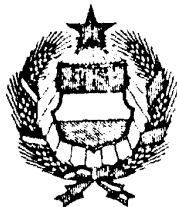


# SZABADALMI LEÍRÁS

(19) HU

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

(11)

**196 798**

B  
Nemzetközi  
osztályjelzet:  
(51) NSZO,

C 07 D 471/04

C 07 D 239/96

A 61 K 31/395

A bejelentés napja: (22) 1987. VIII. 19. (21) 3731/87

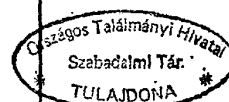
A bejelentés elsőbbsége: (33) US

(32) 1986. VIII. 21.

(31) /PCT/US86/01718/

A közzététel napja: (41) (42) 1988. IV. 28.

Megjelent: (45) 1989. 07. 10.



Feltaláló(k): (72)

Lowe III John Adams Stonington, Connecticut, US

Szabadalmaz: (73)

Pfizer Inc., New York, US

(54)

Eljárás kinazolin-dionok, piridopirimidin-dionok előállítására

## (57)KIVONAT

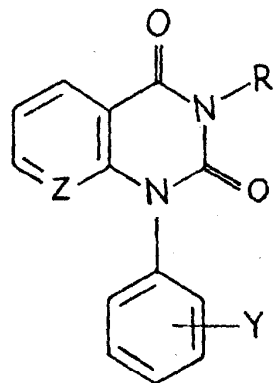
A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol az (I) általános képletben

R<sub>1</sub> benzil-, halogén-benzil-, trifluor-metil-benzil-, cikloalkil-metil-, alkil- vagy norbornil-metil-csoport,

Y karboxicsoport, alkoxi-karbonil-csoport, benzil-oxi-karbonil-csoport, karboxamidocsoport, N-karbox-amido-csoport,

Z nitrogénatom vagy metincsoport, azzal a feltétellel, hogy amennyiben Z metincsoport, R<sub>1</sub> benzilcsoport, és amennyiben Z metincsoport, Y alkilcsoporttal szubsztituált tetrazolcsoport is lehet.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyület depresszió, gyulladás, mint például pikkelysömör vagy asztma kezelésére, illetve fájdalomcsillapításra alkalmazható gyógyszerészeti hatóanyag.



(I)

A találmány tárgya eljárás 3-helyzetben alkilcsoport vagy szubsztituált alkilcsoport szubsztituens tartalmazó 1-fenil-kinazolin-1H, 3H-2,4-dionok és 1-fenil-pirido-(2,3-d)-pirimidin-1H,3H-2,4-dionok előállítására. Ezek a vegyületek gyógyszerkészítmények hatóanyagaként alkalmazhatók.

A 3,912,736 számú és a 3,984,415 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban leírták a (III) általános képletű piridi-pirimideneket, ahol az általános képletben

A jelentése hidrogénatom, alkilcsoport vagy aralkil-csoport és

R' jelentése nitrocsoporth, halogénatom, trifluor-metilcsoport vagy más szubsztituens.

A 2334266 NSZK-beli szabadalmi leírásban hasonló anyagokat közöltek. Hasonló kinazolin vegyületeket írtak le a 3,794,643 és a 4,016,166 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban. A vegyületek depresszió elleni, fájdalomcsillapító és gyulladáscsökkentő hatással rendelkeznek.

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű kinazolin-1H,3H-2,4-dionok és pirido-(2,3-d)pirimidin-1H,3H-2,4-dionok vagy ezek gyógyszerészetiileg elfogadható sói előállítására, ahol az általános képletben

R<sub>1</sub> jelentése benzil-, halogén-benzil-, trifluormetil-benzil-, 5-6 szénatomos cikloalkil-metil-, 1-3 szénatomos alkil- vagy norbornil-metil-csoport,

Y jelentése karboxi csoport, (1-5 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, benzil-oxi-karbonilcsoport, karbox-amido-csoport, N-(1-4 szénatomos alkil)-karboxamidocsoport,

Z jelentése nitrogénatom vagy metincsoport, azzal a feltétellel, hogy amennyiben Z jelentése metincsoport,

R<sub>1</sub> jelentése benzilcsoport és amennyiben Z jelentése metincsoport, Y 1-3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált tetrazol-csoport is lehet.

Amennyiben Z jelentése nitrogénatom, az Y-csoport előnyösen az 1-fenil-csoport meta vagy para helyzetében áll. Amennyiben Z jelentése metincsoport, Y jelentése célszerűen meta helyzetű szubsztituens. Amennyiben R<sub>1</sub> jelentése szubsztituált benzilcsoport, a szubsztituens előnyösen a meta és/vagy para helyzetben található.

A találmány szerinti eljárással előállított különösen jelentős vegyületek, amelyekben R<sub>1</sub> jelentése benzilcsoport, Z jelentése nitrogénatom, vagy metincsoport és Y jelentése N-metil-karboxamido-csoport vagy metoxi-karbonilcsoport.

A találmány szerint előállított (I) általános képletű vegyületek alkalmasak depresszió, gyulladás, mint például pikkelysömör vagy asztma ellenes vagy fájdalomcsillapító hatású gyógyszerkészítmények hatóanyagaként használhatók.

A találmány szerint úgy járunk el, hogy a (II) általános képletű vegyületet, ahol Z jelentése a fent megadott, Y jelentése a fent megadott, azonban karboxicsoporttól eltérő és X jelentése 1-6 szénatomos alkoxicsoporth, (IV) általános képletű izocianáttal ciklizálunk, ahol R<sub>1</sub> jelentése a fent megadott, és kívánt esetben egy kapott terméket, ahol Y alkoxi-karbonilcsoport i) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben Y jelentése karboxilcsoport, hidrolizálunk, vagy ii) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol Y benziloxi-karbonilcsoport, benzil-

alkohollal reagáltatunk, vagy

iii) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol Y karboxiamido- vagy N-alkil-karboxamidocsoport, ammóniával, illetve N-alkil-amminnal reagáltatunk.

A ciklizálási reakciót megfelelően szerves oldószerben, mint például dimetilformamidban, diglimben, tetrahydrofuránban vagy alkoholban, savkatalizátor, mint például sósav jelenlétében hajtjuk végre. A reakció hőmérséklete nem döntő befolyású és a reakciót szobahőmérsékleten vagy magasabb, például körülbelül 200 °C-ig terjedő hőmérsékleten hajtjuk végre. A reakciót előnyösen az alkalmazott oldószer visszafolytatás melletti forrás hőmérsékletén végezzük.

Az (I) általános képletű karbonsavakat, amelyekben Y jelentése karboxilcsoport a találmány szerinti eljárásban a megfelelő vegyületekből, amelyekben Y jelentése karbalkoxi-csoport, hidrolizissal, mint például etanolos bázis segítségével állítjuk elő. Az alkalmazott bázis lehet például kálium-hidroxid.

Az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R<sub>1</sub> jelentése karboxilcsoporttal szubsztituált benzilcsoport, a találmány szerinti eljárással a megfelelő (I) általános képletű vegyületekből, amelyekben R<sub>1</sub> jelentése védőcsoporttal ellátott csoport, mint például karbalkoxi-csoporttal ellátott csoport, ahol az alkoxi-csoport 1-6 szénatomot tartalmazhat, alkalmas, fent leírt hidrolizissal állíthatjuk elő.

Az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben Y jelentése karbobenziloxi-csoport az (I) általános képletű vegyület, ahol az általános képletben Y jelentése karbalkoxi-csoport benzilalkohollal katalizátor, mint például sav vagy bázis jelenlétében végzett átészterezéssel állíthatjuk elő.

Az (I) általános képletű amidokat, ahol az általános képletben Y jelentése karboxiamido-csoport vagy N-alkil-karboxiamido-csoport, a megfelelő (I) általános képletű karbonsav és ammónia vagy alkilamin, ahol az alkilcsoport 1-6 szénatomot tartalmaz, reakciójával állítjuk elő.

A (II) általános képletű vegyületeket 2-klór-nikotinsav és 3-amino-benzoészav inert atmoszférában, mint például nitrogéngáz atmoszférában végzett reakciójával állíthatjuk elő. A reakciót általában szerves oldószerben, mint például dimetil-formamidban, diglimben, tetrahydrofuránban vagy valamely alkoholban végezzük. Előnyösen fémtartalmú vegyület mint például rézpor vagy rézbromid, valamint szerves bázis, mint például alkálifém karbonát vagy alkálifém hidroxid, illetve szerves bázis mint például trialkil-amin, vagy piridin jelenlétében hajtjuk végre. A reakció hőmérséklete nem döntő befolyású, és azt szobahőmérsékleten vagy magasabb, egészen körülbelül 150 °C-ig terjedő hőmérsékleten végezzük. Előnyösen a reakciót az alkalmazott oldószer visszafolytatás melletti forrás hőmérsékletén hajtjuk végre.

A (III) általános képletű izocianátot, ahol az általános képletben R<sub>1</sub> jelentése az (I) általános képletre megadott, kivéve, hogy nem lehet karboxilcsoporttal szubsztituált benzilcsoport, difenil-foszforil-azid és az (V) általános képletű sav, ahol R<sub>1</sub> jelentése a (III) általános képletre fent megadott, gyenge bázis mint például tercier amin, például trietil-amin, jelenlétében végrehajtott reakciójával állítjuk elő.

Az izocianát előállítását előnyösen in situ végezzük és az izocianátot a ciklizálási reakció előtt nem izolál-

juk. Az in situ izocianát előállítás reakcióban és az azt követő (I) általános képletű vegyületre történő ciklizálási reakcióban alkalmazott oldószerek mindkét reakcióban inerteek legyenek. Alkalmas ilyen oldószerek a magasabb forráspontú szénhidrogének, mint például a xilol vagy a klórbenzol, amelyek forráspontja körülbelül 130–140 °C, és más szerves oldószerek, mint például a dimetilformamid és a diglim.

Az (I) általános képletű új vegyületek előállítására alkalmazható alternatív eljárás az idézett 3,984,415 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban és az 1,484,293 számú brit szabadalmi leírásban közölt eljárások.

A találmány szerinti vegyületeket önmagukban is alkalmazhatjuk, de általában az adagolás módjának megfelelő és a szokásos gyógyszerészeti gyakorlatban alkalmazott hordozóanyagokkal keverten adagoljuk. Például adagolhatók orális úton tablettá formált alakban, amely laktóz vagy keményítő hordozóanyagokat tartalmazhat, vagy kapszula formált alakban, amely a hatóanyagot önmagában vagy hordozóanyaggal keverve tartalmazza, vagy elixír, illetve szuszpenzió formált alakban, amelyek ízesítő vagy színező adalékanyagokat tartalmazhatnak. Adagolhatók parenterális, például intramuszkuláris, intravénás vagy szubkután injekció formában. Parenterális adagolás esetében az aktív hatóanyag steril vizes oldat formájú kell legyen, amely más oldott anyagot is tartalmazhat. Az egyéb oldott anyag lehet például az izotóniás jelleg biztosításához szükséges só vagy glükóz. Az (I) általános képletű anyagot általában gyógyszerészetileg elfogadható folyadékokban, például vízben oldják, amely puffereket, tartósítósanyagokat, izotóniás jellegű tartósítósanyagokat, mint például só, vagy más szakirodalomban ismert anyagokat tartalmazhat. Az újraoldott oldatot intravénás adagolásra alkalmas oldathoz adhatjuk és lassú infúzióval adagolhatjuk.

Gyógyszerkészítményeket úgy állítunk elő, hogy az (I) általános képletű vegyület depresszió ellenes, gyulladásellenes, asztma ellen vagy fájdalomcsillapításban hatásos mennyiségét gyógyszerészetileg elfogadható hígító és/vagy adalékanyagokkal gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk.

Az (I) általános képletű hatóanyagot a depresszióval, gyulladással vagy asztmával kezelt betegnek, illetve a fájdalomcsillapítást igénylő betegnek orális vagy parenterális úton körülbelül 0,1–30 mg/kg/nap dózisban, előnyösen 0,5–20 mg/kg/nap dózisban adagoljuk. A beteg súlyától, a betegség súlyosságától, valamint az adagolás módjától függően a dózisban változás is lehet, amely a szakember számára nyilvánvaló.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek depresszió ellenes hatását szokásos farmakológiai tesztvizsgálatokkal, például R.D.J.Porsolt, Arch.Int. Pharmacodyn, 227, 327 (1977) közleményében leírt köcségbeesési paradigma vizsgálattal határozták meg. Az eljárás szerint a vizsgálatnak alávetett vegyületet egereknek (hím, CD/Charles River, 20–25 g) adagolták, amelyeket az adagolás után 1 órával egy 25 cm magas és 10 cm átmérőjű plexiüvegből készült hengerbe helyezték, amely 6 cm magasságig 25 °C-os vizet tartalmazott. Az egereket 6 percig a hengerben hagyták és az első két perc eltelte után megfigyelték a mozgás időtartamát.

A gyulladáscsökkentő aktivitást J.M.Young és munkatársai, Prostaglandins, 30, 545 (1985) közleményében

leírt vérlemezaktivitási faktor (PAF) halálozási arány vizsgálattal határoztuk meg. Az eljárás szerint egereknek 0,1 ml/10 g testsúly mennyiségű vizsgált vegyületet adagolunk orális úton. A beadagolás után 35–40 perccel melegítő lámpa alá helyezzük az egeret, hogy a farokvégi vénát kitágítsuk és a 0,1 ml/10 g testsúly PAF injekciót intavénásan beadjuk. Az injekció beadása után a halál általában körülbelül 30 perc, ritkán 60 perc múlva bekövetkezik.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákon részletesen bemutatjuk.

#### 1. példa

#### 15 A. Metil-2[N-(3-Metoxi-karbonil-fenil)-amino]-nikotinát

Visszafolyatós hűtővel, nitrogéngáz bevezetővel ellátott 500 ml-es gömblobbikba 15,7 g (0,10 mól) 2-klór-nikotinsavat, 19,9 g (0,145 mól) 3-amino-benzoesavat, 34,5 g (0,25 mól) kálium-karbonátot, 30 mg rézport és 40 ml dimetilformamidot mérünk. Az elegyet visszafolyatós mellett forraljuk és eközben 10 perc alatt 150 mg metanollal mosott réz(I)bromidot adunk hozzá. A reakcióelegy sötét színűvé válik és részben megszilárdul. Az elegyet további 4,5 óráig visszafolyatós mellett forraljuk. Ezután lehűtjük, 1 liter 1n sósavat adunk hozzá és a pH értéket 3,5-re állítjuk be. Az elegyet leszűrjük és a rézport valamint a sötét kátrányos szennyezést eltávolítjuk. A szűrt pH értéket 2,5-re állítjuk, majd nátriumkloriddal titráljuk. Ezután 3 óráig keverjük, majd a kivált csapadékot leszűrjük és minimális mennyiségű vízzel mosuk, végül megszáritjuk.

A kapott szilárd anyagot 500 ml száraz metanolban oldjuk, az oldatot sósavgázzal telítjük, majd 2,5 napig visszafolyatós mellett forraljuk. A reakcióelegyből ezután a kivált nátriumkloridot leszűrjük, majd a szűrletet bepároljuk. A maradékot felesleg vizes telített nátriumhidrogénkarbonát oldattal eldolgozzuk, keverjük, majd a vizes fázist a képződő gumiszerű anyagról dekantáljuk. A kivált anyagot szilikagélén 5% etilacetát tartalmú diklórmétán eluens alkalmazásával kromatográfiásan tisztítjuk. Világos sárga olajos anyagot kapunk, amely állás közben kristályosodik. O.p.: 105–106 °C.

#### B. 1-(3-Metoxi-karbonil-fenil)-3-benzil-pirido-(2,3-d)pirimidin-1H,3H-2,4-dion

Visszafolyatós hűtővel és nitrogéngáz bevezetővel ellátott 65 ml-es gömblobbikba 2,22 g (7,76 mól) metil-2-[(3-karbometoxi-fenil)-amino]-nikotinátot, 3 ml száraz xilolt, 0,96 ml (7,76 mmól) benzil-izocianátot és 3 mg kámforszulfonsavat mérünk.

A reakcióelegyet 6 napig visszafolyatós mellett forraljuk, majd lehűtjük és bepároljuk. A maradékot szilikagélén kromatográfiásan tisztítjuk. Először 3% etilacetát tartalmú diklórmétán eluenssel a nem reagált diésztert majd 10% etilacetát tartalmú diklórmétán eluenssel a terméket eluáljuk. A terméket éterrel eldolgozzuk és szilárd anyagot kapunk, o.p.: 157–160 °C, 938 mg (31,2% termelés).

#### 2. példa

#### L-(3-Benziloxi-karbonil-fenil)-3-benzil-pirido-(2,3-d)pirimidin-1H,3H-2,4-dion

Visszacsepegtető hűtővel és nitrogéngáz bevezetővel ellátott 35 ml-es gömblobbikba 0,30 (0,77 mmól)

1-(3-metoxi-karbonil-fenil)-3-benzil-pirido/2,3-d/pirimidin-1H,3H-2,4-diont, 8 ml benzilalkoholt és 10 mg kámforszulfonsavat mérünk. A reakcióelegyet 48 óráig visszafolyatás mellett forraljuk, majd lehűtjük és szilikagélén éter/hexán eluents alkalmazva kromatografáljuk. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, majd éterrel oldolgozzuk és 32 mg (9,0% termelés) fehér kristályos terméket kapunk. O.p.: 160–162 °C.

## 3. példa

1-(3-Karboxi-fenil)-3-benzil-pirido/2,3-d/pirimidin-1H,3H-2,4-dion

Visszafolyató hűtővel, nitrogéngáz bevezetővel ellátott 35 ml-es gömblombikba bemérünk 100 mg (0,26 mmól) 1-(3-karbometoxi-fenil)-3-benzil-pirido/2,3-d/pirimidin-1H,3H-2,4-diont, 15 ml (0,26 mmól) nátriumkloridot, 9 mg (0,52 mmól) vizet és 1,5 ml dimetilszulfoxidot. A reakcióelegyet 3 napig visszafolyatás mellett forraljuk, majd lehűtjük és vízzel hígítjuk. Az elegyet etilacetáttal extraháljuk, a szerves fázist magnézium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük és bepároljuk. A kapott olajos maradékot szilikagélén, diklórmétán/metanol eluens alkalmazásával kromatografáljuk. A terméket tartalmazó frakciókat bepároljuk és a kapott szilárd anyagot pentán/etiléter eleggyel oldolgozzuk. Megtört fehér terméket kapunk, o.p.: 248–250 °C, 4 mg.

Hasonló módon állítjuk elő az 1-(3-metoxikarbonil-fenil)-3-etil-pirido/2,3-d/pirimidin-1H,3H-2,4-diont, op. 135–136 °C.

## 4. példa

1-(3-Etoxi-karbonil-fenil)-3-benzil-pirido/2,3-d/pirimidin-1H,3H-2,4-dion

Visszafolyató hűtővel, nitrogéngáz bevezetővel ellátott 35 ml-es gömblombikba bemérünk 600 mg (1,91 mmól) etil-2-(3-/karbo-etoxi/-fenil-amino)-nikotinátot (amelyet az 1. A példa eljárása szerint állítunk elő metanol helyett etanolt alkalmazva), 1 ml száraz dimetilformamidot, 0,25 g (1,91 mmól) benzil-izocianátot és 10 mg kámforszulfonsavat. A reakcióelegyet 24 óráig visszafolyatás mellett forraljuk, lehűtjük és etilacetáttal elegyítjük. Ezután vízzel mossuk, magnéziumszulfáton megszáritjuk és bepároljuk. Az olajos maradékot szilikagélén etilacetát/diklórmétán eluens alkalmazásával kromatografáljuk. Fehér, kristályos, szilárd anyagot kapunk, o.p.: 171–174 °C, 70 mg.

## 5. példa

1-(3-Izopropoxi-karbonil-fenil)-3-benzil-pirido/2,3-d/pirimidin-1H,3H-2,4-dion

Visszafolyató hűtővel, nitrogéngáz bevezetővel ellátott 35 ml-es gömblombikba bemérünk 690 mg (2,02 mmól) etil-2-(3-/karbo-izopropil/-fenil-amino)-nikotinátot, (amelyet az 1. A példa eljárása szerint állítunk elő a metanol helyett izopropanolt alkalmazva), 1 ml száraz dimetilformamidot, 0,27 g (2,02 mmól) benzil-izocianátot és 10 mg kámforszulfonsavat. A reakcióelegyet 24 óráig visszafolyatás mellett forraljuk, majd lehűtjük és etilacetáttal elegyítjük. Az elegyet vízzel mossuk, magnéziumszulfáton megszáritjuk, és bepároljuk. Az olajos maradékot szilikagélén, etilacetát/diklórmétán eluens alkalmazásával kromatografáljuk és kristályos fehér szilárd terméket kapunk. O.p.: 205–207 °C, 79 mg.

## 6. példa

1-(3-Metoxi-karbonil-fenil)-3-(4-fluor-benzil)-pirido/2,3-d/pirimidin-1H,3H-2,4-dion

Visszafolyató hűtővel, nitrogéngáz bevezetővel ellátott 35 ml-es gömblombikba 1,0 g (3,496 mmól) metil-2-(3-karbometoxi-fenil-amino)-nikotinátot, 0,54 g (3,496 mmól) 4-fluor-fenil-ecetsavat, 4 ml száraz xilolt, 0,83 ml (3,846 mmól) difenil-foszfóril-azidot és 0,54 ml (3,486 mmól) trietilamint. A reakcióelegyet 70 °C-ra melegítjük, miközben gáz fejlődik. A gázfejlődés befejeződése után 5 mg kámforszulfonsavat adunk az elegyhez és 2,5 napig visszafolyatás mellett forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük és szilikagélén, etilacetát/diklórmétán eluens alkalmazásával kromatografáljuk. 70 mg (4,9% termelés) fehér, szilárd anyagot kapunk, o.p.: 172–175 °C.

## 7. példa

1-(3-/Metoxikarbonil/-fenil)-3-(4-klór-benzil)-pirido/2,3-d/pirimidin-1H,3H-2,4-dion

Visszafolyató hűtővel nitrogéngáz bevezetővel ellátott 35 ml-es gömblombikba 1,0 g (3,496 mmól) metil-2-(3-karbometoxi-fenil-amino)-nikotinátot, 0,60 g (3,496 mmól) (4-fluor-fenil)-ecetsavat 4 ml száraz xilolt, 0,83 ml (3,864 mmól) difenil-foszfóril-azidot és 0,54 ml (3,486 mmól) trietilamint mérünk. A reakcióelegyet 70 °C-ra melegítjük, miközben gáz fejlődik. A gázfejlődés megszűnése után 5 mg kámforszulfonsavat adunk az elegyhez és 2,5 napig visszafolyatás mellett forraljuk. Ezután az elegyet lehűtjük és szilikagélén, etilacetát/diklórmétán eluens alkalmazásával kromatografáljuk. 32 mg (2,2% termelés) fehér, szilárd terméket kapunk, o.p.: 120–130 °C.

NMR(DMSO- $d_6$ ): 3,87 (3H, s),  
5,15 (2H, s),  
7,1-8,5 (11H, m).

## 8. példa

1-(3-/Metoxikarbonil/-fenil)-3-(ciklopentil-metil)-pirido/2,3-d/pirimidin-1H,3H-2,4-dion

Visszacsepegő hűtővel, nitrogéngáz bevezetővel ellátott, 35 ml-es gömblombikba 1,0 g (3,496 mmól) metil-2-(3-karbometoxi-fenil-amino)-nikotinátot, 0,44 g (3,496 mmól) ciklopentil-ecetsavat, 4 ml száraz xilolt, 0,83 ml (3,846 mmól) difenil-foszfóril-azidot és 0,54 ml (3,846 mmól) trietilamint mérünk. Az elegyet 70 °C-ra melegítjük miközben gázfejlődés indul meg. A gázfejlődés befejeződése után 5 ml kámforszulfonsavat adunk az elegyhez és 2,5 napig visszafolyatás mellett forraljuk. Az elegyet ezután lehűtjük és szilikagélén, etilacetát/diklórmétán eluens alkalmazásával kromatografáljuk. 67 mg (5,1% termelés) fehér szilárd anyagot kapunk, o.p.: 149–151 °C.

## 9. példa

1-(3-/Metoxikarbonil/-fenil)-3-(norbornil-metil)-pirido/2,3-d/pirimidin-1H,3H-2,4-dion

A címeli vegyületet (281 mg fehér szilárd anyag, o.p.: 157–150 °C) a 8. példa eljárása szerint állítjuk elő 1,0 g (3,496 mmól) metil-2-(3-karbometoxi-fenil-amino)-nikotinát, -0,51 g (3,496 mmól) norbornil-ecetsav, 4 ml száraz xilolt, 0,83 ml (3,846 mmól) difenil-foszfóril-azid és 0,54 ml (3,846 mmól) trietilamin alkalmazásával.

## 10. példa

Metil-2-(4-Metoxikarbonil-karbometoxi-fenil)-amino)-nikotinát

A. A címbeli vegyületet (4,8 g fehér, szilárd anyag, o.p.: 138–139 °C) az 1.A példa eljárása szerint állítjuk elő 7,85 g (0,05 mmól) 2-klór-nikotinsav, 9,95 g (0,0725 mól) 4-amino-benzoésav, 17,25 g (0,125 mól) káliumkarbonát, 30 mg rézpor és 30 ml dimetilformamid kiindulási anyag alkalmazásával.

1-(4-Metoxikarbonil-fenil)-3-benzil-pirido/2,3-d/-pirimidin-1H,3H-2,4-dion

B. A címbeli vegyületet (582 mg, fehér szilárd anyag, o.p.: 179–181 °C) az 1.B példa szerinti eljárással állítjuk elő 2,22 g (7,76 mmól) metil-2-(4-karbometoxi-fenil)-amino)-nikotinát, 3 ml száraz xilol, 0,96 ml (7,76 mmól) benzil-izocianát és 3 mg kámforszulfonsav kiindulási anyag alkalmazásával.

## 11. példa

1-(3-Karboxamido-fenil)-3-benzil-pirido/2,3-d/-pirimidin-1H,3H-2,4-dion

Nitrogéngáz bevezetővel, gumi záródugóval ellátott 25 ml-es gömblombikba 150 mg (0,402 mmól) 1-(3-karboxi-fenil)-3-benzil-pirido/2,3-d/-pirimidin-1H,3H-2,4-diont, 1,4 ml diklórmétán, 0,4 ml dimetilformamidot és 41 mg (0,402 mmól) N-metil-morfolint mérünk. A reakcióelegyet 5 °C-ra hűtjük és 55 mg (0,402 mmól) izobutil-klórhangyasav észtert adunk hozzá, azután 5 percig keverjük. A reakcióelegyen ezt követően 3 percig ammóniagázt buborékoltatunk keresztül, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és 2 óráig ezen a hőmérsékleten keverjük. A reakciót 2 n vizes nátriumhidroxid hozzáadással leállítjuk, majd az elegyet etilacetáttal extraháljuk. Az etilacetátos fázist 2 n vizes nátriumhidroxiddal, majd vízzel mossuk, magnéziumsulfáton megszáritjuk és bepároljuk. A maradékot éterrel eldolgozzuk és 105-mg fehér szilárd terméket kapunk (70%-os termelés), o.p.: 245–246 °C.

## 12. példa

1-(3-N-metil-karboxamido-fenil)-3-benzil-pirido/2,3-d/-pirimidin-1H,3H-2,4-dion

Nitrogéngáz bevezetővel és gumi záródugóval ellátott 25 ml-es gömblombikba 150 mg (0,402 mmól) 1-(3-karboxi-fenil)-3-benzil-pirido/2,3-d/-pirimidin-1H,3H-2,4-diont, 3,0 ml diklór-metánt, 0,7 ml dimetilformamidot és 41 mg (0,402 mmól) N-metil-morfolint mérünk. A reakcióelegyet 10 °C-ra hűtjük és 55 mg (0,402 mmól) izobutil-klórhangyasav észtert adunk hozzá. Az elegyet 5 percig keverjük, majd 2 percig dimetilamint buborékoltatunk át rajta. Ezután hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és 2 óráig ezen a hőmérsékleten keverjük. A reakciót 2 n vizes nátriumhidroxid oldat hozzáadással leállítjuk, majd az elegyet etilacetáttal extraháljuk. Az etilacetátos fázist 2n vizes nátriumhidroxid oldattal, majd vízzel mossuk, magnéziumsulfáton megszáritjuk és bepároljuk. A maradékot éterrel eldolgozzuk és 100 mg fehér szilárd terméket kapunk (64,5% termelés), o.p.: 252–253 °C.

## 13. példa

A. Metil-2-(3-Metoxikarbonil-fenil)-amino)-benzoát

5

Visszafolyató hűtővel, nitrogéngáz bevezetővel ellátott 500 ml-es gömblombikba 15,7 g (0,10 mól) 2-klór-benzoésavat, 23,5 g (0,17 mól) káliumkarbonátot, 50 mg rézport és 40 ml dimetilformamidot mérünk. A reakcióelegyet visszafolyás melletti forrás hőmérsékletre melegítjük, majd 3x50 mg részlet metanollal mosott réz(I)bromidot adunk hozzá. Az elegyet 3,5 óráig visszafolyatás mellett forraljuk, majd lehűtjük és 1 liter 1n sósavba öntjük. Az elegyet 10 percig keverjük, majd leszűrjük és a csapadékot vízzel, metanollal és éterrel mossuk. Ezután a szilárd anyagot megszáritjuk és szürke szilárd anyagot kapunk, o.p.: 277–279 °C, 19 g (73,9%). A savat 250 ml metanollal elegyítjük, az oldatot sósavgázzal telítjük, majd 40 óráig visszafolyatás mellett forraljuk. Az elegyet lehűtjük és bepároljuk. A maradékot szilikagélén, diklór-metán eluens alkalmazásával kromatografáljuk. 17,46 g (teljes termelés 61,3%) sárga olajat kapunk. NMR/d, CDCl<sub>3</sub> /: 3,97 (s, 3H), 6,7–8,0 (m, 8H). IR(cm<sup>-1</sup>, KBr): 1730 (C=O).

10

15

20

B. 1-(3-Metoxikarbonil-fenil)-3-benzil-kinazolin-1H,3H-2,4-dion

25

Visszafolyató hűtővel és nitrogén bevezetővel ellátott 250 ml-es gömblombikba bemérünk 17,46 g (61,26 mmól) metil-2-(3-karbometoxi-fenil)-amino)-benzoátot, 2,57 ml (61,26 mmól) benzil-izocianátot, 5 mg kámforszulfonsavat és 40 ml xilolt. A reakcióelegyet 3 napig visszafolyatás mellett forraljuk, majd lehűtjük és bepároljuk. A maradékot etilacetát/izopropiléter elegyből kristályosítjuk és két részben 8,80 g (37,2%) szilárd anyagot kapunk, o.p.: 150–151,5 °C.

30

35

## 14. példa

1-(3-Karboxi-fenil)-3-benzil-kinazolin-1H,3H-2,4-dion

Visszafolyató hűtővel és nitrogéngáz vezetővel ellátott 500 ml-es gömblombikba bemérünk 3,86 g (10 mmól) 1-(3-karbometoxi-fenil)-3-benzil-kinazolin-1H,3H-2,4-diont, 24,1 g (180 mmól) litiumjodidot, és 250 ml dimetilformamidot. A reakcióelegyet 36 óráig visszafolyatás mellett forraljuk, majd lehűtjük és 1 liter 1n sósavba öntjük. Az elegyet 20 percig keverjük, majd a csapadékot leszűrjük. A szilárd anyagot vízzel mossuk és megszáritjuk. 3,55 g (95,4%) terméket kapunk, o.p.: 260–262 °C.

40

45

## 15. példa

1-(3-N-metil-karboxamido-fenil)-3-benzil-kinazolin-1H,3H-2,4-dion

50

Gumidugóval és nitrogéngáz bevezetővel ellátott 100 ml-es háromnyakú gömblombikba bemérünk 0,5 g (1,34 mmól) 1-(3-karboxi-fenil)-3-benzil-kinazolin-1H,3H-2,4-diont, 0,15 ml (1,34 mmól) N-metil-morfolint, 10 ml diklór-metánt és 1,5 ml dimetilformamidot. A reakcióelegyet 10 °C-ra hűtjük és 0,17 ml (1,34 mmól) izobutil-kloroformiátot adunk hozzá. A reakcióelegyet 10 percig 10 °C-on keverjük, majd 10 percig metilamin gázt buborékoltatunk át rajta. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és 3 napig ezen a hőmérsékleten keverjük. Az elegyet diklór-metánnal hígítjuk, majd 1n sósavval és telített sóoldattal mossuk. A szerves oldatot megszáritjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélén diklór-metán/-

55

60

etilacetát eluens alkalmazásával kromatografáljuk. Izopropiléterrel való eldolgózás után 0,45 g (87,2%) fehér, kristályos terméket kapunk. o.p.: 250–250 °C.

16. példa

A. 3-(1-Metil-tetrazol-3-il)-anilin

Visszafolyató hűtővel és nitrogéngáz bevezetővel ellátott 125 ml-es gömblobbikba bemérünk 1,48 g (10 mmól) 3-nitro-benzonitrilt, 0,053 g (1 mmól) ammóniumkloridot, 0,715 g (11 mmól) nátriumazidot és 20 ml dimetilformamidot. A reakcióelegyet 3 óráig 100 °C-ra melegítjük, majd lehűtjük és bepároljuk. A maradékot vízzel elegyítjük, az elegyet 0 °C-ra hűtjük és pH értékét 6n sósavval 2 értékre állítjuk be. A kiváló csapadékot leszűrjük és 1,5 g sárga szilárd anyagot kapunk (78,5%), o.p.: 90–93 °C.

A tetrazolt az alábbi eljárás szerint metilezzük:

Visszafolyató hűtővel és nitrogéngáz bevezetővel ellátott 125 ml-es gömblobbikba bemérünk 1,4 g (73,2 mmól) 3-(tetrazol-3-il)-nitrobenzolt, 0,776 g (73,2 mmól) káliumkarbonátot, 0,455 ml (73,2 mmól) metiljodidot, és 30 ml acetont. A reakcióelegyet 18 óráig visszafolyatás mellett forraljuk, majd lehűtjük és bepároljuk. A maradékot víz (2 pH értékű) és diklórmétán között megosztjuk. A rétegeket elválasztjuk és a vízes fázist diklórmétánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátriumsulfáton megszáritjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélén, diklórmétán eluens alkalmazásával kromatografáljuk. 0,85 g (56,6%) sárga, szilárd terméket kapunk, o.p.: 99–101 °C.

A nitrocsoport redukcióját az alábbi eljárás szerint végezzük:

250 ml-es Parr hidrogénezőbe bemérünk 800 mg (3,9 mmól) 3-(1-metil-tetrazol-3-il)-nitrobenzolt, 200 mg platinaoxidot és 75 ml etanol. A reakcióelegyet 1 óráig 45 psi hidrogénnyomás alatt tartjuk, majd a katalizátort leszűrjük és az oldószert elpárologtatjuk. 635 mg (93,0%) fehér, szilárd terméket kapunk, o.p.: 93–95 °C.

B. Metil-2-(3-(1-metil-tetrazol-3-il)-fenil/-amino)-benzoát

Visszafolyató hűtővel és nitrogéngáz bevezetővel ellátott 125 ml-es gömblobbikba bemérünk 2,5 g (14,27 mmól) 3-(1-metil-tetrazol-3-il)-anilint, 2,23 g (14,27 mmól) 2-klór-benzoésavat, 4,9 g (35,6 mmól) káliumkarbonátot, 20 mg rézport és 20 ml dimetilformamidot. A reakcióelegyet visszafolyatás mellett forrás hőmérsékletre melegítjük és négy részletben 20 perc alatt 100 mg metanollal mosott réz(I)bromidot adunk hozzá. Ezután a reakcióelegyet 16 óráig visszafolyatás mellett forraljuk, majd lehűtjük és 200 ml jeges vízbe öntjük. Az elegyet leszűrjük, majd diklórmétánnal mossuk. Ezt a második szerves extraktumot bepároljuk és 800 mg (19,0%) szilárd anyagot kapunk, o.p.: 197–199 °C.

A szilárd anyagot 50 ml metanolban egy 125 ml-es visszafolyó hűtővel és nitrogéngáz bevezetővel ellátott gömblobbikban oldjuk. Az oldatot sósavgázzal telítjük, majd 2 napig visszafolyatás mellett forraljuk. A reakcióelegyet ezután bepároljuk és a maradékot szilikagélén, etilacetát eluens alkalmazásával kromatografáljuk. 500 mg (59,7%) sárga szilárd terméket kapunk, o.p.: 106–108 °C.

C. 1-(3-(1-metil-tetrazol-3-il)-fenil)-3-benzil-kinazolin-1H,3H-2,4-dion

Visszafolyó hűtővel és nitrogéngáz bevezetővel ellátott 10 ml-es gömblobbikba bemérünk 500 mg (1,61 mmól) metil-2-(3-(1-metil-tetrazol-3-il)-fenil/-amino)-benzoátot, 0,199 ml (1,61 mmól) benzil-izocianátot, 5 mg kámforszulfonsavat és 2 ml xilolt. A reakcióelegyet 3 napig visszafolyatás mellett forraljuk, majd lehűtjük és bepároljuk. A maradékot szilikagélén diklórmétán-etilacetát eluens alkalmazásával kromatografáljuk. 175 mg (26,5%) megtört, fehér terméket kapunk, o.p.: 234–236 °C.

## Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol az általános képletben

R<sub>1</sub> jelentése benzil-, halogén-benzil-, trifluor-metil-benzil-, 5–6 szénatomos cikloalkil-metil-, 1–3 szénatomos alkil- vagy norbornil-metil-csoport,

Y jelentése karboxilcsoport, (1–5 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, benziloxi-karbonil-csoport, karboxamid-csoport, N-(1–4 szénatomos alkil)-karboxamid-csoport,

Z jelentése nitrogénatom vagy metincsoport, azzal a feltétellel, hogy amennyiben Z jelentése metincsoport, R<sub>1</sub> jelentése benzilcsoport, és amennyiben Z jelentése metincsoport, Y 1–3 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált tetrazol-csoport is lehet, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy egy (II) általános képletű vegyületet, ahol Z és Y jelentése a fent megadott, azonban karboxil-csoporttól eltérő, és X jelentése 1–6 szénatomos alkoxicsoport, egy (IV) általános képletű izocianáttal ciklizálunk, ahol R<sub>1</sub> jelentése a fent megadott és kívánt esetben egy kapott terméket, ahol

Y alkoxi-karbonil-csoport,  
i) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelyben Y jelentése karboxilcsoport, hidrolizálunk vagy

ii) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol Y benziloxi-karbonil-csoport, benzilalkohollal reagáltatunk vagy

iii) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol Y karboxiamido- vagy N-alkil-karboxiamido-csoport, ammóniával, illetve N-alkil-aminnal reagáltatunk. (E: 1987. 08. 19.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol az általános képletben

R<sub>1</sub> 1–3 szénatomos alkil-, benzil-, halogén-benzil- vagy trifluor-metil-benzil-csoport,

Y fenilgyűrű 3-helyzetében áll és jelentése karboxi- (1–5 szénatomos alkoxi)-karbonil-, benziloxi-karbonil-, karboxamido- vagy N-(1–4 szénatomos alkil)-karboxamido-csoport és

Z nitrogénatom,  
a z z a l j e l l e m e z v e , hogy megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazunk. (E: 1986. 08. 21.)

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol az általános képletben

R<sub>1</sub> jelentése benzilcsoport,  
Z jelentése nitrogénatom vagy metincsoport és  
Y jelentése N-metil-karboxamido-csoport,

196.798

a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (E: 1987. 08. 19.)

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

R<sub>1</sub> jelentése benzilcsoport,

Z jelentése nitrogénatom vagy metincsoport és

Y jelentése metoxi-karbonil-csoport,

a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (E: 1987. 08. 19.)

5

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol az általános képletben

R<sub>1</sub> jelentése benzilcsoport,

Z jelentése metincsoport és

Y jelentése 1-3 szénatomszámú alkilcsoporttal szubsztituált tetrazol-csoport,

10

a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk. (E: 1987. 08. 19.)

-----  
1 db rajz  
-----

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal  
Felelős kiadó: Himer Zoltán o.v.

-----  
KÓDEX  
-----

