerumin aktiviteettia:

$$K_B = \frac{B}{DR-1}$$

jossa

B = antagonistiyhdisteen annos mg/kg:na

DR = annossuhde: antagonistilla ja ilman antagonistia saatujen seerumikäyrien välisen etäisyyden antilogaritmi (J. H. Gaddum et al, Exp. Physiol., 1955, 40, 49)

K_B joka on yhtä kuin $\text{antilog } \frac{1}{PA_2}$, on riippumaton sekä lääkkeen an-

noksesta että herkistykseen käytetystä reagenssikonsentraatiosta. Mitä pienempi K_B -arvo on sitä suurempi on antiallerginen aktiviteetti. Seuraavassa taulukossa verrataan keksinnön mukaisten yhdisteiden antiallergista aktiviteettia anti-allergisena lääkkeenä hyvin tunnettuun dinatrium-kromoglysaatin (DSCG) aktiviteettiin.

Keksinnön mukaisille yhdisteille käytetään seuraavia koodeja:

K 13926 : 6-karboksi-2-butyyl-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini;

K 13286 : 6-karboksi-2-(3'-etoksi-2'-pyridyyl)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini;

K 11695 : 6-karboksi-2-(2'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini;

K 11967 : 6-karboksi-2-(2'-etoksi-5'-etyyli-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini;

K 11944 : 6-karboksi-2-(2'-etoksi-5'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini;

K 13301 : 6-karboksi-2-(2'-isopropoksi-5'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini;

K 13330 : 6-karboksi-2-(2'-metoksi-5'-etoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini;

K 11998 : 6-karboksi-2-(2',5'-dietoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini;

K 13257 : 6-karboksi-2-(2'-etoksi-5'-propoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini;

- K 13251 : 6-karboksi-2-(2'-etoksi-5'-isopropoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini;
- K 13323 : 6-karboksi-2-(2'-metoksi-5'-allyylioksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini;
- K 13311 : 6-karboksi-2-(2'-metoksi-3'-metyyli-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini;
- K 11966 : 6-karboksi-2-(2'-etoksi-3'-metyyli-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini;
- K 13300 : 6-karboksi-2-(2',3'-dimetoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini;
- K 13261 : 6-karboksi-2-(2'-etoksi-3'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini;
- K 13297 : 6-karboksi-2-(2'-isopropoksi-3'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini;
- K 13304 : 6-karboksi-2-(2'-butoksi-3'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini;
- K 13336 : 6-karboksi-2-(2',3'-dietoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini;
- K 13349 : 6-[2-(N,N-dietyyliamino)-etoksikarbonyyli]-2-(2'-etoksi-3'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini;
- K 13309 : 6-(5-tetratsolyyli)-2-(2'-etoksi-5'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini;
- K 13284 : 6-karboksi-2-(2'-etoksi-3'-metyyli-5'-etyyli-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini;
- K 13429 : 6-karboksi-2-(2'-metyyli-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini;
- K 11797 : 6-karboksi-2-pentyyli-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini;
- K 13264 : 6-karboksi-2-heptyyli-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini;
- K 13362 : 6-[2-(N,N-dimetyyliamino)-etoksikarbonyyli]-2-(2'-etoksi-3'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini;
- K 13363 : 6-[2-(1-pyrrolidinyyli)-etoksi-karbonyyli]-2-(2'-etoksi-3'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini.

T A U L U K K O

Yhdiste	Esikäsittelyaika	antiallerginen aktiiviteetti p.o. - K_B (mg/kg)
DSCG	15'	> 200
K 13926	15'	33,10
K 13286	15'	29,87
K 11695	15'	31,50
K 11967	15'	4,01
K 11944	15'	3,02
K 13301	15'	8,32
K 13330	15'	6,53
K 11998	15'	8,06
K 13257	15'	5,75
K 13251	15'	4,22
K 13323	15'	3,54
K 13311	15'	8,17
K 11966	15'	6,76
K 13300	15'	5,12
K 13261	15'	1,06
K 13297	15'	7,24
K 13304	15'	5,79
K 13336	15'	7,90
K 13349	15'	1,15
K 13309	15'	16,93
K 13284	15'	8,44
K 13429	15'	40,11
K 11797	15'	32,10
K 13264	15'	29,65
K 13362	15'	4,39
K 13363	15'	4,39

Antiallerginen aktiviteetti määritettiin IgE-välitetyn PCA:n inhibitioista Goose J. ja Blair A.M.I.N. mukaan (loc.cit.) käyttäen rotissa viljeltyjä homosytotrooppisia vasta-aineita Mota I.:n menetelmän mukaan, Immunology 2, 681 (1964). Kokeiltavat yhdisteet annettiin per os 15 minuuttia ennen antigeenin annostamista ja kutakin määritystä kohti käytettiin ainakin 6 rottaa. Keksinnön mukaisille yhdisteille määritettiin seitsemän vuorokauden indikaatiivinen akuuttinen myrkyllisyys oraalisen annostamisen jälkeen. Saatiin esimerkiksi seuraavat LD₅₀-arvot:

K 13261 : LD₅₀ > 400 mg/kg rotissa;

K 11944 : LD₅₀ > 800 mg/kg rotissa;

K 11967 : LD₅₀ > 800 mg/kg rotissa;

K 13300 : LD₅₀ > 800 mg/kg rotissa;

K 11966 : LD₅₀ > 800 mg/kg rotissa.

Koodeja K 13261, K 11944, K 11967, K 13300 ja K 11966 käytettiin keksinnön mukaisten yhdisteiden identifioimiseksi kuten edellä on määritetty.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa tavalliseen tapaan, esimerkiksi oraalisesti ja parenteraalisesti päivittäisten annosten ollessa mieluummin 0,5 - 15 mg/kg, tai inhalaatiolla päivittäis-

ten annosten ollessa mieluummin 0,5 - 100 mg, mieluummin 0,5 - 25 mg, tai topikaalisesti.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä ja farmaseuttisesti hyväksyttäviä kantaja- ja laimennusaineita sisältävien farmaseuttisten koostumusten luonne riippuu luonnollisesti halutusta annostustavasta.

Koostumukset voidaan valmistaa tavalliseen tapaan käyttämällä tavanomaisia aineosia. Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan antaa esimerkiksi vesipitoisten tai öljymäisten liuosten tai suspensioiden muodossa, aerosoleina sekä jauheina, tabletteina, pillereinä, liivatekapseleina, siirappeina, tai voiteina tai lotionaina topikaalista käyttöä varten.

Oraalista annostusta varten keksinnön mukaisia yhdisteitä sisältävät farmaseuttiset koostumukset ovat mieluummin tabletteina, pillereinä tai liivatekapseleina, jotka sisältävät aktiiv ainetta yhdessä laimennusaineiden, kuten esimerkiksi laktoosin, dekstroosin, sakkaroosin, mannitolin, sorbitolin, selluloosan kanssa; voiteluaineita, esimerkiksi piddioksidia, talkkia, steariinihappoa, magnesium- tai kalsiumstearaattia ja/tai polyetyleeniglykoleja; tai ne voivat sisältää myös sideaineita, kuten esimerkiksi tärkkelyksiä, liivatetta, metyyli selluloosaa, karboksimeyyli selluloosaa, arabikumia, traganttia, polyvinyyli pyrrolidonia, hajottamisaineita, kuten esimerkiksi tärkkelyksiä, algiinihappoa, alginaatteja, natrium-tärkkelys-glykolaattia, kuohuseoksia; väriaineita; makeuttamisaineita; kostutusaineita, kuten esimerkiksi lesitiiniä, polysorbaatteja, lauryylisulfaatteja; ja yleisesti myrkyttömiä ja farmakologisesti inaktiivisia aineita joita käytetään farmaseuttisissa koostumuksissa. Mainitut farmaseuttiset valmisteet voidaan valmistaa tunnetulla tavalla, esimerkiksi sekoittamalla, granuloidulla, tabletoimalla, päällystämällä sokerilla tai kalvonmuodostusmenetelmillä.

Allergisen astman hoitoon voidaan keksinnön mukaisia yhdisteitä antaa myös inhalointimenetelmillä. Tällaista käyttöä varten sopivat koostumukset voivat sisältää aktiiv aineen, mieluummin suolan kuten natriumsuolan suspensiota tai liuosta vedessä, joka annetaan tavanomaisen sumuttimen avulla.

Vaihtoehtoisesti voivat koostumukset olla myös aktiiv aineen suspensioita tai liuoksia tavanomaisessa nestemäisessä ponneaineessa, kuten diklooridifluorimetaanissa tai diklooritetrafluoretaanissa, jota annostetaan painesäiliöstä, ts. aerosolisäiliöstä. Kun lääkeaine ei liukene liuottimeen, voi olla tarpeen koostumukseen lisätä jotakin toista liuotinta, kuten etanolia, dipropyleeniglykolia, isopropyyli-

myristaattia ja/tai pinta-aktiivista ainetta lääkeaineen suspensioimiseksi ponneaineeseen ja tällainen pinta-aktiivinen aine voi olla mikä tahansa tähän tarkoitukseen yleisesti käytetty aine, kuten ei-ioninen pinta-aktiivinen aine, kuten esim. lesitiini.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan antaa myös jauheiden muodossa sopivan puhalluslaitteen avulla ja tässä tapauksessa voidaan aktiiviaiaineen hienojakoinen jauhe sekoittaa laimennusaineen, kuten laktoosin kanssa.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan lisäksi antaa intradermaalisesti tai ruiskuttamalla suoneen tunnettuun tapaan.

Sisäisen annostuksen ohella voidaan keksinnön mukaisia yhdisteitä käyttää topikaalisina koostumuksina, esim. voiteina, lotioina tai tahnoina dermatologista käsittelyä varten. Näissä koostumuksissa voi aktiiviaiaine olla sekoitettu tavallisten öljymäisten tai emulgoitavien lisäaineiden kanssa.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä.

Esimerkki 1

Dimetyyli-4-amino-isoftalaattia (10 g) 10 ml:ssa dioksaania ja 20 ml vedetöntä pyridiiniä käsitellään 20 g:lla 2-isopropoksi-bentsoyylikloridia huoneen lämpötilassa yli yön. Laimentamisen jälkeen vedellä sakka kerätään, liuotetaan etyyliasetaattiin ja pestään 5 %:sella natriumbikarbonaatilla ja sen jälkeen vedellä. Haihduttamisen jälkeen kuiviin tyhjöissä aine kiteytetään isopropyylieetteristä, jolloin saadaan dimetyyli-4-(2'-isopropoksibentsoyyliamino)-isoftalaattia (12,3 g; sul.p. 107-110°C) joka liuotetaan 80 ml:aan dioksaania ja käsitellään 80 ml:lla 1N natriumhydroksidia huoneen lämpötilassa yli yön. Hapottamisen jälkeen laimealla kloorivedyllä, sakka kerätään tyhjöissä ja pestään vedellä neutraaliksi. Saanto on 10,9 g 4-(2'-isopropoksibentsoyyliamino)-isoftaalihappoa, joka käsitellään 60 ml:lla etikkahappoanhydridiä 90-100°C:ssä 15 minuuttia. Jäähdyttämisen jälkeen laimennetaan 60 ml:lla isopropyylieetteriä ja suodatetaan. Saadaan 9 g 6-karboksi-2-(2'-isopropoksifenyyli)-4H-3,1-bentsoksatsin-4-onia (sul.p. 246-250°C) joka huoneen lämpötilassa saatetaan reagoimaan ensin 90 ml:n kanssa 32 %:sta ammoniumhydroksidia ja sen jälkeen 45 ml:nä kanssa 2N natriumhydroksidia 120 minuutin ajan. Hapottamisen jälkeen 4N kloorivetyhapolla sakka suodatetaan ja kiteytetään etanoli-kloroformista, jolloin saadaan 6-karboksi-2-(2'-isopropoksifenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliinia (6,6 g; sul.p. 316-318°C).

Vastaavalla tavalla saadaan seuraavia yhdisteitä:

- 6-karboksi-2-(2'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini;
sul.p. 295-297°C;
- 6-karboksi-2-(2'-etoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini,
sul.p. 305-308°C;
- 6-karboksi-2-(2'-allyylioksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini,
sul.p. > 300°C (haj.);
- 6-karboksi-2-[4'-(2-etoksi-etoksi)-fenyyli]-3,4-dihydro-4-okso-
kinatsoliini, sul.p. 303-306°C;
- 6-karboksi-2-(2'-propoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini,
sul.p. 285-286°C;
- 6-karboksi-2-(2'-butoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini,
sul.p. 258-260°C;
- 6-karboksi-2-[2'-(2-metyyli-propoksi)-fenyyli]-3,4-dihydro-4-okso-
kinatsoliini, sul.p. 299-301°C;
- 6-karboksi-2-[2'-(2-etoksi-etoksi)-fenyyli]-3,4-dihydro-4-okso-
kinatsoliini, sul.p. 242-244°C;
- 6-karboksi-2-(2'-metoksi-5'-metyyli-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-
kinatsoliini, sul.p. 304-306°C;
- 6-karboksi-2-(2'-isopropoksi-5'-metyyli-fenyyli)-3,4-dihydro-4-
okso-kinatsoliini, sul.p. 298-300°C;
- 6-karboksi-2-(2',4'-dimetoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-
kinatsoliini, sul.p. 346-349°C;
- 6-karboksi-2-(2',5'-dimetoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-
kinatsoliini, sul.p. 280-283°C;
- 6-karboksi-2-(2',6'-dimetoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-
kinatsoliini, sul.p. 279-281°C;
- 6-karboksi-2-(2'-heksyylioksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-
kinatsoliini, sul.p. 198-200°C;
- 6-karboksi-2-(4'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinat-
soliini, sul.p. > 300°C;
- 6-karboksi-2-(3'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinat-
soliini, sul.p. > 300°C.

Esimerkki 2

4-amino-isoftaalihappoa (17 g) keitetään palautusjäähdyttään 800 ml:ssa metanolia ja 39 ml:ssa booritrifluoridi-eetteraattia 18 tuntia. Väkevöidään tyhjössä, laimennetaan vedellä ja suodatetaan. Sakka jaetaan 250 ml:aan etyyliasetaattia ja 250 ml:aan 5 %:sta natriumbikarbonaattia. Vesifaasi erotetaan ja hapotetaan ja sakka suodatetaan

ja pestään vedellä neutraaliksi. Saadaan 12 g 2-amino-5-karbometoksi-bentsoehappoa, joka sen jälkeen saatetaan reagoimaan 60 ml:n kanssa etyylikloorikarbonaattia 80 ml:ssa dioksaania keittämällä samalla palautusjäähdyttämällä 20 tunnin ajan. Lisätään 48 ml asetyylikloridia ja keitetään palutusjäähdyttämällä 72 tuntia. Suspensio väkevöidään tyhjösä, laimennetaan etyylietterillä ja suodatetaan. Saadaan 10 g 5-karbometoksi-isatiinianhydridiä (sul.p. 275-278°C), joka käsitellään 25 ml:lla 32 %:sta ammoniumhydroksidia 25 ml:ssa dimetyyliformamidia huoneen lämpötilassa 30 minuuttia. Laimennetaan vedellä, minkä jälkeen sakka suodatetaan ja pestään neutraaliksi. Saadaan 2-amino-5-karbometoksibentsamidia (8,1 g) joka liuotetaan 80 ml:aan dioksaania ja 10 ml:aan pyridiiniä ja saatetaan reagoimaan 8 g:n kanssa p-fluoribentsoyylikloridia huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Laimentamisen jälkeen vedellä sakka suodatetaan ja pestään neutraaliksi. Kiteytetään metanolista, jolloin saadaan 8,5 g 2-(4'-fluoribentsoyyliamino)-5-karbometoksibentsamidia, joka käsitellään 40 ml:lla 2N natriumhydroksidia 40 ml:ssa dioksaania huoneen lämpötilassa 8 tuntia. Laimennetaan vedellä ja hapotetaan, minkä jälkeen sakka suodatetaan ja pestään kuumalla etanolilla, jolloin saadaan 7,1 g 6-karboksi-2-(4'-fluorifenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliinia, sul.p. 397-399°C.

Vastaavalla tavalla saadaan seuraavia yhdisteitä:

6-karboksi-2-(3'-kloori-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. > 300°C (haj.);
6-karboksi-2-(2'-metyyli-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 349-350°C.

Esimerkki 3

6-karboksi-2-(2'-pyratsinyyli)-4H-3,1-bentsoksatsin-4-onia (7 g), joka on saatu esimerkin 1 mukaisesti, käsitellään 70 ml:lla 32 %:sta ammoniumhydroksidia ja keitetään palautusjäähdyttämällä 24 tuntia. Jäähdyttämisen ja etikkahapolla hapottamisen jälkeen suodatetaan ja pestään etanolilla jolloin saadaan 5,1 g 6-karboksi-2-(2'-pyratsinyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliinia, sul.p. > 300°C.

Vastaavalla tavalla saadaan seuraavia yhdisteitä:

6-karboksi-2-(3'-metoksi-2'-pyridyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 273-276°C;
6-karboksi-2-(3'-etoksi-2'-pyridyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 291-294°C.

Esimerkki 4

Esimerkkiä 2 vastaavasti, lähtemällä 2-amino-5-karbometoksibentsamidista ja sopivasta 2-alkoksi-5-amino-sulfonyyli-bentsoyyli-

kloridista, valmistettiin seuraava yhdiste:

6-karboksi-2-(2'-metoksi-5'-N-tert.-butyyliamino-sulfonyyli-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 291-294°C.

Esimerkki 5

Esimerkin 1 mukaisen menetelmän avulla saatua 6-karboksi-2-(2'-nitrofenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliinia (16 g) käsitellään 80 g:lla stannokloridia 160 ml:ssa jääetikkaa ja 80 ml:ssa väkevää kloorivetyhappoa 50°C:ssa 4 tunnin ajan. Jäähdyttämisen ja vedellä laimentamisen jälkeen sakka suodatetaan ja käsitellään 100 ml:lla 5 %:sta natriumbikarbonaattia 80°C:ssa 10 minuutin ajan. Jäähdyttämisen ja etikkahapolla hapottamisen jälkeen sakka suodatetaan ja pestään etanolilla, jolloin saadaan 13,2 g 6-karboksi-2-(2'-aminofenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliinia, sul.p. > 320°C.

Esimerkki 6

Esimerkin 2 mukaisesti saatua 2-amino-5-karbometoksisibentsamidia (4 g) saatetaan reagoimaan 3,4 g:n kanssa 2-metoksi-bentsaldehydiä käyttämällä mukana 0,2 ml piperidiiniä 150 ml:ssa ksyleeniä ja keitetään palautusjäähdyttäen 4 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen sakka suodatetaan ja pestään bentseenillä. Saanto on 3,3 g 6-karbometoksi-2-(2'-metoksifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-4-okso-kinatsoliinia, joka liuotetaan 250 ml:aan asetonia ja hapetetaan 0-5°C:ssa 3 tunnin ajan lisäämällä vähitellen 1,8 g hienoksi jauhettua kaliumpermanganaattia, lisätään ylimäärin natriumbisulfiittia ja yhden tunnin kuluttua epäorgaaninen sakka suodatetaan pois ja asetoniliuos haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan jäännös, joka kiteytetään dioksaanista. Saanto on 1,8 g 6-karbometoksi-2-(2'-metoksifenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliinia, joka käsitellään 10 ml:lla 1N natriumhydroksidia 20 ml:ssa dioksaania huoneen lämpötilassa 16 tunnin ajan. Laimennetaan vedellä ja hapotetaan, jolloin saadaan 6-karboksi-2-(2'-metoksifenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliinia (1,4 g; sul.p. 295-297°C).

Vastaavasti saadaan seuraavia yhdisteitä:

6-karboksi-2-(2'-isopropoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 316-318°C;

6-karboksi-2-(2'-heksyylioksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 198-200°C;

6-karboksi-2-(4'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. > 300°C;

6-karboksi-2-(3'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. > 300°C.

Esimerkki 7

Esimerkin 1 mukaan saatua 6-karboksi-2-[2'-(2-metyyli-propoksi)-fenyyl]-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliinia (23 g) suspensoidaan 200 ml:aan dioksaania ja keitetään palautusjäähdyttään 12 ml:n kanssa tio-nyyli-likloridia 6 tunnin ajan. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos käsitellään huoneen lämpötilassa, samalla voimakkaasti hämmentäen ja ulkopuolisesti jäähdyttäen, kuivalla hitaalla ammoniakkaasuvirralla kahden tunnin ajan. Sakka suodatetaan ja pestään neutraaliksi vedellä. Saanto on 22,2 g 6-karboksamido-2-[2'-(2-metyyli-propoksi)-fenyyl]-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliinia, joka käsitellään 37,5 g:lla p-toluuenisulfonyyli-likloridia ja 33 ml:lla pyridiiniä 160 ml:ssa dimetyyli-formamidia 90°C:ssa 5 tunnin ajan. Jäähdytetään ja laimennetaan 1,5 litralla vettä, suodatetaan ja pestään neutraaliksi. Pestään lämpimällä isopropyylieetterillä jolloin saadaan 15,9 g 6-syano-2-[2'-(2-metyyli-propoksi)-fenyyl]-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliinia, joka käsitellään 16,8 g:lla natriumatsidia ja 13,8 g:lla ammoniumkloridia 150 ml:ssa dimetyyli-formamidia 100°C:ssa 3 tunnin ajan. Jäähdytetään ja laimennetaan vedellä minkä jälkeen hapotetaan pH-arvoon 4 kloorivetyhapolla, sakka suodatetaan ja pestään vedellä, ja tuote kiteytetään etanolista. Saadaan 11,9 g 6-(5-tetratsolyyli)-2-[2'-(2-metyyli-propoksi)-fenyyl]-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliinia, sul.p. 280°C (haj.).

Esimerkki 8

Dimetyyli-4-amino-isoftalaattia (9 g) 60 ml:ssa dioksaania ja 18 ml:ssa pyridiiniä käsitellään heksanoyyli-likloridilla (8,8 g) huoneen lämpötilassa 16 tunnin ajan. Laimennetaan vedellä ja uutetaan etyyliasetaatilla, minkä jälkeen liuos pestään 40 %:sella sitruunahapolla ja 5 %:sella natriumbikarbonaatilla ja haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan dimetyyli-4-heksanoyyli-amino-isoftalaattia (14,8 g) joka liuotetaan 75 ml:aan dioksaania ja käsitellään 75 ml:lla 2N natriumhydroksidia huoneen lämpötilassa 6 tunnin ajan. Hapottamisen jälkeen kloorivedyllä sakka kerätään tyhjössä ja pestään neutraaliksi. Saadaan 4-heksanoyyli-amino-isoftaalihappoa (11,4 g), joka käsitellään 26 ml:lla etikkahapponhydridiä palautuslämpötilassa 10 minuutin ajan. Jäähdyttämisen jälkeen laimennetaan 30 ml:lla isopropyylieetteriä ja suodatetaan. Saadaan 6-karboksi-2-pentyyli-4H-3,1-bentsoksatsin-4-onia (7,3 g; sul.p. 185-190°C), joka käsitellään huoneen lämpötilassa ensin 70 ml:lla 32 %:sta ammoniumhydroksidia 16 tunnin ajan ja sen jälkeen 50 ml:lla 2N natriumhydroksidia 2 tuntia. Hapot-

tamisen jälkeen 2N kloorivedyllä, sakka suodatetaan ja kiteytetään etanolista jolloin saadaan 6-karboksi-2-pentyyli-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliinia (6,1 g, sul.p. 311-313°C).

Vastaavalla tavalla saadaan seuraavia yhdisteitä:

6-karboksi-2-heptyyli-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 284-285°C;

6-karboksi-2-butyli-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 300°C (haj.).

Esimerkki 9

Etyyli-4-amino-bentsoaattia (8,5 g) liuotettuna dioksaaniin (50 ml) saatetaan reagoimaan heksanoyylikloridin (7 g) ja pyridiinin (7 ml) kanssa palautuslämpötilassa yhden tunnin ajan. Jäähdytetään ja laimennetaan vedellä, minkä jälkeen tuote uutetaan etyyliasetaatilla ja orgaaninen kerros pestään ensin 1N kloorivedyllä ja sen jälkeen 5 %:sella natriumbikarbonaatilla. Haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan etyyli-4-heksanoyyli-amino-bentsoaattia (10 g) joka liuotetaan kuivaan ksyleeniin (100 ml) ja saatetaan reagoimaan etyylikarbamaatin (6 g) ja fosforipentoksidin (35 g) kanssa 5 tuntia palautuslämpötilassa. Jäähdyttämisen jälkeen se kaadetaan jääveteen, neutraloidaan 2N natriumhydroksidilla ja orgaaninen kerros erotetaan. Haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan raakaa 6-karbetoksi-2-pentyyli-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliinia (12,1 g), joka hydrolysoidaan 2N natriumhydroksidilla (30 ml) dioksaanissa (30 ml) 16 tuntia huoneen lämpötilassa, jolloin saadaan 6-karboksi-2-pentyyli-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliinia (7,9 g; sul.p. 310-312°C kiteyttämisen jälkeen etanolista).

Vastaavalla tavalla saadaan seuraavia yhdisteitä:

6-karboksi-2-butyli-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 300°C (haj.);

6-karboksi-2-heptyyli-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 284-285°C.

Esimerkki 10

Esimerkin 9 mukaisesti valmistettua etyyli-4-(2'-metoksi-bentsoyyliaamino)-bentsoaattia (21 g) saatetaan reagoimaan etyylikarbamaatin (12 g) ja fosforipentoksidin (70 g) kanssa ksyleenissä (200 ml) 6 tuntia palautuslämpötilassa. Jäähdyttämisen jälkeen sakka suodatetaan pois, kaadetaan jääveteen ja käsitellään natriumhydroksidilla neutraaliksi. Sakka (23 g) kerätään suodattamalla ja hydrolysoidaan käsittelemällä litiumbromidilla (10 moolia/mooli) dimetyyliformamidissa (150 ml) palautuslämpötilassa 2 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen

hapotetaan etikkahapolla, suodatetaan ja pestään kuumalla etanolilla, jolloin saadaan 6-karboksi-2-(2'-metoksifenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliinia (14,7 g; sul.p. 296-297°C).

Vastaavalla tavalla saadaan seuraavia yhdisteitä:

6-karboksi-2-(2'-etoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 305-308°C;

6-karboksi-2-(2'-isopropoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 316-318°C;

6-karboksi-2-(2'-butoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 258-260°C;

6-karboksi-2-(2'-metoksi-5'-metyyli-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 304-306°C;

6-karboksi-2-(2',6'-dimetoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 279-281°C.

Esimerkki 11

Dimetyyli-4-amino-isoftalaattia (5 g) 50 ml:ssa dioksaania ja 10 ml:ssa vedetöntä pyridiiniä käsitellään 7,5 g:lla 2-etoksi-3'-metoksi-bentsoylikloridia huoneen lämpötilassa yli yön. Laimentamisen jälkeen vedellä sakka kerätään, liuotetaan etyyliasetaattiin ja pestään 5 %:sella NaHCO₃:lla ja sen jälkeen vedellä. Haihduttamisen jälkeen kuiviin tyhjöissä aine kiteytetään isopropyylieetteristä, jolloin saadaan dimetyyli-4-(2'-etoksi-3'-metoksi-bentsoyyliaamino)-isoftalaattia (9 g; sul.p. 113-115°C), joka liuotetaan 80 ml:aan dioksaania ja käsitellään 70 ml:lla 1N NaOH:ta huoneen lämpötilassa 4 tunnin ajan. Hapottamisen jälkeen laimennetulla HCl:llä, sakka kerätään tyhjöissä ja pestään vedellä neutraaliksi. Saanto on 7,4 g 4-(2'-etoksi-3'-metoksi-bentsoyyliaamino)-isoftaalihappoa (sul.p. 244-246°C), joka käsitellään 10 ml:lla etikkahappoanhydridiä palautuslämpötilassa 10 minuutin ajan. Jäähdyttämisen jälkeen laimennetaan 60 ml:lla isopropyylieetteriä ja suodatetaan. Saanto on 5 g 6-karboksi-2-(2'-etoksi-3'-metoksi-fenyyli)-4H-3,1-bentsoksatsin-4-onia (sul.p. 175-177°C), joka huoneen lämpötilassa saatetaan reagoimaan ensin 70 ml:n kanssa 32 %:sta ammoniumhydroksidia 4 tunnin ajan ja sen jälkeen 20 ml:na kanssa 2N NaOH:ta yli yön. Hapottamisen jälkeen 4 N HCl:llä sakka suodatetaan ja kiteytetään etanolista, jolloin saadaan 6-karboksi-2-(2'-etoksi-3'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliinia (3 g; sul.p. 228-229°C).

Vastaavalla tavalla saatiin seuraavia yhdisteitä:

6-karboksi-2-(2',3'-dimetoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinat-

soliini, sul.p. 269-271°C;

6-karboksi-2-(2'-isopropoksi-3'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 278-280°C;

6-karboksi-2-(2'-butoksi-3'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 211-212°C;

6-karboksi-2-[2'-(2-etoksi-etoksi)-3'-metoksi-fenyyli]-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 206-207°C.

Esimerkki 12

Menettelemällä vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 11 ja lähtemällä sopivista 2-alkoksi-3-etoksi-bentsoyylidiklorideista valmistettiin seuraavia yhdisteitä:

6-karboksi-2-(2'-metoksi-3'-etoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 272-273°C;

6-karboksi-2-(2',3'-dietoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 233-234°C.

Esimerkki 13

Menettelemällä vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 11 ja lähtemällä sopivista 2-alkoksi-5-metoksi-bentsoyylidiklorideista valmistettiin seuraavia yhdisteitä:

6-karboksi-2-(2'-etoksi-5'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 269-271°C;

6-karboksi-2-(2'-isopropoksi-5'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 280-282°C;

6-karboksi-2-(2'-butoksi-5'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 244-245°C.

Esimerkki 14

4-amino-isoftaalihappoa (17 g) keitetään palautusjäähdyttäen 800 ml:ssa metanolia ja 39 ml:ssa BF_3 -eteraattia 18 tunnin ajan. Väkevöittämisen jälkeen tyhjössä laimennetaan vedellä ja suodatetaan. Sakka jaetaan 250 ml:aan etyyliasettaattia ja 250 ml:aan 5 %:sta NaHCO_3 :a. Vesifaasi erotetaan ja hapotetaan ja sakka suodatetaan ja pestään vedellä neutraaliksi. Saadaan 12 g 2-amino-5-karbometoksibentsoehappoa, joka sitten saatetaan reagoimaan 60 ml:an kanssa etyyli-kloorikarbonaattia 80 ml:ssa dioksaania palautusjäähdyttäen 20 tuntia. Lisätään 48 ml asetyylikloridia ja keitetään palautusjäähdyttäen 72 tuntia. Saatu suspensio väkevöidään tyhjössä, laimennetaan etyylietterillä ja suodatetaan. Saadaan 10 g 5-karbometoksi-isatoanhydridiä (sul.p. $275 - 278^\circ\text{C}$), joka käsitellään 25 ml:lla 32 %:sta ammoniumhydroksidia 25 ml:ssa dimetyyliformamidia huoneen lämpötilassa 30 minuutin ajan. Laimennetaan vedellä, minkä jälkeen sakka suodatetaan pois ja pestään neutraaliksi. Saadaan 2-amino-5-karbometoksibentsamidia (8,1 g), joka liuotetaan 80 ml:aan dioksaania ja 10 ml:aan pyridiiniä huoneen lämpötilassa ja saatetaan reagoimaan 14 g:n kanssa 2-etoksi-3-metyyli-bentsoylikloridia huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Laimentamisen jälkeen vedellä sakka suodatetaan ja pestään neutraaliksi. Kiteytetään etanolista, jolloin saadaan 9,4 g 2-(2'-etoksi-3'-metyyli-bentsoyylIAMINO)-5-karbometoksibentsamidia, joka käsitellään 45 ml:lla 2 N natriumhydroksidia 45 ml:ssa dioksaania huoneen lämpötilassa 8 tunnin ajan. Laimennetaan vedellä ja hapotetaan, minkä jälkeen sakka suodatetaan ja pestään kuumalla etanolilla, jolloin saadaan 7,4 g 6-karboksi-2-(2'-etoksi-3'-metyyli-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsooliinia, sul.p. $240-241^\circ\text{C}$.

Vastaavalla tavalla saatiin seuraava yhdiste:

6-karboksi-2-(2'-metoksi-3'-metyyli-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. $252-253^\circ\text{C}$.

Esimerkki 15

Menettelemällä vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 11 ja lähtemällä sopivista 2,5-dialkoksi-bentsoyylidiklorideista, valmistettiin seuraavia yhdisteitä:

- 6-karboksi-2-(2',5'-dietoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 291-292°C;
- 6-karboksi-2-(2'-metoksi-5'-etoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 274-275°C;
- 6-karboksi-2-(2'-metoksi-5'-isopropoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 279-280°C;
- 6-karboksi-2-(2'-etoksi-5'-isopropoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 225-227°C;
- 6-karboksi-2-(2',5'-di-isopropoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 216-217°C;
- 6-karboksi-2-(2'-metoksi-5'-propoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 275-277°C;
- 6-karboksi-2-(2'-etoksi-5'-propoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 258-260°C;
- 6-karboksi-2-(2'-metoksi-5'-allyylioksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 251-253°C;
- 6-karboksi-2-(2'-etoksi-5'-allyylioksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 244-245°C;
- 6-karboksi-2-[2'-metoksi-5'-(2-etoksietoksi)-fenyyli]-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 239-240°C.

Esimerkki 16

Menettelemällä vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 11 ja lähtemällä sopivista 2-etoksi-5-alkyyli-bentsoyylidiklorideista valmistettiin seuraavia yhdisteitä:

- 6-karboksi-2-(2'-etoksi-5'-etyyli-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 272-274°C;
- 6-karboksi-2-(2'-etoksi-5'-propyyli-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 280-282°C;
- 6-karboksi-2-(2'-etoksi-5'-butyyli-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 249-251°C.

Esimerkki 17

Menettelemällä samalla tavalla kuin esimerkissä 11 ja lähtemällä 2-etoksi-3-metyyli-5-etyyli-bentsoyylidikloridista valmistettiin seuraava yhdiste:

- 6-karboksi-2-(2'-etoksi-3'-metyyli-5'-etyyli-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 243-245°C.

Esimerkki 18

2-amino-5-karbometoksi-bentsamidia (4 g), joka on valmistettu kuten esimerkissä 14 on selitetty, saatetaan reagoimaan 4,5 g:n kanssa 2-etoksi-3-metoksi-bentsaldehydiä käyttämällä mukana 0,2 ml piperidiiniä 150 ml:ssa ksyleeniä ja keitetään palautusjäähdyttään 4 tunnin ajan. Jäähdyttämisen jälkeen sakka suodatetaan ja pestään bentseenillä. Saanto on 3,9 g 6-karbometoksi-2-(2'-etoksi-3'-metoksifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-4-okso-kinatsoliinia, joka liuotetaan 250 ml:aan asetonia ja hapetetaan 0-5°C:ssa 3 tunnin ajan lisäämällä vähitellen 2,3 g hienoksi jauhattua kaliumpermanganaattia. Lisätään ylimäärin natriumbisulfiittia ja tunnin kuluttua epäorgaaninen sakka suodatetaan pois ja asetoniliuos haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan jäännös, joka kiteytetään etanolista. Saanto on 2,6 g 6-karbometoksi-2-(2'-etoksi-3'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliinia, sul.p. 165-167°C, joka käsitellään 12 ml:lla 1N NaOH:ta 25 ml:ssa dioksaania huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Laimennetaan vedellä ja hapotetaan, jolloin saadaan 6-karboksi-2-(2'-etoksi-3'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliinia (2,1g; sul.p. 228-229°C).

Vastaavalla tavalla valmistettin seuraavia yhdisteitä:

6-karboksi-2-(2',3'-dimetoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 269-271°C;

6-karboksi-2-(2',3'-dietoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 233-234°C;

6-karboksi-2-(2'-etoksi-3'-metyyli-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 240-241°C;

6-karboksi-2-(2'-etoksi-5'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 269-271°C;

6-karboksi-2-(2'-etoksi-5'-etyyli-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 272-274°C.

Esimerkki 19

6-karboksi-2-(2'-etoksi-3'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliinia (5,8 g), joka on saatu kuten esimerkissä 11 on selitetty, käsitellään ylimäärällä (2 moolia/mooli) tionyylikloridia dioksaanissa palautuslämpötilassa 4 tunnin ajan. Jäähdytetään ja väkevöidään kuiviin tyhjössä, minkä jälkeen jäännös saatetaan reagoimaan ylimäärän kanssa absoluuttista etanolia 50°C:ssa 2 tunnin ajan. Jäähdytetään, minkä jälkeen sakka suodatetaan ja pestään etanolilla ja vedellä. Saanto on 5,1 g 6-karboksi-2-(2'-etoksi-3'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliinia, sul.p. 168-169°C.

Esimerkki 20

6-karboksi-2-(2'-etoksi-5'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliinia (2 g), joka on saatu kuten esimerkissä 13 on selitetty, suspensoidaan 30 ml:aan dioksaania ja keitetään palautusjäähdyttämällä 0,6 ml:n kanssa tionyylikloridia 6 tunnin ajan. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseosta käsitellään huoneen lämpötilassa samalla voimakkaasti hämmentäen ja ulkopuolisesti jäähdyttäen kuivan ammoniakkikaasun hitaalla virralla kahden tunnin ajan. Sakka suodatetaan ja pestään vedellä neutraaliksi. Saanto on 1,75 g 6-karboksamido-2-(2'-etoksi-5'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliinia (sul.p. 230-232°C), joka käsitellään 2,95 g:lla p-tolueenisulfonyyli-kloridia ja 3 ml:lla pyridiiniä 20 ml:ssa dimetyyliformamidia 90°C:ssa 3 tunnin ajan. Jäähdytetään ja laimennetaan vedellä, suodatetaan ja pestään neutraaliksi. Pesemisen jälkeen isopropyylieetterillä saanto on 1,1 g 6-syano-2-(2'-etoksi-5'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliinia (sul.p. 246-247°C), joka käsitellään 0,45 g:lla natriumatsidia ja 0,37 g:lla ammoniumkloridia 20 ml:ssa dimetyyliformamidia 100°C:ssa 18 tuntia. Jäähdyttämisen ja laimentamisen jälkeen vedellä hapotetaan pH-arvoon 4 kloorivetyhapolla, sakka suodatetaan ja pestään vedellä ja sen jälkeen kuumalla metanolilla. Saanto on 1 g 6-(5-tetratsolyyli)-2-(2'-etoksi-5'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliinia, sul.p. 270-275°C (haj.).

Esimerkki 21

6-karboksi-2-(2'-etoksi-3'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliinia (3,6 g) käsitellään kuumalla vesiliuoksella, jossa on 800 mg natriumbikarbonaattia. Liuos jäähdytetään ja kirkastetaan suodattamalla, minkä jälkeen se haihdutetaan pieneen tilavuuteen ja laimennetaan 4 tilavuusosalla asetonia. Sakka suodatetaan ja pestään asetonilla. Saanto on 3,4 g 6-karboksi-2-(2'-etoksi-3'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliinin natriumsuolaa, sul.p. > 320°C.

Vastaavalla tavalla saatiin seuraavien yhdisteiden natriumsuoloja:

6-karboksi-2-(2'-etoksi-5'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. > 320°C;

6-karboksi-2-(2'-metoksi-5'-allyylioksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. > 310°C.

Esimerkki 22

6-kloorikarbonyyli-2-(2'-etoksi-3'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliinia (6,1 g), joka on saatu kuten esimerkissä 19 on

selitetty, suspensoidaan 60 ml:aan dioksaania ja käsitellään 4,2 ml:lla 2-(N,N-dietyyliamino)-etanolia ja 1 ml:lla trietyyliamiinia huoneen lämpötilassa 18 tuntia. Laimentamisen jälkeen vedellä ja alkaloimisen jälkeen K_2CO_3 :lla sakka suodatetaan ja pestään neutraaliksi ja kiteytetään sitten etanolista. Saanto on 5,5 g 6-karboksi-2-(2'-etoksi-3'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliinin 2-(N,N-dietyyliamino)-etyyliesteriä, sul.p. 93-94°C.

Esimerkki 23

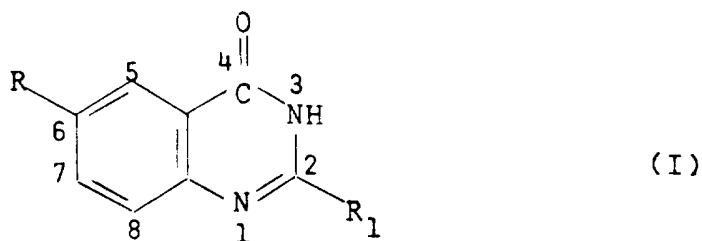
Menettelemällä samalla tavalla kuin esimerkissä 22 ja käyttämällä reagenssina joko 2-(N,N-dimetyyliamono)-etanolia tai 2-(1-pyrrolidinyyli)-etanolia saatiin seuraavia estereitä:

6-[2-(N,N-dimetyyliamino)-etoksi-karbonyyli]-2-(2'-etoksi-3'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 137-138°C;

6-[2-(1-pyrrolidinyyli)-etoksi-karbonyyli]-2-(2'-etoksi-3'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliini, sul.p. 144-146°C.

PATENTTIVAATIMUKSET:

1. Analogiamenetelmä terapeuttisesti vaikuttavien 3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliinijohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava (I) on

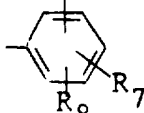


jossa

R on a) $-\text{COOR}'$, jossa R' on vety tai $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyyli, joka mahdolli-

sesti on substituoitu ryhmällä $-\text{N} \begin{matrix} \text{R}_4 \\ \text{R}_5 \end{matrix}$, jossa R_4 ja R_5 ovat, toistaan riippumatta, vety tai $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyyli tai R_4 ja R_5 yhdessä typpiätomien kanssa ovat N-pyrrolidinyyli; tai

b) radikaali $-\text{C} \begin{matrix} \text{N} - \text{N} \\ \text{NH} - \text{N} \end{matrix}$, jossa R_6 on

R_1 on a') , jossa ryhmät R_6 , R_7 ja R_8 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat a") vety; halogeeni; b")

$-(\text{SO}_2)_m - \text{N} \begin{matrix} \text{R}'_4 \\ \text{R}'_5 \end{matrix}$, jossa m on nolla tai 1 ja R'_4 ja R'_5 ovat, toistaan riippumatta, vety tai $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyyli; tai c") $-(\text{O})_m - \text{R}_9$,

jossa m tarkoittaa samaa kuin edellä ja R_9 on $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyyli tai $\text{C}_3\text{-C}_4$ -alkenyli, jotka molemmat mahdollisesti ovat substituoitua $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoksilla; tai

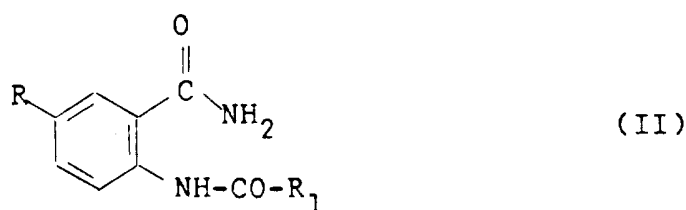
b') pyratsinyyli; tai

c') pyridyyli, joka mahdollisesti on substituoitu $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoksilla; tai

d') $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyyli,

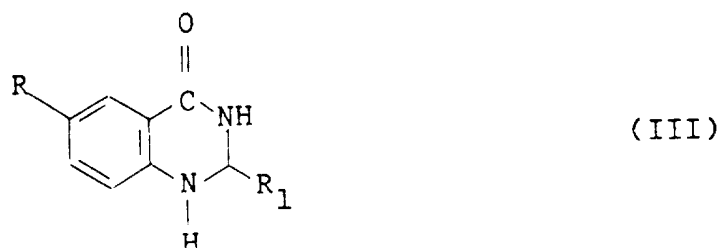
sekä niiden suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) syklisoidaan yhdiste, jonka kaava (II) on



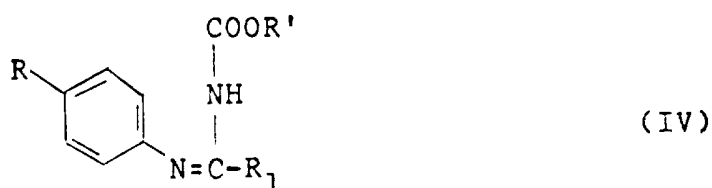
jossa R ja R_1 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

b) hapetetaan yhdiste, jonka kaava (III) on



jossa R ja R_1 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

c) syklisoidaan yhdiste, jonka kaava (IV) on



jossa R' on alkyyliryhmä ja R ja R_1 tarkoittavat samaa kuin edellä.

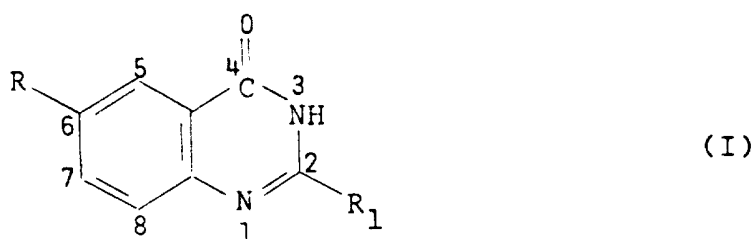
ja haluttaessa muutetaan näin saatu, kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R on esteröimätön karboksi, toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R on esteröity karboksi, ja/tai haluttaessa muutetaan näin saatu, kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R on esteröity karboksi, toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R on esteröimätön karboksi, ja/tai haluttaessa muutetaan näin saatu, kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R on esteröimätön karboksi, sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan 6-karboksi-2-(2'-etoksi-3'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinatsoliinia.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan 6-[2-(N,N-dietyyliamino)-etoksi-
karbonyyli]-2-(2'-etoksi-3'-metoksi-fenyyli)-3,4-dihydro-4-okso-kinat-
soliinia.

PATENTKRAV:

Analogiförfarande för framställning av terapeutiskt verksamma
3,4-dihydroxi-4-oxo-kinazolinderivat med formeln (I)



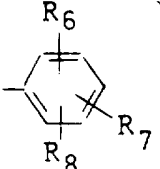
i vilken

R är a) $-COOR'$, i vilken R' är väte eller C_1-C_6 -alkyl, eventuellt

substituerad med en grupp $-N \begin{matrix} R_4 \\ R_5 \end{matrix}$, i vilken R_4 och R_5 är, obe-

roende av varandra, väte eller C_1-C_6 -alkyl eller R_4 och R_5 till-
sammans med kväveatomen är N-pyrrolidinyll; eller

b) radikalerna $-C \begin{matrix} N & N \\ \backslash & / \\ & NH-N \end{matrix}$,

R_1 är a') , i vilken grupperna R_6 , R_7 och R_8 , vilka kan

vara lika eller olika, är a'') väte, halogen; b'') $-(SO_2)_m-N \begin{matrix} R'_4 \\ R'_5 \end{matrix}$,

i vilken m är noll eller 1, och R'_4 och R'_5 är, oberoende av var-
andra, väte eller C_1-C_4 -alkyl; eller c'') $-(O)_m-R_9$, i vilken m

betecknar detsamma som ovan och R_9 är C_1-C_6 -alkyl eller C_3-C_4 -
-alkenyl, båda eventuellt substituerad med C_1-C_4 -alkoxi; eller

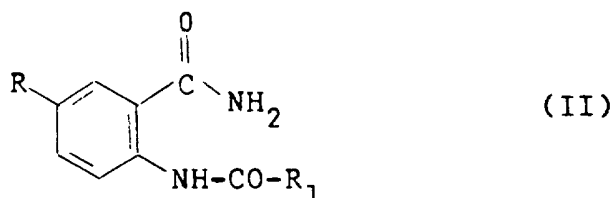
b') pyrazinyl; eller

c') pyridyl, eventuellt substituerad med C_1-C_4 -alkoxi; eller

d') C_1-C_6 -alkyl,

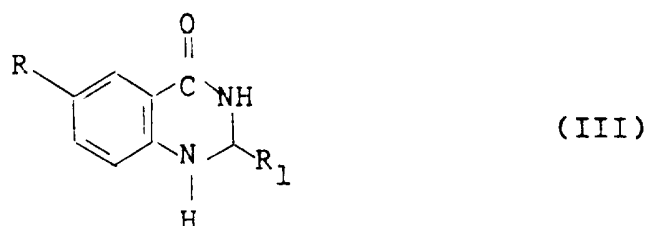
samt salter därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

a) cykliserar en förening med formeln (II)



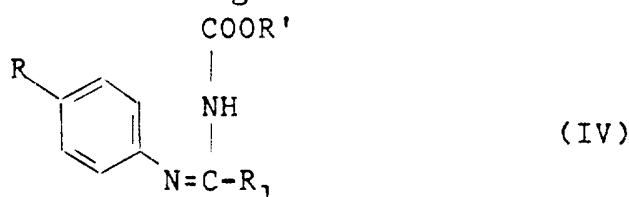
i vilken R och R_1 betecknar detsamma som ovan, eller

b) oxiderar en förening med formeln (III)



i vilken R och R_1 betecknar detsamma som ovan, eller

c) cykliserar en förening med formeln (IV)



i vilken R' är en alkylgrupp och R och R_1 betecknar detsamma som ovan,

och, om så önskas, överför en så erhållen förening med formeln (I), i vilken R är oförestrad karboxi, till en annan förening med formeln (I), i vilken R är förestrad karboxi, och/eller, om så önskas, överför en så erhållen förening med formeln (I), i vilken R är förestrad karboxi, till en annan förening med formeln (I), i vilken R är oförestrad karboxi, och/eller, om så önskas, överför en så erhållen förening med formeln (I), i vilken R är oförestrad karboxi, till ett farmaceutiskt acceptabelt salt därav.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att man framställer 6-karboxi-2-(2'-etoxi-3'-metoxi-
-fenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-kinazolin.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att man framställer 6-[2-(N,N-dietylamino)-etoxikar-
bonyl]-2-(2'-etoxi-3'-metoxi-fenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-kinazolin.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer