

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 761020 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 761020

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **14.04.1976**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **14.04.1976**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **25.10.1976**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

24.04.1975 US 571318

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Prizer Inc, 235 East 42nd Street New York, N.Y., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Nakanishi, Susumu, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

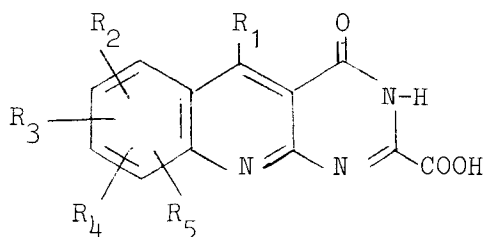
Alkyylipyrimido-(4,5-b)-kinolin-4(3H)-oni-2-karboksylaattien valmistusmenetelmä

Förfarande för framställning av alkylpyrimido-(4,5-b)-kinolin-4(3H9-on-2-karboxylater

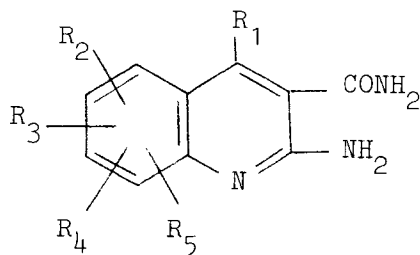
Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, New York, Yhdysvallat

Alkyylipyrimido(4,5-b)kinolin-4(3H)-oni-2-karboksylaattien valmistusmenetelmä -
Förfarande för framställning av alkylpyrimido(4,5-b)kinolin-4(3H)-on-2-karboxylater

Tämän keksinnön kohteena on parannettu menetelmä alkyylipyrimido(4,5-b)-
kinolin-4(3H)-oni-2-karboksylaattien valmistamiseksi, joilla on kaava



jossa R_1 on vety, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai fenyyli, kaksi symboleista R_2 , R_3 , R_4 ja R_5 ovat vetyatomeja, 1-4 hiiliatomia sisältäviä alkyyli-ryhmiä, 1-4 hiiliatomia sisältäviä alkoksiryhmiä, halogeeniatomeja, bentsyylioksi-, metyyli-
tio- tai bentsyyli-
tior-
y-
hmiä, ja toiset kaksi ovat vetyatomeja, 1-4 hiiliatomia sisältä-
viä alkyyli-ryhmiä, 1-4 hiiliatomia sisältäviä alkoksiryhmiä tai halogeeniatomeja,
tai R_2 ja R_3 , R_3 ja R_4 merkitsevät yhdessä alkyleenidioksiryhmiä ja ovat metyleeni-
dioksi- tai etyleenidioksiryhmiä, saattamalla 2-aminokinoliini-3-karboksamidi,
jolla on kaava



jossa R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja R_5 merkitsevät samaa kuin edellä, reagoimaan dialkyylioksaalaatin kanssa, jolla on kaava



jossa kumpikin R merkitsee 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliä.

Pyrimidiinien, myös pyrimido(4,5-b)kinolin-4(3H)-oni-2-karboksyylihappojen alkyyliestereiden valmistusta syklisoimalla 2-aminokinoliini-3-karboksiamidi dialkyylioksalaatin kanssa on kuvattu belgialaisessa patentissa 813 571, hyväksytty 11. lokakuuta 1974. Kuvatuissa menetelmissä kondensatio suoritetaan lämpötilavälillä $150-185^{\circ}\text{C}$, ja sivutuotteina muodostuvat vesi ja alkoholi poistetaan. Liuottimena käytetään yleensä suurta dialkyylioksalaattiylimäärää, ja joskus käytetään katalysaattorina emästä, kuten natriumalkoksidia tai natriumhydridiä. Reaktioon kuluu aikaa reagoivista aineista riippuen useasta tunnista kahteen päivään. Syklisointituotteiden saannot ovat useimmissa tapauksissa melko huonot. Yhdessä tapauksessa saanto ilmoitettiin kuitenkin tyydyttäväksi, nimittäin etyyli-7-fluoripyrimido(4,5-b)kinolin-4(3H)-oni-2-karboksylaatin valmistuksessa dietyylioksalaatista ja 6-fluori-2-aminokinoliini-3-karboksiamidista moolisuhteessa 15:1 18 tunnin aikana 160°C :ssa Baker et al., J. Org. Chem. 27, 4672-4674 (1962) ovat kuvanneet kondensatioreaktion, jossa dietyylioksalaatista ja antraniiliamidista (2:1 moolisuhde) saadaan ilman emäksen läsnäoloa $170-180^{\circ}\text{C}$:ssa kuuden tunnin aikana 57 % saannolla etyyli-4-kinatsoloni-2-karboksylaattia ja sivutuotteena bis-substituoitua oksimidia.

Valmistettaessa etyyli-4-kinatsoloni-2-karboksylaattia esillä olevan keksinnön menetelmällä ja käyttämällä samoja suhteita antraniiliamidia (0,05 moolia), dietyylioksalaattia (0,1 moolia) ja natriumetoksidia (0,15 moolia) kuin Baker et al. (loc.cit.), etanolissa $70-75^{\circ}\text{C}$:ssa tunnin ajan saatiin 78 %:n saannolla tuotetta, mikä eroaa selvästi Baker et. al. ilmoittamasta 57 %:n saannosta.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että reaktio suoritetaan reaktioinertissä liuottimessa noin $20-100^{\circ}\text{C}$:ssa, ja että dialkyylioksalaattia käytetään 1-3 ekvivalenttia yhtä 2-aminokinoliini-3-karboksamidin ekvivalenttia kohti, ja että reaktioseoksessa on yhtä 2-aminokinoliini-3-karboksamidin moolia kohti 2-3 moolia emästä, joka on 1-4 hiiliatomia sisältävä natriumalkoksidi, tri-fenyyli-metyyli-natrium, natriumhydridi, natriumamidi, natrium-3-aminopropyliamidi tai vastaava kaliumyhdiste.

Keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet ovat arvokkaita antiallergisia aineita, kuten BE-patentissa 813 571 on kuvattu.

Syklisointi suoritetaan saattamalla sopiva 2-aminokinoliini-3-karboksiamidi ja sopiva dialkyylioksalaatti reagoimaan moolisuhteessa noin 1:1-1:3 reaktiolle inertissä liuottimessa lämpötilassa alle noin 100°C ja sopivan emäksen läsnäollessa. Sopivia liuottimia ovat alkoholit, jotka vastaavat dialkyylioksalaattireagenssin alkyyliryhmiä, ja näiden alkoholien ja ksyleenin, tolueenin, bentseenin, dioksaenin, tetrahydrofuraanin tai muun alkoholin kanssa sekoittuvan liuottimen ja dime-tyylisulfoksidin seokset. Liuottimen käyttö ei ole tarpeellista reaktion suorituksen kannalta, mutta se on reaktionopeuden ja saannon kannalta edullista.

Dialkyylioksalaatin luonne ei ole kriittinen. Edullisia dialkyylioksalaatteja ovat ne, joissa alkyyliryhmät ovat identtisiä, koska niitä on helposti saatavina, niitä käyttäen valmistetut syklisointituotteet ovat vahvasti antiallergisia, reaktio tapahtuu helposti ja reaktioväliaineina voidaan käyttää hyvin saatavissa olevia alkoholeja ja syklisointiaineina natrium- (tai kalium) alkoksiedeja, joissa alkoholin ja alkoksidin alkyylisosat vastaavat dialkyylioksalaatin alkyylisosaa. Käytettäessä alkyylisalaatteja, joissa alkyyliryhmät ovat erilaisia, saadaan esteriseos. Tästä syystä on edullista käyttää dialkyylioksalaatteja, joissa alkyyliryhmät ovat samanlaisia, jolloin saadaan yksi ainoa tuote eikä esteriseosta.

Edullisia liuottimia ovat alkoholit. Esterivaihdon välttämiseksi on käytettävä liuottimena alkoholia, joka vastaa dialkyylioksalaattireagenssin esteriryhmää. Kuitenkin, kuten alaan perehtyneet toteavat esterivaihto voidaan välttää tai minimoida käyttämällä liuottimena haarautunutta alkoholia, kuten tert-butyylialkoholia, jolla on vain vähän taipumusta esterivaihtoon. Dialkyylioksalaatin moolisuhde 2-aminokinoliini-3-karboksiamidireagenssiin ei ole kriittinen, mutta sen tulisi olla vähintään 1:1. Syklisointituotteen saannon ja taloudellisista syistä yleensä noin kolmen mooliekvivalentin dialkyylioksalaattia suhde noin yhteen 2-aminokinoliini-3-karboksiamidireagenssia on edullinen. Suuremmat suhteet eivät näytä olevan edullisempia.

Erilaisia emäksiä voidaan käyttää tähän syklisointireaktioon. Sopivia emäksiä ovat natrium- ja kaliumalkoksidit, erityisesti ne, joissa alkoksidiyryhmä vastaa dialkyylioksalaatin alkoholiryhmää, natrium- ja kaliumhydridit, amidit ja 3-aminopropyliamidit, trifenyylimetyylinatrium ja trifenyylimetyylikalium. Emästä käytetään edullisesti suhteessa kaksi tai kolme mooliekvivalenttia 2-aminokinoliini-3-karboksiamidireagenssi-moolia kohti. On edullista käyttää moolisuhdetta 3:1 optimisaannon vuoksi. Suuremmat suhteet eivät näytä olevan edullisempia. Pienemmillä suhteilla on taipumus alentaa syklisointituotteen saantoa. Edullinen emäs on natriumalkoksidi, jossa alkoksidiyryhmä vastaa dialkyylioksalaatin alkyyliryhmää.

Reaktio suoritetaan lämpötilassa alle 100°C . Edullinen lämpötila-alue on noin $20-100^{\circ}\text{C}$. Taloudellisista syistä on edullista suorittaa reaktio alimmassa lämpötilassa, jossa reaktionopeus ja saanto ovat hyväksyttävissä, koska reaktioseos vaatii tällöin vähiten jäähdyttämistä ja lämmittämistä. Tämä on tietysti helposti määritettävissä kokeilemalla. Edullisen lämpötilan on täten todettu olevan alueella noin $25-50^{\circ}\text{C}$. Alempi alue on erittäin tyydyttävä käytettäessä reagoivina aineina dimetyyli- ja dietyylioksalaatteja. Ylempi alue on toisinaan edullinen käytettäessä reagoivana aineena dibutylioksalaattia.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksinnön mukaista menetelmää.

Esimerkki I

Etyyli-7,8-dimetoksi-4-pyrimido(4,5-b)kinolin-4(3H)-oni-2-karboksyylaatti

Dietyylioksalaattia (8,8 g, 0,06 mol) ja natriumetoksidia (4,0 g, 0,06 mol) etanolissa (160 ml) sisältävään liuokseen lisätään huoneen lämpötilassa sekoittaen 2-amino-6,7-dimetoksi-4-pyrimidiini-3-karboksimidia (5,0 g, 0,02 mol). Muodostuu keltainen suspensio. Noin tunnin kuluessa reaktioseos tulee sameaksi. Kahden tunnin sekoittamisen jälkeen lisätään piimaata (3,0 g) ja hiiltä (1,3 g) ja seosta sekoitetaan vielä viidentoista minuutin ajan. Sitten se suodatetaan piimaan läpi ja suodatinkakku pestään etanolilla (50 ml). Suodosta kuumennetaan palautusjäähdyttään ja jääetikkaa (2,4 ml, 0,04 mol) lisätään. Saostuu keltainen kiinteä aine. Puolen tunnin keittämisen jälkeen palautusjäähdyttään reaktioseos jäähdytetään huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitetaan vielä tunnin ajan. Tuote suodatetaan ja kuivataan 70°C :ssa tyhjiössä.

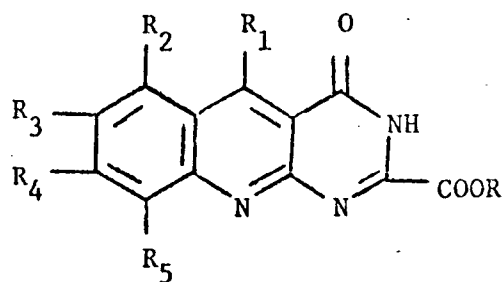
Saanto = 6,8 g, 98,8 %.

Analyysi: laskettu $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$ C 58,35; H 4,59; N 12,76 %
saatu C 57,81; H 4,58; N 12,46 %.

Tämän menettelyn toistaminen sillä erotuksella, että käytettiin kymmenker-
taisia määriä yllämainittuihin verrattuna, tuotti 91,7 %:n saannolla tuotetta.

Esimerkki II

Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkin I menettelyllä, mutta siinä käytetyt reagoivat aineet korvattiin ekvimolaarisilla määrillä sopivaa 2-aminokino-
liini-3-karboksimidia, sopivaa dialkylioksalaattia ja natriumalkoholaatteja ja alkoholeja, joissa alkyyliryhmät vastasivat käytetyn dialkylioksalaatin alkyyliryhmiä.



R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	T°C
C ₂ H ₅	H	H	H	H	H	22
C ₂ H ₅	H	H	F	H	H	22
C ₂ H ₅	H	H	H	F	H	22
C ₂ H ₅	H	H	Cl	H	H	22
C ₂ H ₅	H	H	-O-CH ₂ -O-		H	22
CH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	22
n-C ₄ H ₉	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	45-50
C ₂ H ₅	H	H	OCH ₃	H	OCH ₃	30
CH ₃	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	20
n-C ₃ H ₇	H	H	H	OCH ₃	H	20
CH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	25
CH ₃	H	H	OC ₂ H ₅	O-n-C ₄ H ₉	H	22
C ₂ H ₅	H	H	OC ₂ H ₅	OC ₇ H ₇	H	22
i-C ₃ H ₇	H	H	OC ₂ H ₅	OCH ₃	H	25
C ₂ H ₅	H	H	-O-CH ₂ -CH ₂ -O-		H	30
n-C ₄ H ₉	H	H	H	H	H	70-75
n-C ₄ H ₉	H	Cl	H	H	H	70-75
n-C ₄ H ₉	H	H	OCH ₃	H	H	22
n-C ₄ H ₉	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	40-45
C ₂ H ₅	H	H	Br	H	Br	25
C ₂ H ₅	H	Cl	H	H	Cl	25
C ₂ H ₅	H	OCH ₃	-O-CH ₂ -O-		H	25
C ₂ H ₅	H	H	SC ₇ H ₇	SC ₇ H ₇	H	30
C ₂ H ₅	H	H	OCH ₃	OC ₇ H ₇	Br	35
C ₂ H ₅	H	H	OC ₇ H ₇	OC ₇ H ₇	H	25

R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	T°C.
CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	30
C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	CH ₃	H	25
C ₂ H ₅	H	H	t-C ₄ H ₉	H	H	35
CH ₃	H	H	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	H	20
CH ₃	H	OCH ₃	OC ₇ H ₇	H	H	20
CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	20
CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	25
C ₂ H ₅	H	H	H	t-C ₄ H ₉	H	30
CH ₃	H	H	Cl	Br	Cl	22
n-C ₃ H ₇	H	OCH ₃	-O-CH ₂ -O-		OCH ₃	35
C ₂ H ₅	H	H	H	O-i-C ₃ H ₇	OCH ₃	22
CH ₃	H	H	O-n-C ₄ H ₉	O-n-C ₄ H ₉	H	90-100
C ₂ H ₅	H	H	SCH ₃	H	H	25
C ₂ H ₅	H	H	SCH ₃	SCH ₃	H	25
i-C ₃ H ₇	H	H	H	H	SCH ₃	25
C ₂ H ₅	H	H	SC ₇ H ₇	H	H	30
CH ₃	H	H	SC ₇ H ₇	C ₂ H ₅	H	25
C ₂ H ₅	H	H	OCH ₃	OC ₇ H ₇	H	30
C ₂ H ₅	H	H	OC ₇ H ₇	OCH ₃	H	20
C ₂ H ₅	H	OC ₇ H ₇	OCH ₃	OCH ₃	H	25
CH ₃	H	H	Cl	OC ₇ H ₇	H	25
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	H	H	H	H	22
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	H	CH ₃	H	H	22
CH ₃	C ₆ H ₅	H	SCH ₃	H	H	22
CH ₃	C ₆ H ₅	H	OCH ₃	OCH ₃	H	35
CH ₃	CH ₃	H	Cl	Br	Cl	35
n-C ₄ H ₉	CH ₃	H	F	H	H	40
n-C ₃ H ₇	CH ₃	H	-O-CH ₂ CH ₂ -O-		H	25
n-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	H	-O-CH ₂ -O-		H	25
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	H	SCH ₃	H	H	25
CH ₃	n-C ₄ H ₉	H	H	H	i-C ₃ H ₇	22
i-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	Br	H	H	H	22
CH ₃	n-C ₃ H ₇	H	Cl	H	H	22
CH ₃	n-C ₄ H ₉	H	H	H	H	22
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	H	OC ₇ H ₇	OCH ₃	H	25
CH ₃	C ₂ H ₅	OC ₇ H ₇	OCH ₃	H	H	25
CH ₃	n-C ₄ H ₉	H	SCH ₃	H	H	25
CH ₃	H	SC ₇ H ₇	H	H	SC ₇ H ₇	30
CH ₃	H	OC ₇ H ₇	Br	H	Br	35
C ₂ H ₅	H	H	SC ₇ H ₇	C ₂ H ₅	H	30
CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	35

Esimerkki III

Esimerkin I menettely toistetaan, mutta käytetään ekvimolaarisia määriä seuraavia emäksiä natriumetoksidin asemasta:

kaliummetoksidi

trifenyyylimetyylinatrium

natriumamidi

kalium-3-aminopropyyliamidi

natriumhydridi

Kussakin tapauksessa saadaan suunnilleen esimerkin I saantoja vastaavat saannot.

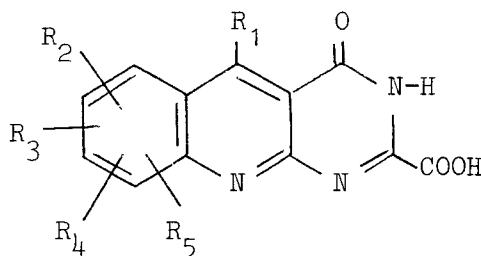
Esimerkki IVEtyyli-7,8-dimetoksi-4,5-b)kinolin-4(3H)-oni-2-karboksylaatti

Dietyylioksalaatti (DEO) ja 6,7-dimetoksi-2-aminoskinoliini-3-karboksiamidi (0,02 moolia) saatetaan reagoimaan etanolissa sopivan emäksen läsnäollessa käyttäen alla esitettyjä aika-, lämpötila- ja moolisuhdeolosuhteita. Kussakin tapauksessa saadaan syklisoitumisen tuloksena otsikon yhdistettä, joka otetaan talteen esimerkin I menetelmällä.

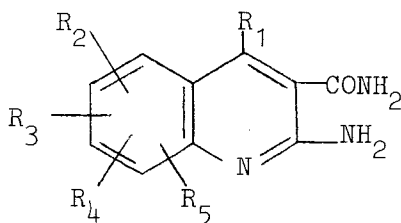
Moolia DEO	Emäs	Moolia emäs- tä	ml liuo- tinta	T ^o C	Aika (tunte- ja)
0.06	KOC ₂ H ₅	0.06	160	20	2
0.06	NaOC ₂ H ₅	0.04	160	25	2
0.04	NaOC ₂ H ₅	0.06	150	25	2
0.06	NaNH ₂	0.06	200	35	3
0.06	(C ₆ H ₅) ₃ CNa	0.06	200	30	2
0.06	(C ₆ H ₅) ₃ CK	0.06	200	30	2
0.02	NaOC ₂ H ₅	0.04	150	22	2
0.06	NaNH(CH ₂) ₃ NH ₂	0.06	250	50	2

Patenttivaatimus:

Menetelmä alkyylipyrimido(4,5-b)kinolin-4(3H)-oni-2-karboksylaattien valmistamiseksi, joilla on kaava



jossa R_1 on vety, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai fenyyli, kaksi symboleista R_2 , R_3 , R_4 ja R_5 ovat vetyatomeja, 1-4 hiiliatomia sisältäviä alkyyliryhmiä, 1-4 hiiliatomia sisältäviä alkoksiryhmiä, halogeeniatomeja, bentsyylioksi-, metyyylitio- tai bentsyyylitiorhmiä, ja toiset kaksi ovat vetyatomeja, 1-4 hiiliatomia sisältäviä alkyyliryhmiä, 1-4 hiiliatomia sisältäviä alkoksiryhmiä tai halogeeniatomeja, tai R_2 ja R_3 , R_3 ja R_4 merkitsevät yhdessä alkyleenidioksiryhmiä ja ovat metyleeni-dioksi- tai etyleenidioksiryhmiä, saattamalla 2-aminokinoliini-3-karboksamidi, jolla on kaava



jossa R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja R_5 merkitsevät samaa kuin edellä, reagoimaan dialkyylioksa- laatin kanssa, jolla on kaava



jossa kumpikin R merkitsee 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan reaktioinertissä liuottimessa noin 20-100°C:ssa, ja että dialkyylioksalaattia käytetään 1-3 ekvivalenttia yhtä 2-aminokinoliini-3-karboksamidin ekvivalenttia kohti, ja että reaktioseoksessa on yhtä 2-aminokino- liini-3-karboksamidin moolia kohti 2-3 moolia emästä, joka on 1-4 hiiliatomia sisältävä natriumalkoksidi, trifenyylimetyylinatrium, natriumhydridi, natriumamidi, natrium-3-aminopropyliamidi tai vastaava kaliumyhdiste.

*c1ccc2c(c1)c(c[nH]2)C(=O)N

COOR
↑
COOR

vari vardera R betecknar en alkyl med 1-4 kolatomer, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utföres i ett reaktionsinert lösningsmedel vid circa 20-100°C, och att dialkyloxalat användes 1-3 ekvivalenter per en ekvivalent av 2-aminokinolin-3-karboxamid, och att reaktionsblandningen innehåller per en mol 2-aminokinolin-3-karboxamid 2-3 mol av en bas, som är en natriumalkoxid med 1-4 kolatomer, trifenylmetylnatrium, natriumhydrid, natriumamid, natrium-3-aminopropylamid eller en motsvarande kaliumförening.

L. 11

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

751628

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

Suomi - Finland 53658 CORD 431/04

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland 2525050 CORD 431/04

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Olvi Markhamen

Allekirjoitus