

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

227024
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 10 12 81
(21) (PV 9180-81)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 12 12 80
(P 30 46 871.4) a od 16 04 81
(P 31 15 447.6)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 29 07 83
(45) Vydáno 15 06 86

(51) Int. Cl.³
C 07 D 239/91
C 07 D 471/04

(72)

Autor vynálezu

HEIDER JOACHIM dr., WARTHAUSEN, AUSTEL VOLKHARD dr.,
EBERLEIN WOLFGANG dr., KADATZ RUDOLF prof. dr., BIBERACH (NSR)
LILLIE CHRISTIAN dr., VÍDEŇ (Rakousko)

(73)

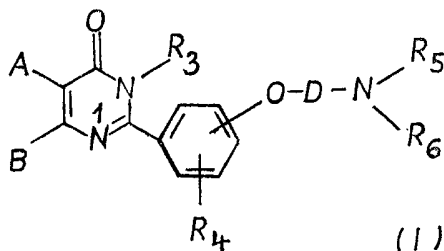
Majitel patentu

Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG,
BIBERACH AN DER RISS (NSR)

(54) Způsob výroby nových pyrimidinů

1

Vynález se týká nových pyrimidinů
obecného vzorce I



a jejich adičních solí s kyselinami, zejména jejich fyziologicky snášitelných adičních solí s anorganickými a organickými kyselinami, jakož i způsobu výroby těchto látek. Shora uvedené sloučeniny mají cenné farmakologické vlastnosti, zejména účinek na snížení krevního tlaku, antiarytmický účinek a účinek na blokádu β -receptorů.

Ve shora uvedeném obecném vzorci I

A a B společně s oběma uhlíkovými atomy, na které jsou navázány, tvoří pyridinový nebo fenylový kruh, popřípadě substituovaný zbytky R_1 nebo/a R_2 , přičemž

R_1 znamená atom halogenu, nitroskupinu, alkylovou nebo alkoxylovou skupinu, které obsahují vždy 1 až 3 atomy uhlíku a

2

R_2 znamená alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

D představuje alkylenovou skupinu se 3 nebo 4 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou hydroxyskupinou, každý ze symbolů R_3 a R_5 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

R_4 představuje atom vodíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a

R_6 znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo popřípadě hydroxyskupinou substituovanou přímou nasycenou alkylenovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, substituovanou v koncové poloze fenylovou nebo fenoxylou skupinou, přičemž fenylové jádro těchto skupin může být vždy mono- nebo disubstituované alkylovou nebo/a alkoxylovou skupinou obsahující vždy 1 až 3 atomy uhlíku.

Jako příklad shora definovaných zbytků A, B, D, R_3 , R_4 , R_5 a R_6 přicházejí v úvahu například následující významy:

pro A a B společně s oběma uhlíkovými atomy, na které jsou navázány, pyridinový kruh, fenylový kruh, chlorfenylový kruh, bromfenylový kruh, fluorfenylový kruh, nitrofenylový kruh, methoxyfenylový kruh,

ethoxyfenylový kruh, propoxyfenylový kruh, isopropoxyfenylový kruh, dimethoxyfenylový kruh, diethoxyfenylový kruh, methoxyethoxyfenylový kruh, methoxypropoxyfenylový kruh, ethoxyisopropoxyfenylový kruh, methoxychlorfenylový kruh, ethoxybromfenylový kruh nebo isopropoxyfluorfenylový kruh,

pro D n-propylenová skupina, n-butylenová skupina, 2-hydroxy-n-propylenová skupina, 2-hydroxy-n-butylenová skupina nebo 3-hydroxy-n-butylenová skupina,

pro R₃ a R₅ vždy atom vodíku, methyllová skupina, ethylová skupina, propylová skupina nebo isopropylová skupina,

pro R₄ atom vodíku, methoxyskupina, propoxyskupina, ethoxyskupina nebo isopropoxyskupina a

pro R₆
methyllová skupina,
ethylová skupina,
propylová skupina,
isopropylová skupina,
butylová skupina,
isobutylová skupina,
terc.butylová skupina,
pentylová skupina,
neopentylová skupina,
terc.pentylová skupina,
hexylová skupina,
2-fenylethylová skupina,
3-fenylpropylová skupina,
4-fenylbutylová skupina,
2-hydroxy-3-fenylpropylová skupina,
2-hydroxy-4-fenylbutylová skupina,
3-hydroxy-4-fenylbutylová skupina,
2-(methoxyfenyl)ethylová skupina,
3-(methoxyfenyl)propylová skupina,
4-(methoxyfenyl)butylová skupina,
2-hydroxy-3-(methoxyfenyl)propylová skupina,
2-(ethoxyfenyl)ethylová skupina,
3-(isopropoxyfenyl)propylová skupina,
2-(dimethoxyfenyl)ethylová skupina,
3-(dimethoxyfenyl)propylová skupina,
2-hydroxy-3-(dimethoxyfenyl)propylová skupina,
2-(methylfenyl)ethylová skupina,
2-(isopropylfenyl)ethylová skupina,
3-(methylfenyl)propylová skupina,
2-hydroxy-3-(methylfenyl)propylová skupina,
4-(methylfenyl)butylová skupina,
2-(dimethylfenyl)ethylová skupina,
3-(dimethylfenyl)propylová skupina,
2-hydroxy-3-(dimethylfenyl)propylová skupina,
2-fenoxyethylová skupina,
3-fenoxypropylová skupina,
4-fenoxybutylová skupina,
2-hydroxy-3-fenoxypropylová skupina,
2-hydroxy-4-fenoxybutylová skupina,
3-hydroxy-4-fenoxybutylová skupina,
2-(methoxyfenoxy)ethylová skupina,
3-(methoxyfenoxy)propylová skupina,
4-(methoxyfenoxy)butylová skupina,
2-(ethoxyfenoxy)ethylová skupina,

3-(isopropoxyfenoxy)propylová skupina,
2-(dimethoxyfenoxy)ethylová skupina,
3-(dimethoxyfenoxy)propylová skupina,
2-hydroxy-3-(dimethoxyfenoxy)propylová skupina,
2-hydroxy-4-(dimethoxyfenoxy)butylová skupina,
2-(methylfenoxy)ethylová skupina,
2-(isopropylfenoxy)ethylová skupina,
3-(methylfenoxy)propylová skupina,
2-hydroxy-3-(methylfenoxy)propylová skupina,
4-(methylfenoxy)butylová skupina,
2-(dimethylfenoxy)ethylová skupina,
3-(dimethylfenoxy)propylová skupina,
2-hydroxy-3-(dimethylfenoxy)propylová skupina,
3-(methyl-methoxyfenyl)propylová skupina,
3-(methyl-methoxyfenyl)propylová skupina,
2-hydroxy-3-(methyl-methoxyfenyl)propylová skupina,
4-(methyl-methoxyfenyl)butylová skupina,
2-(methyl-ethoxyfenyl)ethylová skupina,
3-(ethyl-ethoxyfenyl)propylová skupina,
2-hydroxy-3-(methyl-propoxyfenyl)propylová skupina,
2-(methyl-methoxyfenoxy)ethylová skupina,
3-(methyl-methoxyfenoxy)propylová skupina,
2-hydroxy-3-(methyl-methoxyfenoxy)-propylová skupina,
4-(methyl-methoxyfenoxy)butylová skupina,
2-(isopropyl-methoxyfenoxy)ethylová skupina,
2-hydroxy-3-(methyl-isopropoxyfenoxy)-propylová skupina nebo
2-hydroxy-3-(isopropyl-isopropoxyfenoxy)-propylová skupina.

Výhodné jsou ty sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém

A a B společně s oběma uhlíkovými atomy, na které jsou navázány, tvoří pyridinový nebo fenylový kruh, který může být substitován zbytky R₁ nebo/a R₂, přičemž R₁ znamená atom chloru, methyllovou skupinu, methoxyskupinu nebo nitroskupinu a R₂ znamená methoxyskupinu,

D představuje n-propylenovou skupinu, n-butylenovou skupinu, 2-hydroxy-n-propylenovou skupinu, 2-hydroxy-n-butylenovou skupinu nebo 3-hydroxy-n-butylenovou skupinu,

každý ze symbolů R₃ a R₅, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená vždy alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo atom vodíku,

R₄ představuje atom vodíku nebo methoxyskupinu a

R₆ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, ethylovou skupinu substitovanou v poloze 2 methoxyfenylovou skupinou, dimethoxyfenylovou skupinou, methylfenoxykupinou nebo methoxyfenoxykupinou, nebo 2-hydroxypropylovou skupinu substitovanou v poloze 3 methoxyfenoxykupinou

nebo methylenoxyskupinou, a jejich fyziologicky snášitelné adiční soli s kyselinami.

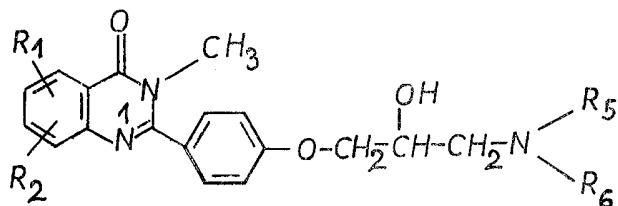
Zvlášť výhodné jsou sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I, v němž

A a B společně s oběma uhlíkovými atomy, na které jsou navázány, tvoří fenylový, methoxyfenylový, dimethoxyfenylový nebo pyridinový kruh,

D představuje n-propylenovou nebo 2-hydroxy-n-propylenovou skupinu,

R₃ znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R₄ představuje atom vodíku nebo methoxyskupinu,



(Ic)

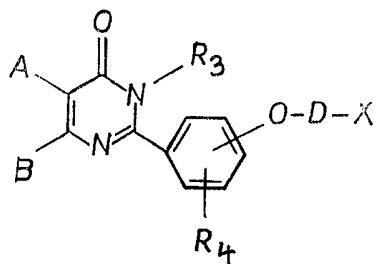
ve kterém

R₁ představuje methoxyskupinu v poloze 6 nebo 8,

R₂ znamená atom vodíku nebo methoxyskupinu v poloze 7 a

R₅ a R₆ společně s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří isopropylaminoskupinu, terc.butylaminoskupinu, N-methyl-2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethylaminoskupinu, 2-(2-methoxyfenyl)ethylaminoskupinu, 2-(2-methylfenoxy)ethylaminoskupinu nebo 2-(4-methoxyfenoxy)ethylaminoskupinu, a jejich fyziologicky snášitelné adiční soli s organickými nebo anorganickými kyselinami.

V souhlase s vynálezem se shora uvedené sloučeniny vyrábějí tak, že se propoxyfenylderivát obecného vzorce II



(II)

ve kterém

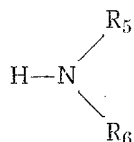
R₃, R₄, A, B a D mají shora uvedený význam a

X představuje nukleofilně vyměnitelnou skupinu, jako atom halogenu, nebo X společně s hydroxylovou skupinou v β-poloze

R₅ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a

R₆ představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, ethylovou skupinu substituovanou v poloze 2 methoxyfenylovou, dimethoxyfenylovou, methylenoxyskupinou nebo methoxyfenylovou skupinou, nebo 2-hydroxypropylovou skupinu substituovanou v poloze 3 methoxyfenoxyskupinou nebo methylenoxyskupinou, a zvláště pak sloučeniny níže uvedeného obecného vzorce Ic

zbytku D představuje atom kyslíku, nechá reagovat s aminem obecného vzorce III



(III)

ve kterém

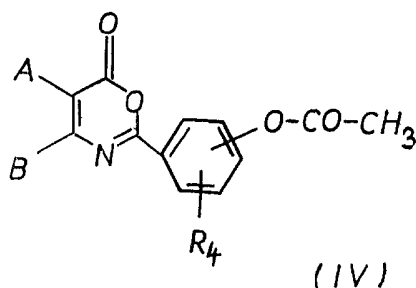
R₅ a R₆ mají shora uvedený význam.

Tato reakce se popřípadě provádí v rozpouštědle, například v ethanolu, isopropanolu, tetrahydrofuranu, toluenu, dimethylformamidu nebo dimethylsulfoxidu, popřípadě v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu, například alkoxidu nebo uhličitanu alkalického kovu, jako terc.butoxidu draselného nebo uhličitanu draselného, popřípadě v tlakové nádobě při teplotě 50 až 200 °C, s výhodou při teplotě mezi 70 a 150 °C. Zvlášť výhodně se však reakce provádí za použití nadbytku výchozího aminu obecného vzorce III, který současně slouží i jako rozpouštědlo.

Nové sloučeniny získané způsobem podle vynálezu je pak popřípadě možno převést na adiční soli, zejména na fyziologicky snášitelné soli s anorganickými a organickými kyselinami. Jako kyseliny přicházejí zde v úvahu například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina mléčná, kyselina citrónová, kyselina vinná, kyselina šťavelová nebo kyselina maleinová.

Sloučeniny obecných vzorců II a III, používané jako výchozí látky, se získají postupy známými z literatury, popřípadě jsou samy o sobě známy z literatury. Tak se na-

příklad sloučenina obecného vzorce II získá reakcí [viz například J. Chem. Soc. **1972**, 709; DOS č. 2 114 884 a Syn. Comm. **10**, 241—243 (1980)] příslušného oxazinu obecného vzorce IV



ve kterém

A, B a R_4 mají shora uvedený význam, s odpovídajícím aminem obecného vzorce V



ve kterém

R_3 má shora uvedený význam, následujícím odštěpením acetylového zbytku a alkylací příslušným halogenidem obecného vzorce VI



ve kterém

D a X mají shora uvedený význam.

Jak již bylo uvedeno výše, mají nové sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky snášitelné adiční soli s anorganickými a organickými kyselinami cenné farmakologické vlastnosti, zejména účinek na snižování krevního tlaku, antiarytmický účinek a účinek na blokování β -receptorů.

Tak například byly zkoumány biologické vlastnosti následujících sloučenin:

A = 2-[4-(2-hydroxy-3-terc.butylamino-propoxy)fenyl]-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

B = 2-[4-[2-hydroxy-3-(2-/3,4-dimethoxy-fenyl/-N-methylethylamino)propoxy]-fenyl]-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on-dihydrochlorid

C = 2-[4-[2-hydroxy-3-(2-/2-methoxyfenyl/-ethylamino)propoxy]fenyl]-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on-dihydrochlorid

D = 2-[4-[2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy]fenyl]-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

E = 2-[4-[2-hydroxy-3-(2-/2-methylfenoxy/-ethylamino)propoxy]fenyl]-3-methyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on a

F = 2-[4-[3-(2-hydroxy-3-/3-methylfenoxy/-propylamino)propoxy]fenyl]-3-methyl-8-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on.

1. Účinek na krevní oběh

Testy účinnosti na krevní oběh se provádějí na nečistokrevných psech obojího pohlaví, o hmotnosti 18 až 29 kg, narkotizovaných intravenózně aplikovanou kombinací chloralosu, urethanu a nembutalu ($54 + 270 + 10$ mg/kg). Dýchání zvířat se zajišťuje po otevření thoraxu ve čtvrtém mezižebří Harvardovým respirátorem pracujícím se vzduchem v místnosti.

Arteriální krevní tlak se měří v Arteria carotis za použití tlakového převaděče (Stat-ham), srdeční frekvence se zjišťuje elektronicky ze sledu R-signálů v elektrokardiogramu. Maximální rychlost vzestupu tlaku (dp/dt_{max}) v levé komoře se měří snímačem tlaku (Kanigsberg) a derivačním zařízením Grass.

Všechny parametry se registrují přímým zapisovačem. K potlačení koagulace se zvířatům intravenózně podá 10 mg/kg sodné soli polyethylensulfonové kyseliny, rozpuštěné ve 20% polydiolu. Testované látky se podávají intravenózně vždy 3 až 4 psům.

Zjištěné hodnoty jsou shrnuty do následujícího přehledu.

testovaná látka	dávka (mg/kg) intravenózně	vliv na střední arteriální krevní tlak (Pa)	snížení srdeční frekvence (l/min)	snížení kontraktility dp/dt_{max} (%)	doba (min)
A	0,5	-2666/-1067	-21	-33	>55
B	1,0	-2133/-3200	-28	-17	45
C	1,0	+ 133/- 400	-22	-14	>36
D	1,0	- 667/- 267	-30	-27	>40
E	1,0	-1733/-1866	-11	-14	>36
F	1,0	-1467/-2400	-23	-23	>63

2. Účinek na sílu kontrakce a na frekvenci izolované srdeční předsíně morčete

Každá látka se zkouší na 4–5 izolovaných, spontánně bijících předsíních morčete, udržovaných v Tyrodově roztoku při teplotě 30 °C, probublávaném směsí 95 % kyslíku a 5 % kysličníku uhličitého. Napětí se registruje isometricky přes tensometr polygrafem Grass. Testované látky se do orgánové lázně vnášejí ve stoupajících koncentracích kumulativně. Mezi jednotlivými zvýšeními koncentrace je vždy desetiminutová prodleva. Vzhledem k špatné rozpustnosti ve vodě se používají vždy 1% roztoky testovaných sloučenin v polydiolu, které se pak dále ředí v Tyrodově roztoku. Dosažená finální koncentrace polydiolu v orgánové lázni (1 : 1000) je farmakologicky neúčinná.

Naměřené hodnoty jsou uvedeny v následujícím přehledu:

testovaná látka	kontraktilita (%)				frekvence (%)			
	10 ⁻⁶	3 · 10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	3 · 10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	3 · 10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	3 · 10 ⁻⁵
A	–4,3	–11,4	–20,8	–48,8	–5,5	–6,2	–14,0	–32,7
B	–4,7	–9,0	–27,5	–49,1	–3,6	–12,7	–28,4	–53,3
C	–7,5	–16,5	–34,6	–62,6	–3,5	–10,2	–23,6	–42,5
D	–3,3	–8,7	–18,0	–35,4	–4,6	–10,6	–24,6	–42,4
E	–3,2	–9,3	–16,1	–30,6	–3,1	–6,6	–17,8	–28,5
F	–3,0	–4,4	–9,4	–27,3	–4,1	–10,5	–23,3	–38,6

3. Stanovení akutní toxicity

Akutní toxicita testovaných sloučenin se zjišťuje orientačně na myších po intravenózním podání. Zvířata se pozorují 14 dnů.

Zjištěné výsledky jsou uvedeny v následující tabulce:

testovaná látka	akutní toxicita
A	>35 mg/kg i. v. {žádné z 5 zvířat neuhynulo}
B	>35 mg/kg i. v. {žádné z 5 zvířat neuhynulo}
C	>35 mg/kg i. v. {žádné z 5 zvířat neuhynulo}
E	>35 mg/kg i. v. {žádné z 5 zvířat neuhynulo}
F	>35 mg/kg i. v. {žádné z 5 zvířat neuhynulo}

Na základě svých farmakologických vlastností se nové sloučeniny podle vynálezu a jejich fyziologicky snášitelné adiční soli s kyselinami tedy hodí zejména k léčbě srdečních chorob a vysokého tlaku.

K farmaceutickým aplikacím je možno popisované sloučeniny, popřípadě v kombinaci s jinými účinnými látkami, zpracovávat na obvyklé lékové formy, jako jsou tablety, dražé, kapsle, prášky, suspenze, ampule, kapky nebo čípky. Jednotková dávka pro dospělé se pohybuje při intravenózní aplikaci mezi 20 a 50 mg, při orálním podání pak mezi 50 a 250 mg, přičemž aplikace se provádí dvakrát až třikrát denně.

Vynález blíže ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. Chemická struktura nových sloučenin byla potvrzena pomocí IČ, UV a NMR spekter a elementární analýzy.

Příklad A

2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

a) 2-(4-acetoxifenyl)-6-methoxy-3,1-benzoxazin-4-on

16,7 g (0,1 mol) 3-methoxyanthranilové kyseliny se rozpustí ve 100 ml pyridinu a k roztoku se za míchání a chlazení přidá 23,8 gramu (0,1 mol + 20 %) 4-acetoxibenzoylchloridu. Po 2 hodinách je reakce ukončena. Reakční směs se vylije do vody s ledem, vyloučená sraženina se odsaje, vysuší se a krystaluje se z methanolu.

Produkt o teplotě tání 164 až 166 °C rezultuje ve výtěžku 20,2 g (65 % teorie).

Analýza: pro C₁₇H₁₃NO₅ (311,28)

vypočteno:

65,59 % C, 4,21 % H, 4,50 % N;

nalezeno:

65,51 % C, 4,27 % H, 4,58 % N.

b) 2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

6,2 g (0,02 mol) produktu připraveného podle odstavce a) se spolu s 60 ml 40% vodného roztoku methylaminu zahřívá v ocelovém autoklávu na 120 °C. Po 3 hodinách je reakce ukončena. Reakční roztok se odpaří ve vakuu a získaný surový produkt se krystaluje z methanolu.

Produkt o teplotě tání 146 až 147 °C rezultuje ve výtěžku 4,8 g (85 % teorie).

Analýza: pro $C_{16}H_{14}N_2O_3$ (282,30)

vypočteno:

68,08 % C, 5,00 % H, 9,92 % N;

nalezeno:

67,95 % C, 5,05 % H, 9,86 % N.

Příklad B

2-(4-hydroxyfenyl)-3,6-dimethyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on

a) 2-(4-acetoxyfenyl)-6-methyl-3,1-benzoxazin-4-on

10 g (0,066 mol) 5-methylantranilové kyseliny se rozpustí v 65 ml pyridinu a k roztoku se za chlazení a míchání přidá 15,7 gramů (0,066 mol + 20 %) 4-acetoxybenzoylchloridu. Po 2 hodinách je reakce ukončena. Reakční směs se vylíje do vody s ledem, vyloučená sraženina se odsaje, důkladně se promyje vodou a vysuší se.

Produkt o teplotě tání 182 až 184 °C reztuje ve výtěžku 17,2 g (88 % teorie).

Analýza: pro $C_{17}H_{14}NO_4$ (295,29)

vypočteno:

69,15 % C, 4,44 % H, 4,72 % N;

nalezeno:

69,15 % C, 4,61 % H, 4,72 % N.

b) Monomethylamid 2-(4-hydroxybenzoylamino)-5-methylbenzoové kyseliny

10 g (0,034 mol) produktu připraveného v odstavci a) se zahřívá na parní lázni ve 100 ml 30% vodného roztoku methylaminu. Po 30 minutách se reakční roztok odpaří ve vakuu a bílý odparek se vysuší.

Produkt o teplotě tání 250 až 252 °C reztuje ve výtěžku 9,3 g (97 % teorie).

Analýza: pro $C_{16}H_{16}N_2O_3$ (284,32)

vypočteno:

67,59 % C, 5,67 % H, 9,85 % N;

nalezeno:

67,39 % C, 5,88 % H, 9,81 % N.

c) 2-(4-hydroxyfenyl)-3,6-dimethyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on

5 g (0,018 mol) produktu připraveného podle odstavce b) se ve 40 ml ethylenglykolu a 0,5 ml N,N-dimethylaminoethanolu zahřívá na 180 °C. Po jedné hodině je reakce ukončena. Reakční roztok se ochladí a přidá se k němu voda s ledem, přičemž vykřystaluje žádaný produkt.

Produkt o teplotě tání 228 až 230 °C reztuje ve výtěžku 4,2 g (89 % teorie).

Analýza: pro $C_{16}H_{14}N_2O_2$ (266,30)

vypočteno:

72,17 % C, 5,30 % H, 10,50 % N;

nalezeno:

72,13 % C, 5,27 % H, 10,52 % N.

Příklad C

2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

a) 2-(4-acetoxyfenyl)-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

Roztok 55,5 g (0,332 mol) 3-methoxyantranilové kyseliny v 500 ml pyridinu, ochlazený na -30 °C, se při -30 °C za míchání přidá k 91 g (0,425 mol) 4-acetoxyfenyl-methylimidchloridu. Reakční směs se míchá nejprve 1 hodinu při teplotě 0 °C a pak další hodinu při teplotě místnosti. Tmavofialově zbarvená reakční směs se pak vylíje do cca 2,8 litru vody s ledem, přičemž se vyloučí žádaný produkt ve formě fialových krystalů. Sraženina se odsaje, promyje se vodou a vysuší se ve vakuové sušárně při teplotě 80 °C.

Produkt o teplotě tání 164 až 170 °C reztuje ve výtěžku 80,4 g (74,6 % teorie).

Analýza: pro $C_{18}H_{16}N_2O_4$ (324,33)

vypočteno:

66,65 % C, 4,97 % H, 8,64 % N;

nalezeno:

66,29 % C, 4,76 % H, 8,53 % N.

b) 2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

80,3 g (0,247 mol) 2-(4-acetoxyfenyl)-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-onu se suspenduje v 800 ml koncentrovaného vodného amoniaku a suspenze se 1,5 hodin zahřívá na parní lázni, přičemž nejprve přejde na čirý roztok, z něhož se začne po cca 60 minutách vylučovat bílá sraženina. Po ochlazení na 0 °C se produkt odsaje, promyje se vodou a vysuší se při teplotě 80 °C v sušárně s cirkulujícím vzduchem.

Produkt o teplotě tání 263 až 268 °C reztuje ve výtěžku 65,7 g (94 % teorie).

Analýza: pro $C_{16}H_{14}N_2O_3$ (282,29)

vypočteno:

68,07 % C, 5,00 % H, 9,92 % N;

nalezeno:

68,25 % C, 5,16 % H, 9,69 % N.

Příklad D

2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-3,4-dihydropyrido[2,3-e]pyrimidin-4-on

a) 2-(4-acetoxyfenyl)pyrido[5,6-b]-[3,1-oxazin-4-on

27,6 g (0,2 mol) 2-aminonikotinové kyseliny se suspenduje ve 250 ml pyridinu a k suspenzi se za chlazení a míchání přidá 50,0 gramů (0,25 mol) 4-acetoxibenzoylchloridu. Po 2 hodinách je reakce ukončena. Reakční směs se vylíje do cca 1,5 litru vody s ledem, přičemž se vysráží žádaný produkt. Sraženina se odsaje, důkladně se promyje vodou a při teplotě 60 °C se vysuší ve vakuové sušárně.

Produkt o teplotě tání 193 až 196 °C rezultuje ve výtěžku 43,5 g (77 % teorie).

Analýza: pro $C_{15}H_{10}N_2O_4$ (282,25)

vypočteno:

63,82 % C, 3,57 % H, 9,92 % N;

nalezeno:

63,71 % C, 3,51 % H, 9,87 % N.

b) Methylamid 2-(4-hydroxybenzamido)nikotinové kyseliny

30 g (0,106 mol) produktu připraveného podle odstavce a) se ve 300 ml 30% vodného roztoku methylaminu zahřívá na parní lázni. Po 10 minutách se roztok odpaří ve vakuu, krystalický zbytek se rozvaří s cca 300 ml ethanolu a odsaje se. Sraženina zachycená na filtru se pak vysuší při teplotě 60 °C ve vakuové sušárně.

Produkt o teplotě tání 218 až 220 °C rezultuje ve výtěžku 19,8 g (73 % teorie).

Analýza: pro $C_{14}H_{13}N_3O_3$ (271,26)

vypočteno:

61,98 % C, 4,83 % H, 15,49 % N;

nalezeno:

61,87 % C, 4,69 % H, 15,52 % N.

c) 2-[4-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-3,4-dihydroropyrido[2,3-e]pyrimidin-4-on

18,5 g (0,068 mol) produktu připraveného podle odstavce b) se ve 200 ml ethylenglykolu a 4 ml N,N-dimethylaminoethanolu 1 hodinu zahřívá na 180 °C. Reakční roztok se pak ochladí a vylíje se do 1,5 litru vody s ledem. Vykrytalovaný produkt se odsaje, promyje se velkým množstvím vody a vysuší se při teplotě 60 °C ve vakuové sušárně.

Produkt o teplotě tání 256 až 258 °C rezultuje ve výtěžku 9,4 g (54,6 % teorie).

Analýza: pro $C_{14}H_{11}N_3O_2$ (253,25)

vypočteno:

66,39 % C, 4,38 % H, 16,59 % N;

nalezeno:

66,43 % C, 4,46 % H, 16,62 % N.

Příklad E

2-[4-(4-aminobutoxy)fenyl]-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

a) 2-(4-acetoxifenyl)-6-methoxy-3,1-benzoxazin-4-on

16,7 g (0,1 mol) 3-methoxyanthranilové kyseliny se rozpustí ve 100 ml pyridinu a k roztoku se za míchání a chlazení přidá 23,8 g (0,1 mol + 20 %) 4-acetoxibenzoylchloridu. Po 2 hodinách je reakce ukončena. Reakční směs se vylíje do vody s ledem, vyloučená sraženina se odsaje a po vysušení se krystaluje z methanolu.

Produkt o teplotě tání 164 až 166 °C rezultuje ve výtěžku 20,2 g (65 % teorie).

Analýza: pro $C_{17}H_{13}NO_5$ (311,28)

vypočteno:

65,59 % C, 4,21 % H, 4,50 % N;

nalezeno:

65,51 % C, 4,27 % H, 4,58 % N.

b) 2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

6,2 g (0,02 mol) produktu připraveného postupem podle odstavce a) se spolu s 60 mililitry 40% vodného roztoku methylaminu zahřívá v ocelovém autoklávu na 120 °C. Po 3 hodinách je reakce ukončena. Reakční roztok se odpaří ve vakuu a surový produkt se krystaluje z methanolu.

Produkt o teplotě tání 146 až 147 °C rezultuje ve výtěžku 4,8 g (85 % teorie).

Analýza: pro $C_{16}H_{14}N_2O_3$ (282,30)

vypočteno:

68,08 % C, 5,00 % H, 9,92 % N;

nalezeno:

67,95 % C, 5,05 % H, 9,86 % N.

c) 2-[4-(4-chlorbutoxy)fenyl]-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

4 g (0,014 mol) produktu připraveného postupem podle odstavce b) se rozpustí ve 30 ml dimethylsulfoxidu a k roztoku se za míchání přidá 1,75 g (0,014 mol + 10 %) terc.butoxidu draselného. Po přidání 4 ml 1-brom-4-chlorbutanu se reakční směs míchá při teplotě místnosti až do úplného ukončení reakce, pak se vylíje do vody s ledem, vyloučený krystalický produkt se odsaje, důkladně se promyje vodou a vysuší se.

Produkt o teplotě tání 127 až 130 °C rezultuje ve výtěžku 4,9 g (94 % teorie).

Analýza: pro $C_{20}H_{21}ClN_2O_3$ (372,85)

vypočteno:

64,43 % C, 5,68 % H, 7,51 % N, 9,51 % Cl;

nalezeno:

64,28 % C, 5,61 % H, 7,53 % N, 9,59 % Cl.

d) 2-[4-(4-aminobutoxy)fenyl]-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

K 4,5 g (0,012 mol) produktu přípravného postupem podle odstavce c) se přidá 2,2 g (0,012 mol + 10 %) 2,4-dimethoxybenzylaminu a směs se nechá reagovat při teplotě 120 °C. Po 2 hodinách je reakce ukončena. Reakční směs se při teplotě místnosti rozmíchá s 2N kyselinou chlorovodíkovou, pak se zalkalizuje 2N louhem sodným a extrahuje se methylenchloridem. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří se. Surový produkt se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu (zrnění 0,2 až 0,5 mm) za použití směsi methylenchloridu a methanolu (19 : 1) jako elučního činidla. Po odpaření eluátu se získá žádaný produkt ve formě bezbarvého oleje.

Výtěžek produktu činí 2,6 g (61 % teorie).

Analýza: pro $C_{20}H_{23}N_3O_3$ (353,42)

vypočteno:

67,97 % C, 6,56 % H, 11,89 % N;

nalezeno:

67,49 % C, 6,49 % H, 11,73 % N.

Příklad 1

2-[4-(2-hydroxy-3-terc.butylaminopropoxy)fenyl]-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

a) 2-[4-(1,2-epoxypropoxy)fenyl]-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

2,8 g (10 mmol) 2-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-onu se rozpustí ve 20 ml dimethylsulfoxidu a k roztoku se za míchání přidá 1,35 g (10 mmol + 20 %) terc.butoxidu draselného. Po přidání 2,8 ml epibromhydrinu se pak reakční směs při teplotě místnosti míchá až do kvantitativního průběhu reakce, načež se vylíje do vody s ledem, krystalický produkt se odsaje, důkladně se promyje vodou a vysuší se.

Produkt o teplotě tání 194 až 196 °C rezuje ve výtěžku 3,0 g (89 % teorie).

Analýza: pro $C_{19}H_{18}N_2O_4$ (338,37)

vypočteno:

67,44 % C, 5,36 % H, 8,28 % N;

nalezeno:

67,41 % C, 5,32 % H, 8,27 % N.

b) 2-[4-(2-hydroxy-3-terc.butylaminopropoxy)fenyl]-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

1,7 g (5 mmol) epoxidu připraveného postupem podle příkladu 1a) se spolu se 17 mililitry terc.butylaminu zahřívá v ocelovém autoklávu na 120 °C. Po tříhodinové

reakci se nadbytek aminu oddestiluje ve vakuu a olejovitý zbytek se překrystaluje ze směsi acetonu a etheru.

Produkt o teplotě tání 154 až 156 °C rezuje ve výtěžku 1,75 g (83 % teorie).

Analýza: pro $C_{23}H_{29}N_3O_4$ (411,51)

vypočteno:

67,13 % C, 7,10 % H, 10,21 % N;

nalezeno:

67,10 % C, 7,05 % H, 10,19 % N.

Příklad 2

2-[4-[2-hydroxy-3-(2-/3,4-dimethoxyfenyl)-N-methylethylamino]propoxy]fenyl]-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

1,7 g (5 mmol) 2-[4-(1,2-epoxypropoxy)fenyl]-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-onu, připraveného postupem podle příkladu 1a), se nechá při teplotě 120 °C reagovat s 1,7 g 2-(3,4-dimethoxyfenyl)-N-methylethylaminu. Po kvantitativním průběhu reakce se surový produkt vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu (zrnění 0,2 až 0,5 mm) za použití směsi methylenchloridu a methanolu (19 : 1) jako elučního činidla. Po odpaření eluátu se produkt rozpustí v acetonu a přidáním etherické kyseliny chlorovodíkové se vysráží dihydrochlorid.

Dihydrochlorid o teplotě tání 152 až 155 stupňů Celsia se získá ve výtěžku 1,7 g (55 proc. teorie).

Analýza: pro $C_{30}H_{37}Cl_2N_3O_6$ (606,56)

vypočteno:

59,40 % C, 6,15 % H, 6,93 % N, 11,69 % Cl;

nalezeno:

59,40 % C, 6,17 % H, 6,93 % N, 11,39 % Cl.

Příklad 3

2-[4-[3-(2-hydroxy-3-/4-methoxyfenoxy)propylamino]propoxy]fenyl]-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

a) 2-[4-(3-chlorpropoxy)fenyl]-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

2,8 g (10 mmol) 2-(hydroxyfenyl)-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-onu se rozpustí ve 20 ml dimethylsulfoxidu a k roztoku se za míchání přidá 1,35 g (10 mmol + 20 %) terc.butoxidu draselného. Po přidání 2,8 ml 1-brom-3-chlorpropanu se směs při teplotě místnosti míchá až do kvantitativního průběhu reakce, pak se vylíje do vody s ledem a extrahuje se ethylacetátem. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Bezbarvý olejovitý zbytek krystalicky ztuhne a po

překrystalování ze směsi acetonu a etheru taje při 114 až 116 °C.

Výtěžek produktu činí 3,1 g (86 % teorie).

Analýza: pro $C_{19}H_{19}ClN_2O_3$ (358,82)

vypočteno:

63,50 % C, 5,34 % H, 7,81 % N, 9,88 % Cl;
nalezeno:

63,47 % C, 5,28 % H, 7,88 % N, 9,74 % Cl.

b) 2-[4-[3-{2-hydroxy-3-(4-methoxyfenoxy)-propylamino}propoxy]fenyl]-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

K 1,8 g (5 mmol) propylchloridu připraveného v příkladu 3a) se přidá 1,8 g 2-hydroxy-3-(4-methoxyfenoxy)propylaminu a směs se nechá reagovat při teplotě 140 °C. Po kvantitativním proběhnutí reakce se získaný surový produkt vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu (zrnění 0,2 až 0,5 milimetru) za použití směsi methylenchloridu a methanolu (19 : 1) jako elučního činidla. Po odpaření eluátu se bezbarvý olejovitý odparek krystaluje ze směsi acetonu a etheru.

Produkt o teplotě tání 134 až 136 °C rezultuje ve výtěžku 1,9 g (73 % teorie).

Analýza: pro $C_{29}H_{33}N_3O_6$ (519,60)

vypočteno:

67,04 % C, 6,40 % H, 8,09 % N;

nalezeno:

66,96 % C, 6,41 % H, 8,10 % N.

Analogické výtěžky se docílí v případě, že se reakce provádí při teplotě 80 °C v ethanolu nebo při teplotě 110 °C v toluenu.

Příklad 4

2-[4-{2-hydroxy-3-terc.butylaminopropoxy}fenyl]-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

a) 2-[4-{1,2-epoxypropoxy}fenyl]-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

4,5 g (16,7 mmol) 2-(4-hydroxyfenyl)-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-onu se rozpustí v 50 ml sulfolanu a za míchání se přidá 2,55 g (16,7 mmol + 10 %) uhličitane draselného. Po vzniku čirého roztoku se přidá 4,5 ml epibromhydrinu, reakční směs se míchá při teplotě místnosti až do úplného proběhnutí reakce, načež se vylíje do vody s ledem. Vyloučený krystalický výsledný produkt se odsaje, důkladně se promyje vodou a vysuší se.

Produkt o teplotě tání 102 až 105 °C rezultuje ve výtěžku 4,8 g (89 % teorie).

Analýza: pro $C_{18}H_{16}N_2O_4$ (324,34)

vypočteno:

66,66 % C, 4,97 % H, 8,64 % N;

nalezeno:

66,38 % C, 4,92 % H, 8,57 % N.

b) 2-[4-{2-hydroxy-3-terc.butylaminopropoxy}fenyl]-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

2,3 g (8,5 mmol) epoxidu získaného postupem popsaným v příkladu 4a) se spolu s 23 ml terc.butylaminu zahřívá v ocelovém autoklávu na teplotu 120 °C. Po 3 hodinách je reakce ukončena. Nadbytek aminu se oddestiluje a surový krystalický produkt se překrystaluje ze směsi acetonu a etheru.

Produkt o teplotě tání 189 až 191 °C rezultuje ve výtěžku 2,2 g (64,7 % teorie).

Analýza: pro $C_{22}H_{27}N_3O_4$ (397,46)

vypočteno:

66,48 % C, 6,85 % H, 10,57 % N;

nalezeno:

66,16 % C, 6,88 % H, 10,38 % N.

Příklad 5

2-[4-{3-terc.butylaminopropoxy}fenyl]-8-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

a) 2-[4-{3-chlorpropoxy}fenyl]-8-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

2,7 g (10 mmol) 2-(4-hydroxyfenyl)-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-onu se rozpustí ve 30 ml sulfolanu a přidá se 1,5 g (10 mmol + 10 %) uhličitane draselného. K vzniklému čirému roztoku se přidá 2,7 ml 1-brom-3-chlorpropanu, směs se míchá při teplotě místnosti až do úplného proběhnutí reakce, pak se vylíje do vody s ledem a extrahuje se ethylacetátem. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří se. Bezbarvý olejovitý odparek zkrystaluje při ochlazení.

Produkt o teplotě tání 50 až 55 °C rezultuje ve výtěžku 3,0 g (88 % teorie).

Analýza: pro $C_{18}H_{17}ClN_2O_3$ (344,80)

vypočteno:

62,70 % C, 4,97 % H, 8,12 % N, 10,28 % Cl;

nalezeno:

62,45 % C, 4,84 % H, 8,07 % N, 10,09 % Cl.

b) 2-[4-{3-terc.butylaminopropoxy}fenyl]-8-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

1,5 g (4,4 mmol) produktu získaného v příkladu 5a) se spolu s 15 ml terc.butylaminu nechá reagovat v ocelovém autoklávu při

teplotě 120 °C. Po skončení reakce se nadbytek aminu oddestiluje ve vakuu a zbytek se vyčistí chromatografií na silikagelu (zrnění 0,2 až 0,5 mm) za použití směsi methylenchloridu a methanolu (19 : 1) jako elučního činidla. Po odpaření eluátu se bezbarvý olejovitý odparek rozpustí v acetonu a z roztoku se etherickou kyselinou chlorovodíkovou vysráží dihydrochlorid.

Dihydrochlorid tající při 133 až 135 °C re-zultuje ve výtěžku 1,7 g (85 % teorie).

Analýza: pro $C_{22}H_{29}Cl_2N_3O_3$ (454,60)

vypočteno:

58,15 % C, 6,43 % H, 9,25 % N, 15,61 % Cl;

nalezeno:

58,03 % C, 6,40 % H, 9,16 % N, 15,34 % Cl.

Příklad 6

2-[4-[2-hydroxy-3-(2-/2-methoxyfenyl)ethyl-amino)propoxy]fenyl]-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 2 z 2-[4-(1,2-epoxypropoxy)fenyl]-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-onu a 2-(2-methoxyfenyl)ethylaminu.

Dihydrochlorid tající při 156 až 158 °C re-zultuje ve výtěžku 41 % teorie.

Analýza: pro $C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_5$ (562,50)

vypočteno:

59,79 % C, 5,91 % H, 7,47 % N, 12,61 % Cl;

nalezeno:

59,80 % C, 5,86 % H, 7,45 % N, 12,49 % Cl.

Příklad 7

2-[4-(2-hydroxy-3-diethylaminopropoxy)-fenyl]-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydrochi-nazolin-4-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 2-[4-(1,2-epoxypropoxy)fenyl]-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-onu a di-ethylaminu.

Produkt tající po krystalizaci ze směsi acetonu a etheru při 123 až 125 °C rezul-tuje ve výtěžku 52 % teorie.

Analýza: pro $C_{23}H_{29}N_3O_4$ (411,51)

vypočteno:

67,14 % C, 7,10 % H, 10,21 % N;

nalezeno:

67,09 % C, 7,06 % H, 10,18 % N.

Příklad 8

2-[4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)fenyl]-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydro-chinazolin-4-on

Sloučenina uvedená v názvu se připra-ví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 2-[4-(1,2-epoxypropoxy)fenyl]-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-onu a isopropylaminu.

Produkt o teplotě tání 130 až 132 °C re-zultuje ve výtěžku 53 % teorie.

Analýza: pro $C_{22}H_{27}N_3O_4$ (397,48)

vypočteno:

66,47 % C, 6,84 % H, 10,57 % N;

nalezeno:

66,39 % C, 6,86 % H, 10,60 % N.

Příklad 9

2-[4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)fenyl]-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 4 z 2-[4-(1,2-epoxypropoxy)fenyl]-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-onu a isopropylami-nu.

Produkt o teplotě tání 198 až 201 °C re-zultuje ve výtěžku 42 % teorie.

Analýza: pro $C_{24}H_{25}N_3O_4$ (383,45)

vypočteno:

65,78 % C, 6,57 % H, 10,93 % N;

nalezeno:

65,59 % C, 6,42 % H, 10,73 % N.

Příklad 10

2-[4-[2-hydroxy-3-(2-/2-methoxyfenyl)ethyl-amino)propoxy]fenyl]-3-methyl-8-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

Sloučenina uvedená v názvu se připra-ví analogickým postupem jako v příkladu 2 z 2-[4-(1,2-epoxypropoxy)fenyl]-3-methyl-8-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-onu a 2-(2-methoxyfenyl)ethylaminu.

Dihydrochlorid tající při 120 až 125 °C re-zultuje ve výtěžku 62 % teorie.

Analýza: pro $C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_5$ (562,50)

vypočteno:

59,79 % C, 5,91 % H, 7,47 % N, 12,61 % Cl;

nalezeno:

59,52 % C, 5,86 % H, 7,41 % N, 12,48 % Cl.

Příklad 11

2-[4-(2-hydroxy-3-diethylaminopropoxy)-fenyl]-3-methyl-8-methoxy-3,4-dihydrochi-nazolin-4-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem popsáním v příkladu 1 z 2-[4-(1,2-epoxypropoxy)fenyl]-3-methyl-8-methoxy-

-3,4-dihydrochinazolin-4-onu a diethylaminu.

Dihydrochlorid tající při 127 až 133 °C rezultuje ve výtěžku 71 % teorie.

Analýza: pro $C_{23}H_{31}Cl_2N_3O_4$ (484,43)

vypočteno:

57,03 % C, 6,45 % H, 8,67 % N, 14,64 % Cl;

nalezeno:

57,11 % C, 6,41 % H, 8,63 % N, 14,28 % Cl.

Příklad 12

2-[4-[2-hydroxy-3-(2-/2-methylfenoxy)ethylamino]propoxy]fenyl]-3-methyl-8-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 2 z 2-[4-(1,2-epoxypropoxy)fenyl]-3-methyl-8-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-onu a 2-(2-methylfenoxy)ethylaminu.

Hydrochlorid tající při 120 až 125 °C rezultuje ve výtěžku 45 % teorie.

Analýza: pro $C_{28}H_{32}ClN_3O_5$ (526,04)

vypočteno:

63,93 % C, 6,13 % H, 7,99 % N, 6,73 % Cl;

nalezeno:

63,81 % C, 6,04 % H, 8,03 % N, 6,84 % Cl.

Příklad 13

2-[4-[3-(2-hydroxy-3-/3-methylfenoxy)propylamino]propoxy]fenyl]-3-methyl-8-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 3 z 2-[4-(3-chlorpropoxy)fenyl]-3-methyl-8-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-onu a 2-hydroxy-3-(2-methylfenoxy)propylaminu.

Produkt o teplotě tání 138 až 140 °C rezultuje ve výtěžku 63 % teorie.

Analýza: pro $C_{29}H_{33}N_3O_5$ (503,60)

vypočteno:

69,16 % C, 6,60 % H, 8,34 % N;

nalezeno:

68,98 % C, 6,64 % H, 8,33 % N.

Příklad 14

2-[4-[2-hydroxy-3-(2-/2-methoxyfenyl)ethylamino]propoxy]fenyl]-3-methyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 2 z 2-[4-(1,2-epoxypropoxy)fenyl]-3-methyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-onu a 2-(2-methoxyfenyl)ethylaminu.

Trihydrochlorid tající při 188 až 192 °C rezultuje ve výtěžku 29 % teorie.

Analýza: pro $C_{29}H_{36}Cl_3N_3O_6$ (628,96)

vypočteno:

55,37 % C, 5,76 % H, 6,68 % N, 16,91 % Cl;

nalezeno:

55,51 % C, 5,75 % H, 6,67 % N, 16,20 % Cl.

Příklad 15

2-[4-[2-hydroxy-3-(2-/2-methylfenoxy)ethylamino]propoxy]fenyl]-3-methyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 2 z 2-[4-(1,2-epoxypropoxy)fenyl]-3-methyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-onu a 2-(2-methylfenoxy)ethylaminu.

Produkt o teplotě tání 195 až 198 °C rezultuje ve výtěžku 13 % teorie.

Analýza: pro $C_{29}H_{33}N_3O_6$ (519,57)

vypočteno:

67,03 % C, 6,40 % H, 8,09 % N;

nalezeno:

67,23 % C, 6,53 % H, 8,13 % N.

Příklad 16

2-[4-(3-terc.butylaminopropoxy)fenyl]-3-methyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 3 z 2-[4-(3-chlorpropoxy)fenyl]-3-methyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-onu a terc.butylaminu.

Hydrochlorid tající při 283 až 286 °C rezultuje ve výtěžku 78 % teorie.

Analýza: pro $C_{24}H_{32}ClN_3O_4$ (461,97)

vypočteno:

62,39 % C, 6,98 % H, 9,10 % N, 7,67 % Cl;

nalezeno:

62,18 % C, 6,92 % H, 9,15 % N, 7,80 % Cl.

Příklad 17

2-[4-[3-(2-hydroxy-3-/3-methylfenoxy)propylamino]propoxy]fenyl]-3-methyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 3 z 2-[4-(3-chlorpropoxy)fenyl]-3-methyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-onu a 2-hydroxy-3-(2-methylfenoxy)propylaminu.

Hydrochlorid o teplotě tání 222 °C rezultuje ve výtěžku 22 % teorie.

Analýza: pro $C_{30}H_{36}ClN_3O_6$ (570,07)

vypočteno:

63,20 % C, 6,36 % H, 7,37 % N, 6,22 % Cl;

nalezeno:

62,91 % C, 6,51 % H, 7,27 % N, 6,50 % Cl.

Příklad 18

2-[3-methoxy-4-(2-hydroxy-3-terc.butylaminopropoxy)fenyl]-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 2-[3-methoxy-4-(1,2-epoxypropoxy)fenyl]-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-onu a terc.butylaminu.

Produkt tající po krystalizaci ze směsi acetonu a etheru při 100 až 105 °C rezultuje ve výtěžku 73 % teorie.

Analýza: pro $C_{24}H_{31}N_3O_5$ (441,53)

vypočteno:

65,29 % C, 7,08 % H, 9,52 % N;

nalezeno:

65,27 % C, 7,12 % H, 9,38 % N.

Příklad 19

2-[4-(2-hydroxy-3-terc.butylaminopropoxy)fenyl]-3-methyl-6-nitro-3,4-dihydrochinazolin-4-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 2-[4-(1,2-epoxypropoxy)fenyl]-3-methyl-6-nitro-3,4-dihydrochinazolin-4-onu a terc.butylaminu.

Produkt tající po krystalizaci ze směsi acetonu a etheru při 267 až 270 °C rezultuje ve výtěžku 31 % teorie.

Analýza: pro $C_{22}H_{26}N_4O_5$ (426,48)

vypočteno:

61,96 % C, 6,15 % H, 13,14 % N;

nalezeno:

61,83 % C, 6,07 % H, 12,97 % N.

Příklad 20

2-[4-(2-hydroxy-3-terc.butylaminopropoxy)fenyl]-3,6-dimethyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 2-[4-(1,2-epoxypropoxy)fenyl]-3,6-dimethyl-3,4-dihydrochinazolin-4-onu a terc.butylaminu.

Produkt tající po krystalizaci ze směsi acetonu a etheru při 146 až 150 °C rezultuje ve výtěžku 88 % teorie.

Analýza: pro $C_{23}H_{29}N_3O_3$ (395,51)

vypočteno:

69,85 % C, 7,39 % H, 10,62 % N;

nalezeno:

69,58 % C, 7,29 % H, 10,52 % N.

Příklad 21

2-[4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)fenyl]-3,6-dimethyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 2-[4-(1,2-epoxypropoxy)fenyl]-3,6-dimethyl-3,4-dihydrochinazolin-4-onu a isopropylaminu.

Produkt tající po krystalizaci ze směsi acetonu a etheru při 147 až 153 °C rezultuje ve výtěžku 87 % teorie.

Analýza: pro $C_{22}H_{27}N_3O_3$ (381,48)

vypočteno:

69,27 % C, 7,14 % H, 11,02 % N;

nalezeno:

69,21 % C, 7,23 % H, 11,07 % N.

Příklad 22

2-[4-(2-hydroxy-3-terc.butylaminopropoxy)fenyl]-3-methyl-6-chlor-3,4-dihydrochinazolin-4-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 2-[4-(1,2-epoxypropoxy)fenyl]-3-methyl-6-chlor-3,4-dihydrochinazolin-4-onu a terc.butylaminu.

Produkt tající po krystalizaci ze směsi acetonu a etheru při 166 až 168 °C rezultuje ve výtěžku 80 % teorie.

Analýza: pro $C_{22}H_{26}ClN_3O_3$ (415,92)

vypočteno:

63,53 % C, 6,30 % H, 10,10 % N, 8,52 % Cl;

nalezeno:

64,18 % C, 5,79 % H, 10,67 % N, 8,40 % Cl.

Příklad 23

2-[4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)fenyl]-3-methyl-3,4-dihydropyrido[2,3-e]pyrimidin-4-on-dihydrochlorid

a) 2-[4-(1,2-epoxypropoxy)fenyl]-3-methyl-3,4-dihydropyrido[2,3-e]pyrimidin-4-on

9,4 g (0,037 mol) 2-[4-hydroxyfenyl]-3-methyl-3,4-dihydropyrido[2,3-e]pyrimidin-4-onu se rozpustí ve 100 ml dimethylsulfoxidu a za míchání se přidá 4,5 g (0,04 mol) terc.butoxidu draselného. Po vzniku čirého roztoku se přidá 9,4 ml epibromhydriinu, směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, pak se vylije do 600 ml vody s ledem, vysrážený krystalický produkt se odsaje a vysuší se ve vakuové sušárně při teplotě 40 °C.

Produkt tající při 92 až 95 °C rezultuje ve výtěžku 9,3 g (81 % teorie).

Analýza: pro $C_{17}H_{15}N_3O_3$ (309,31)

vypočteno:

66,00 % C, 4,89 % H, 13,58 % N;

nalezeno:

66,13 % C, 4,96 % H, 13,42 % N.

b) 2-[4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)fenyl]-3-methyl-3,4-dihydropyrido[2,3-e]pyrimidin-4-on-dihydrochlorid
2,9 g (0,009 mol) produktu připraveného podle příkladu 23a) se spolu s 30 ml isopropylaminu nechá v ocelovém autoklávu reagovat při teplotě 120 °C. Po ukončení reakce se nadbytek aminu oddestiluje ve vakuu a zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu (zrnění 0,2 až 0,5 mm) za použití směsi methylenchloridu a methanolu (19 : 1) jako elučního činidla. Bezbarvý olejovitý zbytek po odpaření eluátu se rozpustí v 50 ml acetonu a z roztoku se etherickou kyselinou chlorovodíkovou vysráží dihydrochlorid.

Dihydrochlorid tající při 142 až 145 °C rezultuje ve výtěžku 2,0 g (50 % teorie).

Analýza: pro $C_{20}H_{26}Cl_2N_4O_3$ (441,37)

vypočteno:

54,42 % C, 5,94 % H, 12,69 % N, 16,07 % Cl;

nalezeno:

54,20 % C, 6,11 % H, 12,87 % N, 16,00 % Cl.

Příklad 24

2-[4-(2-hydroxy-3-terc.butylaminopropoxy)fenyl]-3-methyl-3,4-dihydropyrido[2,3-e]pyrimidin-4-on-dihydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 23 z 2-[4-(1,2-epoxypropoxy)fenyl]-3-methyl-3,4-dihydropyrido[2,3-e]pyrimidin-4-onu a terc.butylaminu.

Dihydrochlorid o teplotě tání 168 až 171 stupňů Cels'a rezultuje ve výtěžku 34 % teorie.

Analýza: pro $C_{21}H_{28}Cl_2N_4O_3$ (455,37)

vypočteno:

55,38 % C, 6,19 % H, 12,30 % N, 15,57 % Cl;

nalezeno:

55,30 % C, 6,25 % H, 12,26 % N, 15,52 % Cl.

Příklad 25

2-[4-(2-hydroxy-3-(2-/4-methoxyfenoxyl-ethylamino)propoxy)fenyl]-3-methyl-3,4-dihydropyrido[2,3-e]pyrimidin-4-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 23 z 2-[4-(1,2-epoxypropoxy)fenyl]-3-methyl-

-3,4-dihydropyrido[2,3-e]pyrimidin-4-onu a 2-(4-methoxyfenoxyl)ethylaminu.

Produkt o teplotě tání 132 až 135 °C rezultuje ve výtěžku 17 % teorie.

Analýza: pro $C_{26}H_{28}N_4O_5$ (476,51)

vypočteno:

65,53 % C, 5,92 % H, 11,75 % N;

nalezeno:

65,42 % C, 6,06 % H, 11,87 % N.

Příklad 26

2-[4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)fenyl]-3-methyl-3,4-dihydropyrido[3,4-e]pyrimidin-4-on-dihydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 23 z 2-[4-(1,2-epoxypropoxy)fenyl]-3-methyl-3,4-dihydropyrido[3,4-e]pyrimidin-4-onu a isopropylaminu.

Dihydrochlorid tající při 122 až 125 °C rezultuje ve výtěžku 68 % teorie.

Analýza: pro $C_{20}H_{26}Cl_2N_4O_3$ (441,35)

vypočteno:

54,42 % C, 5,94 % H, 12,69 % N, 16,06 % Cl;

nalezeno:

54,39 % C, 5,88 % H, 12,74 % N, 16,02 % Cl.

Příklad 27

2-[4-(2-hydroxy-3-terc.butylaminopropoxy)fenyl]-3-methyl-3,4-dihydropyrido[3,4-e]pyrimidin-4-on-dihydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 23 z 2-[4-(1,2-epoxypropoxy)fenyl]-3-methyl-3,4-dihydropyrido[3,4-e]pyrimidin-4-onu a terc.butylaminu.

Dihydrochlorid tající při 171 až 173 °C rezultuje ve výtěžku 66,6 % teorie.

Příklad 28

2-[4-[3-(2-hydroxy-3-/4-methoxyfenoxyl-propylamino)propoxy]fenyl]-8-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

a) 2-[4-(3-chlorpropoxy)fenyl]-8-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

2,7 g (10 mmol) 2-(4-hydroxyfenyl)-8-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-onu se rozpustí ve 30 ml sulfolanu a přidá se 1,5 g (10 mmol + 10 %) uhličitanu draselného. K vzniklému čirému roztoku se přidá 2,7 ml 1-brom-3-chlorpropanu a směs se míchá při teplotě místnosti až k úplnému proběhnutí reakce. Reakční směs se vylíje do vody s ledem, extrahuje se ethylacetátem, spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří se. Jako zbytek se získá bezbarvý olej, který po ochlazení zkrystaluje.

Produkt o teplotě tání 50 až 55 °C rezultuje ve výtěžku 3,0 g (88 % teorie).

Analýza: pro $C_{18}H_{17}ClN_2O_3$ (344,80)

vypočteno:

62,70 % C, 4,97 % H, 8,12 % N, 10,28 % Cl;
nalezeno:

62,45 % C, 4,84 % H, 8,07 % N, 10,09 % Cl.

b) 2-[4-[3-(2-hydroxy-3-/4-methoxyfenoxy/-propylamino)propoxy]fenyl]-8-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

1,5 g (4,4 mmol) sloučeniny získané postupem podle příkladu 28a) se při teplotě 120 °C nechá reagovat s 1,05 g (4,4 mmol + 10 %) 2-hydroxy-3-(4-methoxyfenoxy)-propylaminu. Po kvantitativním proběhnutí reakce se surový produkt vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu (zrnění 0,2 až 0,5 mm) za použití směsi methylenchloridu a methanolu (19 : 1) jako elučního činidla. Žlutý olejovitý zbytek po odpaření eluátu se rozpustí v acetonu a z roztoku se etherickou kyselinou chlorovodíkovou vystráží hydrochlorid.

Dihydrochlorid taje při 190 až 193 °C. Výtěžek činí 1,4 g (56 % teorie).

Analýza: pro $C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_6$ (578, 60)

vypočteno:

58,12 % C, 5,75 % H, 7,26 % N, 12,26 % Cl;

nalezeno:

58,34 % C, 5,71 % H, 7,34 % N, 11,98 % Cl

Příklad 29

2-[4-(2-hydroxy-3-terc.butylaminopropoxy)-fenyl]-3-isopropyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 2-[4-(1,2-epoxypropoxy)fenyl]-3-isopropyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-onu a terc.butylaminu.

Produkt o teplotě tání 145 až 147 °C rezultuje ve výtěžku 78 % teorie.

Analýza: pro $C_{25}H_{33}N_3O_4$ (439,56)

vypočteno:

65,62 % C, 7,41 % H, 9,18 % N;

nalezeno:

65,49 % C, 7,88 % H, 9,20 % N.

Příklad 30

2-[4-[2-hydroxy-3-(2-/3,4-dimethoxyfenyl/-N-propylethylamino)propoxy]fenyl]-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 2 z 2-[4-(1,2-epoxypropoxy)fenyl]-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-onu a 2-(3,4-dimethoxyfenyl)-N-propylethylaminu.

Produkt tající v rozmezí 112 až 117 °C rezultuje ve výtěžku 40 % teorie.

Analýza: pro $C_{32}H_{41}Cl_2N_3O_6$ (634,61)

vypočteno:

60,56 % C, 6,51 % H, 6,62 % N, 11,17 % Cl;

nalezeno:

59,89 % C, 6,79 % H, 6,70 % N, 11,15 % Cl.

Příklad 31

2-[4-(3-diethylaminopropoxy)fenyl]-3-methyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on-hydrojodid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 5 z 2-[4-(3-jódpropoxy)fenyl]-3-methylchinazolin-4-onu a diethylaminu.

Produkt taje při 218 až 222 °C

Analýza: pro $C_{22}H_{27}N_3O_2 \cdot HJ$ (493,38)

vypočteno:

53,55 % C, 5,71 % H, 8,51 % N;

nalezeno:

53,60 % C, 5,98 % H, 8,34 % N.

Příklad 32

2-[4-[4-(2-hydroxy-3-/4-methoxyfenoxy/propylamino)butoxy]fenyl]-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 3 z 2-[4-(3-brombutoxy)fenyl]-3-methyl-6-methoxy-3,4-dihydrochinazolin-4-onu a 2-hydroxy-3-(4-methoxyfenoxy)propylaminu.

Hydrochlorid taje při 105 až 107 °C.

Analýza: pro $C_{30}H_{36}ClN_3O_6$ (570,08)

vypočteno:

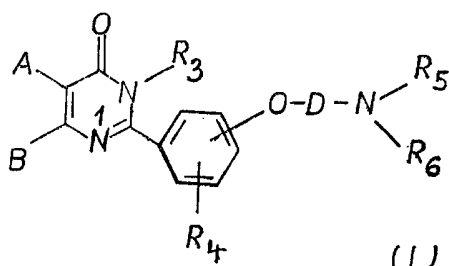
63,20 % C, 6,36 % H, 7,37 % N;

nalezeno:

63,15 % C, 6,21 % H, 7,18 % N.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových pyrimidinonů obecného vzorce I



ve kterém

A a B společně s oběma uhlíkovými atomy, na které jsou navázány, tvoří pyridinový nebo fenylový kruh, popřípadě substituovaný zbytky R₁ nebo/a R₂, přičemž

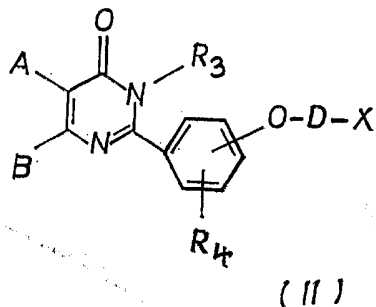
R₁ znamená atom halogenu, nitroskupinu, alkylovou nebo alkoxylovou skupinu, které obsahují vždy 1 až 3 atomy uhlíku a

R₂ znamená alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

D představuje alkylenovou skupinu se 3 nebo 4 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou hydroxyskupinou, každý ze symbolů R₃ a R₅, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

R₄ představuje atom vodíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a

R₆ znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo popřípadě hydroxyskupinou substituovanou přímou nasycenou alkylenovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, substituovanou v koncové poloze fenylovou nebo fenoxylou skupinou, přičemž fenylové jádro těchto skupin může být vždy mono- nebo disubstituované alkylovou nebo/a alkoxylovou skupinou obsahující vždy 1 až 3 atomy uhlíku, a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se propoxyfenylderivát obecného vzorce II



ve kterém

R₃, R₄, A, B a D mají shora uvedený význam a

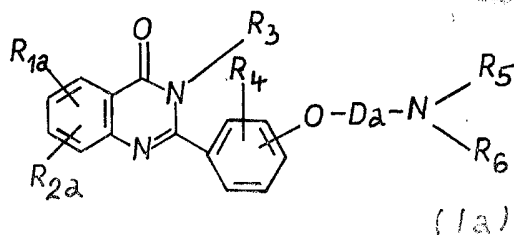
X představuje nukleofilně vyměnitelnou skupinu nebo X společně s hydroxylovou skupinou v β-poloze zbytku D představuje atom kyslíku, nechá reagovat s aminem obecného vzorce III



ve kterém

R₅ a R₆ mají shora uvedený význam a takto získaná sloučenina obecného vzorce I se pak popřípadě převede na svoji adiční sůl s kyselinou, zejména na svoji fyziologicky snášitelnou adiční sůl s anorganickou nebo organickou kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, k výrobě nových pyrimidinonů obecného vzorce Ia



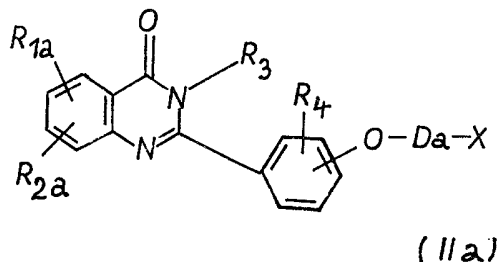
ve kterém

R₃, R₄, R₅ a R₆ mají význam jako v bodu 1,

R_{1a} představuje atom vodíku, atom halogenu, nitroskupinu nebo alkylovou či alkoxylovou skupinu obsahující vždy 1 až 3 atomy uhlíku,

R_{2a} znamená atom vodíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a

Da představuje n-propylenovou skupinu, popřípadě substituovanou v poloze 2 hydroxyskupinou, a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se propoxyfenylderivát obecného vzorce IIa



ve kterém

R_{1a} , R_{2a} , R_3 , R_4 a Da mají shora uvedený význam a

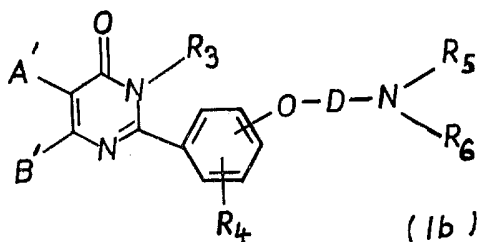
X představuje nukleofilně vyměnitelnou skupinu nebo X společně s hydroxylovou skupinou v β -poloze zbytku Da představuje atom kyslíku, nechá reagovat s aminem obecného vzorce III



ve kterém

R_5 a R_6 mají shora uvedený význam, a takto získaná sloučenina obecného vzorce Ia se pak popřípadě převede na svoji adiční sůl s kyselinou, zejména na svoji fyziologicky snášitelnou adiční sůl s anorganickou nebo organickou kyselinou.

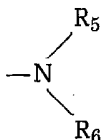
3. Způsob podle bodu 1, k výrobě nových pyrimidinonů obecného vzorce Ib



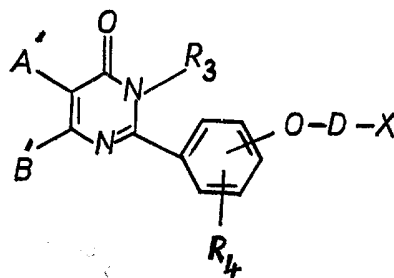
ve kterém

R_3 až R_6 a D mají význam jako v bodu 1 a

A' a B' společně s oběma uhlíkovými atomy, na které jsou navázány, tvoří pyridinový kruh nebo také methoxyfenylový kruh v případě, že D znamená popřípadě hydroxyskupinu substituovanou butylenovou skupinu nebo propylenovou skupinu a seskupení



představuje 2-hydroxy-3-(4-methoxyfenyloxy)propylaminoskupinu, a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se propoxyfenylderivát obecného vzorce IIb



(IIb)

ve kterém

A' , B' , D , R_3 a R_4 mají shora uvedený význam a

X má význam jako v bodu 1, nechá reagovat s aminem obecného vzorce III



ve kterém

R_5 a R_6 mají shora uvedený význam, a takto získaná sloučenina obecného vzorce Ib se pak popřípadě převede na svoji adiční sůl s kyselinou, zejména na svoji fyziologicky snášitelnou adiční sůl s anorganickou nebo organickou kyselinou.

4. Způsob podle bodů 1, 2 a 3, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě mezi 50 a 200 °C, s výhodou při teplotě mezi 70 až 150 °C.

5. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu.

6. Způsob podle bodů 1 až 5, vyznačující se tím, že se reakce provádí v rozpouštědle.