

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 833523 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **833523**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification (IPC<sup>4</sup>)  
**C07D239/80**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **29.09.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **29.09.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **31.03.1984**

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

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

30.09.1982 US 430,552

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 •Ortho Pharmaceutical Corporation,** U.S. Route 202, Raritan, NJ 08869-0602, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 •Bandurco, Victor T.,** United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

**2 •Levine, Seymour D.,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

**3 •Mulvey, Dennis M.,** TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

**4 •Tobia, Alfonso J.,** United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Kolster Oy Ab,** Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

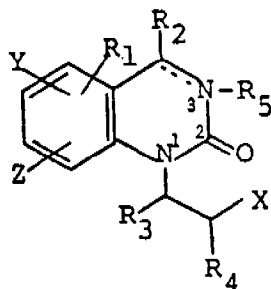
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**Ortosubstituoituja dihydroksi-2- (1H)kinatsolinoni-1-alkaanihappoja.**

**Orto-substituerade dihydroxi- 2(1H)kinazolinon-1-alkansyror.**

Ortosubstituoituja dihydroksi-2(1H)kinatsolinoni-1-alkaanihappoja

Keksintö koskee substituoituja kinatsolinoneja, joiden N<sub>1</sub>-asemassa on funktionaalinen ryhmä. Keksinnön kohteena olevilla substituoituilla kinatsolinoneilla on seuraava kaava



jossa R<sub>1</sub> on vety, amino tai nitro; R<sub>2</sub> on vety, 1-20 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 4-8 hiiliatomia sisältävänä sykloalkyyli, sykloalkyylialkyyli, jonka sykloalkyyli-ryhmässä on 4-8 hiiliatomia ja alkyyliryhmässä 1-3 hiiliatomia, halogeenialkyyli, jossa on 1-3 halogeenia ja 1-4 hiiliatomia ja jossa halogeeni on kloori, bromi tai fluori, tai bisykloalkyyli, kuten norbornyyli tai norbornyyli-metyyli; R<sub>3</sub> ja R<sub>4</sub> ovat samoja tai erilaisia ja ovat vety, alempi alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, aryyli tai substituoitu aryyli, kuten fenyyli, 2-, 3- tai 4-pyridyyli, 0-, m- tai p-hydroksifenyyli, halogeenifenyyli, kuten p-kloorifenyyli, p-fluorifenyyli, o-kloorifenyyli, 2,4-difluorifenyyli, alempi alkoksifenyyli, kuten metoksi-, etoksi- tai butoksifenyyli, alkyylifenyyli, jonka alkyyliryhmässä on 1-6 hiiliatomia; X on bentsyyli, karboksi, karbalkoksi, jonka alkoksiryhmässä on 1-3 hiiliatomia, syaani, karboksamido, metaanisulfonyyli, formyyl, aroyyli, kuten bentsoyyli, substituoitu bentsoyyli, jonka substituenttina on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, heteroaryyli, kuten 2-, 3- tai 4-pyridyyli tai 2-tienyyli; heteroaroyyli, kuten 2-, 3- tai 4-pyridoyyli, 2-tienoyyli, 2-furooyli tai 3-(1,2,5-)tiadiatsolyyli;

$R_5$  on vety, 1-6 hiiliatomia sisältävä alempialkyyli, bentsyyli tai substituoitu bentsyyli, jonka substituenttina on fluori, kloori, bromi, alkyyli- tai alkoksiryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, sillä edellytyksellä, että kun  
 5  $R_5$  ei ole vety, yhdiste on kvaternäärinen suola, kun 3,4-imiinisidos on tyydyttymätön ( $N_3:n$  ja  $C_4:n$  välissä on mahdollinen tyydyttymätön imiinisidos, ja  $N_3$  voi olla substituoitu tai substituoimaton); Y ja Z ovat vety tai hydroksi sillä edellytyksellä, että ainakin toinen niistä  
 10 on hydroksi (kun Y ja Z ovat molemmat hydroksiryhmiä, hydroksiryhmät ovat viereisissä asemissa joko 5,6- tai 6,7-asemassa); ja keksintö koskee fenolihydroksiryhmien ja  $N_1:n$  karboksyyli-ryhmän alkalimetalli- ja maa-alkali-metallisuoloja ja valittuja amiinisuoloja, kuten meglumiinin, piperatsiinin, N-metyylipiperatsiinin, morfo-  
 15 niinin ja alifaattisten 1-5 hiiliatomia sisältävien amiinien suoloja; aminoalkoholien, kuten etanoliamiinin, 2-amino-1,3-propaanidiolin ja bis(hydroksimetyyli)metyyliamiinin suoloja ja aminohappojen, kuten arginiinin,  
 20 lyysiinin ja ornitiinin suoloja.

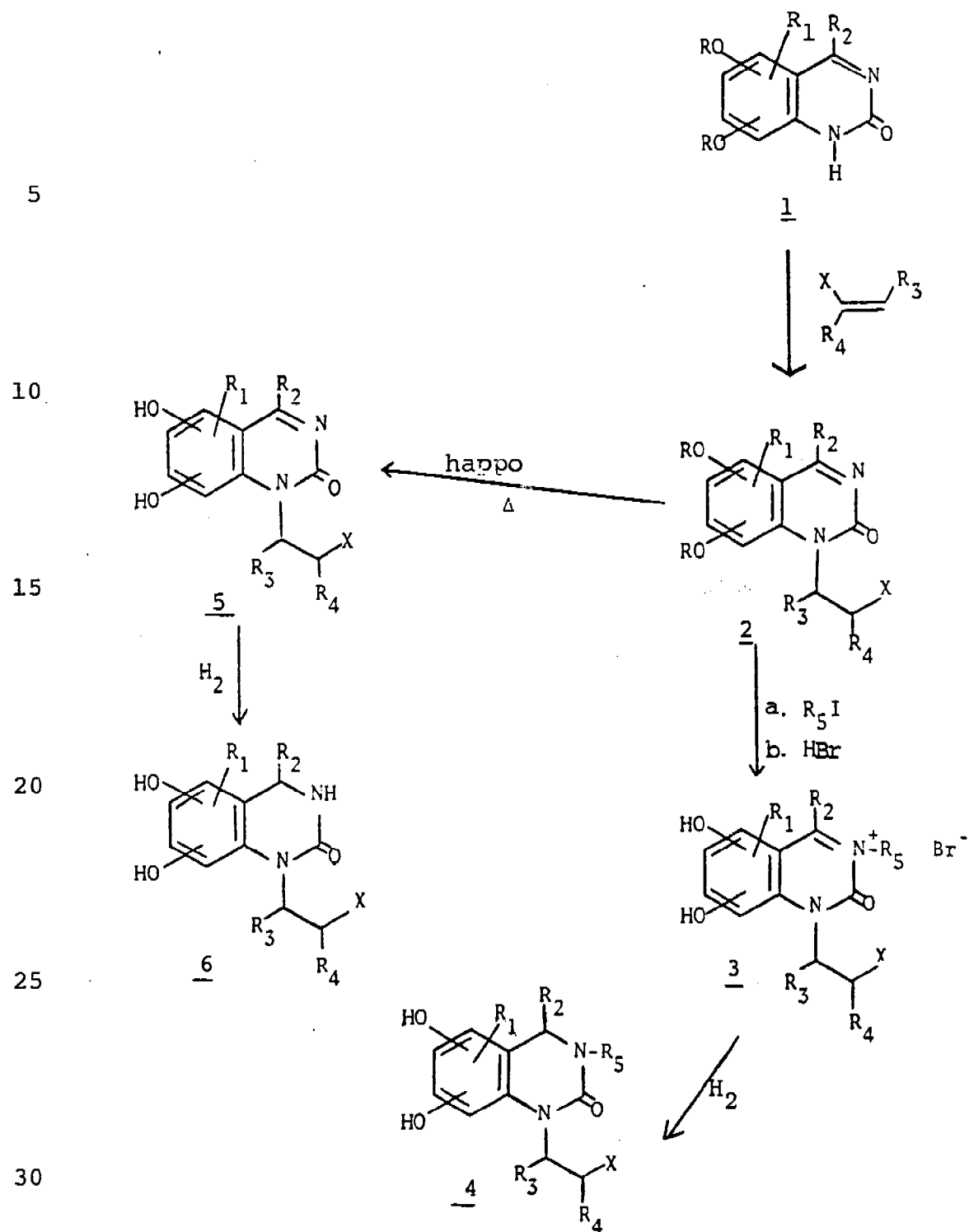
Edullisia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa  $R_1$  on vety;  $R_2$  on vety, alkyyli, sykloalkyyli, bisykloalkyyli tai halogeenialkyyli;  $R_3$  ja  $R_4$  ovat vety, alempi alkyyli, aryyli tai substituoitu aryyli; X  
 25 on karboksi, karboalkoksi, syaani, karboksamido tai formyyl;  $R_5$  on vety, alempi alkyyli, bentsyyli tai substituoitu bentsyyli sillä edellytyksellä, että kun  $R_5$  ei ole vety, yhdiste on kvaternäärinen suola, kun 3,4-imiinisidos on tyydyttymätön ( $N_3:n$  ja  $C_4:n$  välinen tyydyttymätön imiini  
 30 sidos on valinnainen, ja  $N_3$  voi olla substituoitu tai substituoimaton); Y ja Z ovat vety tai hydroksi sillä edellytyksellä, että ainakin toinen niistä on hydroksi; ja lisäksi fenolihydroksyyli-ryhmien ja  $N_1$ -karboksiryhmien alkalimetalli- ja maa-alkalimetallisuolat  
 35 ja valittujen amiinien, kuten meglumiinin, piperatsiinin, N-metyylipiperatsiinin, morfoliinin ja 1-5 hiiliatomia

sisältävien alifaattisten amiinien suolat, aminoalkoholien, kuten etanoliamiinin, 2-amino-1,3-propaanidiolin ja bis(hydroksimetyyli)metyyliamiininin suolat ja aminohappojen, kuten arginiinin, lysiinin ja ornitiinin suolat. Kun Y ja Z ovat molemmat hydroksiryhmiä, hydroksyyli-ryhmät sijaitsevat viereisissä hiiliatomeissa joko 5,6- tai 6,7-asemassa.

Kirjallisuudessa on kuvattu useita 6,7-dialkoksi-4-alkyyli-2(1H)-kinatsolinoneja [Budesinesky et al., Coll. Czech. Chem. Commun., 37, 2779 (1972); BE-patenttijulkaisu nro 765 947 (1971)]<sup>7</sup>. Missään näistä julkaisuista ei ole esitetty substituoituja kinatsolinoneja, joissa on hydroksiryhmiä bentseenirenkaassa. Tunnetut kinatsolinonit eivät myöskään ole samalla tavalla substituoituja N<sub>1</sub>-asemassa.

Keksinnön mukaiset uudet kinatsolinonit ovat renaalivasodilattoreita. Sellaisina ne lisäävät munuaisten verivirtaa ja ovat siten käyttökelpoisia sydänverisuonitau-  
deissa käytettäviä lääkkeitä. Lisäksi joillakin yhdisteistä ja välituotteista on käyttöä valmistettaessa uusia kinatsolinoneja, joilla on kardiotonista aktiviteet-  
tia.

Substituoituja kinatsolinoneja voidaan valmistaa seuraavan reaktiokaavion mukaisesti:



jossa  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  ja X merkitsevät edellä määritettyä, ja R on 1-5 hiiliatomia sisältävä alempi alkyyli.

Kuten reaktiokaaviosta voidaan nähdä,  $N_1$ -substituoitu kinatsolinoni (2) valmistetaan saattamalla substituoitu kinatsolinoni reagoimaan sopivasti substituoidun olefiinin kanssa, kuten metyylikinnamaatin, metyyliakrylaatin, metyylikrotonaatin, akryylinitriilin tai metyylietakrylaatin kanssa. Käytettävä erityinen olefiini riippuu halutun lopputuotteen substituutiotyypistä. Reaktio suoritetaan emäksisen katalysaattorin, kuten natriumkarbonaatin, kaliumkarbonaatin, kaliumfluoridin, natriumfluoridin, kaliumhydroksidin, natriumhydroksidin, alkalimetallialkoksidin, kuten kaliumetoksidin tai natriumetoksidin, kvaternäärisen ammoniumhydroksidin, kuten bentsyyli-metyyliammoniumhydroksidin, kvaternäärisen ammoniumfluoridin, kuten tetraetyyliammoniumfluoridin, tai tertiäärisen amiinin, kuten trietyyliamiinin läsnäollessa. Reaktiolämpötila vaihtelee  $-10^{\circ}\text{C}$ :sta  $100^{\circ}\text{C}$ :seen, edullinen reaktiolämpötila on noin  $65^{\circ}\text{C}$ .

$N_1$ -substituoitua kinatsolinonia (2) voidaan käyttää muiden  $N_1$ -substituoitujen kinatsolinonien valmistukseen reaktiokaaviossa esitettyjen reaktioiden mukaisesti.  $N_1$ -substituoitu kinatsolinoni (2) voidaan esimerkiksi sopivasti alkyloida alkyylijodidilla, kuten metyyli- tai etyylijodidilla, tai bentsyylijodidilla, kuten o-, m- tai p-fluoribentsyylijodidilla, o-, m- tai p-metyylibentsyylijodidilla tai o-, m- tai p-metoksibentsyylijodidilla vastaavaksi kvaternääriseksi suolaksi. Suola puolestaan voidaan hydrolysoida hapolla, kuten bromivetyhapolla tai jodivetyhapolla, vastaavaksi dihydroksiyhdisteeksi (3).  $N_1$ -substituoitu kinatsolinoni (2) voidaan muuttaa suoraan vastaavaksi dihydroksiyhdisteeksi (5) reaktiossa hapon kanssa, kuten bromivetyhapon tai jodivetyhapon kanssa. Dihydroksiyhdisteet (3 ja 5) voidaan sitten muuttaa osittain tyydyttyneiksi yhdisteiksi (4 ja 6) reaktiossa vedyn kanssa katalysaattorin, kuten platina-, pal-

ladium-, rodium- tai nikkelikatalysaattorin läsnäollessa. Pelkistysvaiheessa voidaan reagensseina käyttää myös ammoniumformiaattia, boraaneja ja metallihydrideja, kuten natriumboorihydridiä.

5 Sellaisten substituoitujen hydroksikinatsolinonien valmistuksessa, joissa substituentit ovat bentseenirenkään 6,7-asemassa, käytetyt lähtöaineet (1) voidaan valmistaa kahdella yleisellä tavalla. Ensimmäisessä menetelmässä sopivasti substituoitu alkoksianiliini muutetaan  
10 vastaavaksi isosyanaatiksi. Reaktio suoritetaan fosfeenia käyttäen sopivassa liuottimessa, kuten esimerkiksi bentseenissä, tolueenissa tai ksyleenissä. Isosyanaatti kondensoidaan sitten sopivan karboksamidin kanssa, jolloin saadaan vastaava addukti. Kondensaatio voidaan suorittaa joko  
15 ilman liuotinta tai inertissä liuottimessa, kuten ksyleenissä tai tolueenissa. Reaktio suoritetaan edullisesti lämpötilavälillä 100-150°C. Addukti syklistoidaan sitten polyfosforihappo, polyfosforihappoesterit ja fosforipentaoksidin ja metaanisulfonihapon seos. Syklisointiaineen ja adduktin suhde voi vaihdella 1:1 - 25:1 välillä, edullinen suhde on 5:1. Reaktio suoritetaan edullisesti  
20 100-130°C:ssa inertissä kaasukehässä, kuten typpikehässä. Toisessa reaktiotiessä sopivasti substituoitu asetofenoni nitrataan. Isomeerien erottamisen jälkeen substituoitu  
25 o-nitroasetofenoni pelkistetään vastaavaksi amiiniksi. Tämä puolestaan asyloidaan alkyylihalogeeniformiaatilla vastaavaksi uretaaniksi. Syklisoimalla näin saatu uretaani ammoniakkin avulla saadaan vastaava kinatsolinoni. Esimerkkejä näistä reaktioista on jäljempänä.

30 Farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät aktiivisena aineena keksinnön mukaista yhdistettä hyvin sekoitettuna farmaseuttisen kantaja-aineen kanssa, voidaan valmistaa tavanomaisilla farmaseuttisten koostumusten valmistuksessa käytetyillä menetelmillä. Kantaja-aine  
35 voi vaihdella riippuen halutusta lääkkeenantotavasta, joka voi olla suonensisäinen, suun kautta tapahtuva tai

parentetaalinen. Oraaliseen lääkeantoon tarkoitetuissa annosmuodoissa voidaan käyttää mitä tahansa tavallisia farmaseuttisia aineita, kuten esimerkiksi vettä, glykoleja, öljyjä, alkoholeja, makuaineita, säilöntäaineita, väriaineita, ym., kun kyseessä on nestemäinen valmiste, esimerkiksi suspensio, eliksiiri tai liuos, tai kantaja-aineita, kuten tärkkelyksiä, sokereita, laimennusaineita, rakeistusaineita, voiteluaineita, sideaineita, hajoamista edistäviä aineita ym. kun kyseessä ovat kiinteät oraaliset valmisteet, kuten jauheet, kapselit ja tabletit. Lääkeannon helppouden vuoksi edullinen oraalinen yksikkö-annosmuoto on tabletti tai kapseli, jolloin luonnollisesti käytetään kiinteitä farmaseuttisia kantaja-aineita. Haluttaessa tabletit voidaan standarditekniikalla päällystää sokeri- tai enteropäällysteellä. Parenteraalisissa lääkevalmisteissa kantaja-aineena on tavallisesti steriili vesi, vaikka valmisteeseen voidaan sisällyttää myös muita aineosia, kuten esimerkiksi liukoisuutta parantavia tai säilöntäaineita. Voidaan myös valmistaa injektioitavia suspensioita, jolloin voidaan käyttää sopivia nestemäisiä kantaja-aineita, suspendointiaineita, ym. Farmaseuttiset koostumukset ovat tavallisesti annokyksikön muodossa esim. tabletti, kapseli, jauhe, injektioannosteelusikallinen jne., joka sisältää noin 15-300 mg/kg, edullisesti noin 30-200 mg/kg aktiivista aineosaa.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä lähemmin. Ne on tarkoitettu ainoastaan keksintöä valaisemaan eivätkä ne rajoita sitä.

#### Esimerkki 1

6,7-dihydroksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-(3'-metyyli)propionihappomonohydrobromidi-monohydraatti

Metyyli-6,7-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-(3'-metyyli)-propionaatin (1,0 g, 3,2 mmol) liuosta etikkahapossa (10 ml) ja 48-%:isessä HBr-vesiliuoksessa (10 ml) keitetään palautusjäähdyttään 66 tuntia. Reaktioseos jäähdytetään. Muodostunut vihreä sakka suodatetaan,

pestään kylmällä eetterillä (20 ml) ja kuivataan vakuu-  
missa, jolloin saadaan 300 mg (25 %) tuotetta. sp.

220-222°C.

$\delta_{\text{TMS}}^{\text{TFA}}$  1,71-1,95 (d, 3H, 3'-CH<sub>3</sub>), 3,04

5 (s, 3H, 4-CH<sub>3</sub>) 3,18-3,53 (m, 1H, -C-CH<sub>3</sub>), 5,21-5,82 (m, 2H,  
|  
H  
-CH<sub>2</sub>-), 7,62 (s, 1H, C<sub>5</sub>-H), 7,79 (s, 1H, C<sub>8</sub>-H); M<sup>+</sup> 273.

#### Esimerkki 2

10 6,7-dihydroksi-3,4-dimetyyli-2(1H)kinatsolinonium-1-  
propionihappobromidi

Metyyli-6,7-dimetoksi-3,4-dimetyyli-2(1H)kinatsoli-  
nonium-1-propionaattijodidin (1,5 g, 33 mmol) liuosta  
etikkahapossa (10,5 ml) ja 48-%:isessä HBr-vesiliuoksessa  
15 (10,5 ml) keitetään palautusjäähdyttään 48 tuntia. Ruskea  
reaktioseos jäähdytetään huoneen lämpötilaan, ja muodos-  
tunut keltainen sakka suodatetaan. Sakka pestään kylmällä  
eetterillä (25 ml) ja kuivataan vakuuissa, jolloin saa-  
daan 650 mg (55 %) tuotetta, sp. 270-272°C.

20  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{TFA}}$  3,22 (s, 3H, 4-CH<sub>3</sub>), 3,01-3,42

(m, 2H, 2'-CH<sub>2</sub>), 4,12 (s, 3H, =N<sup>+</sup>CH<sub>3</sub>), 4,67-5,11 (t, 2H,  
|  
2'=CH<sub>2</sub>), 7,47 (s, 1H, C<sub>5</sub>-H), 7,93 (s, 1H, C<sub>8</sub>-H); M<sup>+</sup> 278  
(M-80).

25 Esimerkki 3

6,7-dihydroksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-(2'-metyyli)  
propionihappo

Metyyli-6,7-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-  
1-(2'-metyyli)propionaatin (2,40 g, 7,5 mmol) liuosta  
30 etikkahapossa (25 ml) ja 48-%:isessä HBr-vesiliuoksessa  
(25 ml) kuumennetaan palautusjäähdyttään tyypikehässä  
48 tuntia. Reaktioseos jäähdytetään jäähauteessa, konsent-  
roidaan vakuuissa puoleen tilavuuteen ja tehdään emäksi-  
seksi pH-arvoon 12 1-m natriumhydroksidiliuoksella  
35 (25 ml). Reaktioseos jäähdytetään jälleen ja tehdään  
happameksi pH-arvoon 5 jääetikalla. Saatu keltainen

sakka suodatetaan, pestään kylmällä eetterillä ja kuivataan vakuuissa, jolloin saadaan 1,60 g (76,9 %) tuotetta, sp. 266-268°C.

5  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{TFA}}$  1,38-1,65 (d, 3H, 2'-CH<sub>3</sub>), 2,99 (s, 3H-  
 $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{4-CH}_3 \end{array}$ ), 3,10-3,49 (m, 1H, -C-), 3,91-5,09 (m, 2H,  $\begin{array}{c} \text{-N-} \\ | \\ \text{CH}_2\text{-C} \end{array}$ ),  
 7,37 (s, 1H, C<sub>5</sub>-H), 7,72 (s, 1H, C<sub>8</sub>-H); M<sup>+</sup> 278.

10 Kun edellä esitetyssä menetelmässä metyyli-6,7-di-  
 metoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-(2'-metyyli)  
 propionaatin sijasta käytetään metyyli-6-metoksi-4-  
 metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propionaattia, metyyli-7-  
 metoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propionaattia,  
 metyyli-6-metoksi-2(1H)kinatsolinoni-1-propionaattia,  
 15 metyyli-7-metoksi-2(1H)kinatsolinoni-1-propionaattia,  
 metyyli-6-metoksi-5-trifluorimetyyli-2(1H)kinatsolinoni-  
 1-propionaattia ja metyyli-7-metoksi-4-trifluorimetyyli-  
 2(1H)kinatsolinoni-1-propionaattia, saadaan vastaavasti  
 6-hydroksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propionihappo,  
 20 7-hydroksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propionihappo,  
 6-hydroksi-2(1H)kinatsolinoni-1-propionihappo, 7-hydroksi-  
 2(1H)kinatsolinoni-1-propionihappo, 6-hydroksi-4-trifluori-  
 metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propionihappo ja 7-hydroksi-  
 4-trifluorimetyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propionihappo.

#### 25 Esimerkki 4

6,7-dihydroksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-(2'-metyyli)  
propionihappo-trikaliumsuola-monohydraatti

30 6,7-dihydroksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-  
 (2'-metyyli)propionihapon (1,5 g, 5,39 mmol) suspensioon  
 metanolissa (100 ml) lisätään typpikehässä hyvin sekoitta-  
 en 1,0-m KOH-metanoliliuosta (16,17 ml, 16,17 mmol).  
 Saatu tumma liuos suodatetaan typpikehässä ja suodos haih-  
 dutetaan vakuuissa. Jäännöksenä saatua keltaista kiin-  
 teätä ainetta trituroidaan asetonissa (40 ml). Tuote  
 35 suodatetaan, pestään eetterillä (20 ml), kuivataan vakuu-  
 mieksikkaattorissa huoneen lämpötilassa 16 tuntia, jolloin

saadaan 2,2 g (100 %) 6,7-dihydroksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-(2'-metyyli)propionihappo-trikaliumsuola-monohydraattia, sp.  $>300^{\circ}\text{C}$ .

Esimerkki 5

5 6,7-dihydroksi-4-metyyli-1-(3'-fenyylipropyyli)-2(1H)  
kinatsolinoni-monohydraatti

6,7-dimetoksi-4-metyyli-1-(3'-fenyylipropyyli)-  
(1H)kinatsolinonin (1,25, 3,6 mmol) ja 48-%:isen HBr-ve-  
siliuoksen (10 ml) seosta etikkahapossa (10 ml) kuumen-  
10 netaan palautusjäähdyttären ja sekoittaen 24 tuntia. Seos  
jähdytetään huoneen lämpötilaan ja kaadetaan jäille  
(100 g). Saostunut kellanruskea sakka suodatetaan, pes-  
tään vedellä (2 x 20 ml) ja sitten eetterillä (3 x 40 ml)  
ja ilmakeivataan, jolloin saadaan 1,21 g (100 %) tuo-  
15 tetta, sp.  $>275^{\circ}\text{C}$  /haj.).

$\delta$  TFA 2,00-2,70 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 2,75-3,30  
TMS (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{O}$ ), 3,00 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,30-5,00 (t, 2H,  
- $\text{CH}_2\text{N}$ ), 7,07 ja 7,65 (2s, 2H,  $\text{C}_5\text{H}$ ,  $\text{C}_8\text{H}$ ), 7,25 (s, 5H,  $\text{O}$ );  
20  $\text{M}^+$  310.

Kun edellä olevassa menetelmässä käytetään 6,7-  
dimetoksi-4-metyyli-1-(3-fenyylipropyyli)-2(1H)kinatsoli-  
nonin sijasta 6,7-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsoloni-  
1-(2-metaanisulfonyyli)etaania, 6,7-dimetoksi-4-metyyli-  
25 2(1H)kinatsoloni-1-(2-bentsoyyli)etaani ja 6,7-di-  
metoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsoloni-1,2(2'-pyridyyli)  
etaania, saadaan vastaavasti 6,7-dihydroksi-4-metyyli-1-  
(2-metaanisulfonyyli)etaani-2(1H)kinatsolinoni-monohydraat-  
ti, 6,7-dihydroksi-4-metyyli-1-(2-bentsoyyli)etaani-2  
30 (1H)kinatsolinoni-monohydraatti ja 6,7-dihydroksi-4-  
metyyli-1,2-(2'-pyridyyli)etaani-2(1H)kinatsoloni-  
monohydraatti.

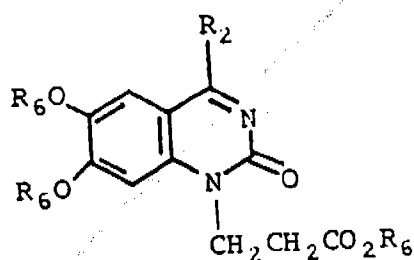
Kun edellä olevassa menetelmässä käytetään 6,7-di-  
metoksi-4-metyyli-1-(3-fenyylipropyyli)-2(1H)kinatsolino-  
35 nin sijasta 6,7-dimetoksi-4-metyyli-1-(3-fenyylipropyyli)-  
2(1H)kinatsolinonin sijasta 6,7-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)-

kinatsolinoni-1-propionitriiliä ja metyyli-6,7-dimetoksi-  
 4-metyyli-2(1H)-kinatsolinoni-1-(1-fenyyli)propionaattia,  
 saadaan vastaavasti 6,7-dihydroksi-4-metyyli-2(1H)kinatsoli-  
 noni-1-propionaldehydi, 6,7-dihydroksi-4-metyyli-2(1H)ki-  
 5 natsolinoni-1-propionihappo ja 6,7-dihydroksi-4-metyyli-  
 2(1H)kinatsolinoni-1-(1-fenyyli)propionihappo.

Seuraavat yhdisteet valmistetaan esimerkissä 3, 4  
 tai 5 kuvatulla menetelmällä käyttäen lähtöaineena sopi-  
 vasti substituotua kinatsolinonia:

10

15



20

jossa R<sub>6</sub> on kalium tai vety, ja R<sub>2</sub> merkitsee edellä mää-  
 riteltyä.

|    | R <sub>2</sub>                                                                                   | Hydrobromidisuo-<br>la sp./saanto % | Vapaa happo<br>Sp./saanto % | Trikaliumsuola<br>sp./saanto % |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
|    | H                                                                                                | 231-232°C/57,8                      |                             |                                |
|    | CH <sub>3</sub>                                                                                  | 257-259°C/82,5                      |                             | >300°C/96,9                    |
| 5  | CF <sub>3</sub>                                                                                  |                                     | 125-130°C/22,2              | >310°C/76,6                    |
|    | etyyli                                                                                           |                                     | 308-310°C/84,5              | 305-306°C/73,3                 |
|    | propyyli                                                                                         | 264-266°C/42,8                      | 328-329°C/71,4              | 310-312°C/97,2                 |
|    | isopropyyli                                                                                      |                                     | 310-312°C/73,3              | haj. >300°C/74,0               |
|    | n- pentyyli                                                                                      | 222-224°C/79,2                      | 275-277°C/72,3              |                                |
| 10 | n- heksyyli                                                                                      |                                     | 242-246°C/64,3              | haj. 220°C/68,2                |
|    | n- pentyyli                                                                                      |                                     | 248-250°C/91,6              |                                |
|    | n- oktyyli                                                                                       |                                     | 238-240°C/55,1              | 302-304°C/80,0                 |
|    | n- dekyyli                                                                                       |                                     | 164-166°C/71,6              | 259-261°C/100,0                |
|    | CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub><br> <br>CH <sub>2</sub> -CH-                                    | 276-278°C/88,0                      | 228-230°C/8,9               |                                |
| 15 | CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub><br> <br>CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> \ CH-                  |                                     | 276-278°C/74,6              | 298-300°C/91,5                 |
|    | CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub><br> <br>CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> \ CH-CH <sub>2</sub> - |                                     | 262-264°C/79,0              |                                |
| 20 |                                                                                                  |                                     |                             |                                |

### Esimerkki 6

Etyyli-6,7-dihydroksi-4-metyyli-2(lH)kinatsolinoni-1-propionaatti

6,7-dihydroksi-4-metyyli-2(lH)kinatsolinoni-1-propionihapon (2,0 g, 6,5 mmol) suspensiota abs. etanolissa (35 ml), joka sisältää metaanisulfonihappoa (1,0 ml) keitetään palautusjäähdyttään ja sekoittaen 3 vrk. Reaktioseos jäähdytetään huoneen lämpötilaan ja kaadetaan jäälle (200 g). Muodostunut kellanvihreä sakka suodatetaan, pestään vedellä, asetonilla ja eetterillä jakuivataan sitten vakuuissa, jolloin saadaan 1,75 g (92,2 %) tuotetta, sp. > 308°C (haj.).

<sup>δ</sup>TFA  
TMS 1,35-1,60 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,95-3,30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>C=O), 3,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,20-4,60 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-O), 4,65-5,00 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 7,35 (s, 1H, C<sub>5</sub>-H), 7,75 (s, 1H, C<sub>8</sub>-H); M<sup>+</sup> 292.

Esimerkki 7

6,7-dihydroksi-3,4-dimetyyli-3,4-dihydro-2(1H)kinatsolinoni-1-propionihappo

- 5 Kvaternäärisen suolan, 6,7-dihydroksi-3,4-dimetyyli-2(1H)kinatsolinonium-1-propionihappobromidin (1 mekv) luokseen jääetikassa (15 ml) lisätään 5-%:ista Pd(C-katalysaattoria (0,1 g), ja seosta hydrataan 310 kPa:n vedyn paineessa 12 tuntia. Katalysaattori suodatetaan ja suodos kaadetaan veteen (100 ml). Saostunut 6,7-dihydroksi-3,4-dimetyyli-3,4-dihydro-2(1H)kinatsolinoni-1-propionihappo
- 10 suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan vakuuissa.

Esimerkki 8

6,7-dihydroksi-3,4-dihydro-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propionihappomonohydraatti

- 15 6,7-dihydroksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propionihappomonohydraatin (5,0 g, 17,7 mmol) suspensioon on metanolissa (270 ml) lisätään 10 %:ista Pd/C-katalysaattoria (2,5 g), ja seosta hydrataan 310 kPa:n paineessa 16 tuntia. Katalysaattori suodatetaan, suodos haihdutetaan vakuuissa ja jäännöstä trituroidaan asetonissa, jolloin saadaan nahanruskea kiinteä tuote
- 20 (4,3 g, 91,4 %), sp. 202-204°C.

- 25 <sup>6</sup>TFA  
TMS 6,86 (s, 1H, 5-H), 6,83 (s, 1H, 8-H), 4,78 (d, 1H, J=7,0 Hz, 4-H), 4,36 (t, 2H, J=10 Hz, 2'-H), 3,03 (t, 2H, J=10 Hz, 1'-H), 1,55 (d, 3H, J=7 Hz, 4-CH<sub>3</sub>); M<sup>+</sup> 266.

Esimerkki 9

6,7-dihydroksi-3-bentsyyli-4-metyyli-2(1H)kinatsolinonium-1-propionihappo-bromidi

- 30 Metyyli-6,7-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propionaatin (10 g) liuokseen asetonissa (100 ml) lisätään bentsyylibromidia (10 ekv) ja liuoksen annetaan seistä huoneen lämpötilassa yön yli. Muodostunut kiteinen sakka suodatetaan ja kuivataan vakuuissa. Raaka kvaternäärinen suola liuotetaan jääetikan (70 ml) ja 48-%:isen
- 35

HBr-vesiliuoksen (70 ml) seokseen, ja seosta keitetään palautusjäähdyttään ja sekoittan 3 vrk. Seos jäähdytetään huoneen lämpötilaan, jolloin saadaan kiteisenä sakkana 6,7-dihydroksi-3-bentsyyli-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propionihappobromidi.

Samanlaisissa olosuhteissa saadaan käyttäen p-fluoribentsyylibromidia ja p-klooribentsyylibromidia vastaavasti substituoidut kvaternääriset suolat.

#### Esimerkki 10

6,7-dihydroksi-4-norbornyylimetyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propionihappohydrobromidi

Metyyli-6,7-dimetoksi-4-norbornyylimetyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propionaatin (5 g), 48-%:isen HBr-vesiliuoksen (40 ml) ja jääetikan (40 ml) seosta keitetään palautusjäähdyttään ja sekoittaen 3 vrk. Liuos jäähdytetään ja muodostunut kullanvärinen sakka suodatetaan, pestään asetonilla (25 ml) ja kuivataan vakuumissa, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

Kun edellä olevassa menetelmässä käytetään metyyli-6,7-dimetoksi-4-norbornyylimetyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propionaatin sijasta metyyli-6,7-dimetoksi-5-amino-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propionaattia ja metyyli-6,7-dimetoksi-5-nitro-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propionaattia, saadaan vastaavat hydrobromidit, 6,7-dihydro-5-amino-4-metyyli-2(1H)-kinatsolinoni-1-propionihappo-dihydrobromidi ja 6,7-dimetoksi-5-nitro-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propionihappo-hydrobromidi. Propionaattilähtöaineet valmistetaan esimerkissä G kuvatulla menetelmällä.

#### Esimerkki 11

6,7-dihydroksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propionihappo-monokaliumsuola

6,7-dihydroksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propionihapon (9,97 g, 37,10 mmol) suspensioon meta-nolissa (30 ml) lisätään typpikehässä 1-m KOH-metanoli-liuosta (37,10 ml, 37,10 mmol). Muodostunutta keltaista

lietettä sekoitetaan huoneen lämpötilassa typpikehässä 22 tuntia. Reaktioseos jäädytetään jäävesihauteessa ja suodatetaan. Keltainen sakka pestään kylmällä metanolilla (3 x 17 ml) ja kuivataan vakuumissa 120°C:ssa 5 336 tuntia (14 vrk). Tuote (10,41 g) saadaan keltaisena kiinteänä aineena, sp. 303-305°C.

#### Esimerkki 12

6,7-dihydroksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propionihappo-dikaliumsuola

10 6,7-dihydroksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propionihapon (45,0 g 167,47 mmol) suspensioon metanolissa (600 ml) lisätään huoneen lämpötilassa typpikehässä 1-m KOH-metanoliliuosta (334,94 ml, 334,94 mmol), jolloin lisäyksen päätyttyä seoksessa on suuri määrä 15 keltaista sakkaa. Lisätään vielä 200 ml metanolia ja sitten vettä, kunnes sakka liukenee. Vettä lisätään kaikkiaan 300 ml. Reaktioseosta sekoitetaan sitten huoneen lämpötilassa typpikehässä 30 minuuttia. Lievästi samea liuos suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin vakuumissa. 20 Saatua kellerävänruskeata puolikiinteätä jäännöstä trituroidaan asetonissa (300 ml), keltainen kiinteä aine suodatetaan ja kuivataan, jolloin saadaan dikaliumsuola (54,26 g, sp. > 325°C).

#### Esimerkki 13

25 6,7-dihydroksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propionihappo-monoarginiinisuo-la-monohydraatti

6,7-dihydroksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propionihapon (4,0 g, 14,6 mmol) ja L-arginiinin (2,34 g, 14,6 mmol) seos vedessä (150 ml) saa seistä 30 huoneen lämpötilassa 3 tuntia. 15 minuutin kuluttua liuos kirkastuu ja sitten alkaa muodostua keltaista sakkaa. 3 tunnin kuluttua sakka suodatetaan, pestään vedellä (15 ml), asetonilla (20 ml) ja sitten eetterillä (2 x 20 ml). Sakka kuivataan vakuumissa 60°C:ssa 35 3 tuntia, jolloin saadaan 5,81 g (93,8 %) aminohapposuolaa.

Esimerkki 14

6,7-dihydroksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propioni-  
happo-N-metyyliyglukamiinisuo

5        6,7-dihydroksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-  
propionihapon (0,79 g, 3 mmol), meglumiinin (0,59 g,  
3 mmol), metanolin (40 ml) ja veden 4 ml) seos saa seis-  
tää yön yli huoneen lämpötilassa. Muodostunut liete suoda-  
tetaan ja sakka pestään eetterillä (2 x 20 ml). 3 tun-  
nin ilmakeivatuksen jälkeen saadaan keltainen kiinteä  
10       amiinisuo (0,88 g, 62,51 %), sp. 197-198°C(haj.).

Monoetanoliamiinin, piperatsiinin, N-metyyli-pi-  
peratsiinin ja morfoliinin suolat valmistetaan samalla  
tavalla.

Esimerkki 15

15       6,7-dihydroksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propioni-  
happo-mono(2-metyyli-2-amino-1,3-propaanidioli)suo-  
la-  
monohydraatti

20       6,7-dihydroksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-  
propionihapon (1,0 g, 3,6 mmol) suspensioon metanolissa  
(40 ml) ja vedessä (10 ml) lisätään mono(2-metyyli-2-  
amino-1,3-propaanidiolia) (0,38 g, 3,6 mmol) ja seoksen  
annetaan seistä huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Saatu  
vaaleankeltainen sakka suodatetaan, pestään metanolilla  
(10 ml) ja eetterillä (2 x 10 ml) ja kuivataan vakuu-  
25       missa 6 tuntia 60°C:ssa, jolloin saadaan amiinisuo  
(1,18 g, 85,5 %), sp. 212-213°C.

Esimerkki 16

6,7-dihydroksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propioni-  
happo-mono(1-amino-2,3-propaanidioli)suo-la-hemihydraatti

30       6,7-dihydroksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-  
propionihapon (0,84 g, 3 mmol), mono(1-amino-2,3-propaani-  
diolin) (0,27 g, 3 mmol), metanolin (40 ml) ja veden  
(10 ml) seos saa seistä huoneen lämpötilassa yön yli.  
Muodostunut sakka eristetään ja pestään metanolilla  
35       (10 ml) ja eetterillä (1 x 20 ml). Sakka kuivataan  
typpivirrassa 3 tuntia, jolloin saadaan amiinisuo  
(0,94 g, 84,7 %).

Esimerkki 175,6-dihydroksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propionihappo-monohydrojodidi

5 Metyyli-5,6-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propionaattia (1,173 g, 3,83 mmol) käsitellään 50-%:isella HI-vesiliuoksella (13 ml) huoneen lämpötilassa, ja saatua kirkasta oranssinväristä liuosta keitetään tyypikehässä palautusjäähdyttäen 11 tuntia, sitten liuosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa yön yli. Saostunut oranssinväriäinen kiteinen sakka suodatetaan, pestään asetonilla ja kuivataan, jolloin saadaan 0,972 g (65 %) tuotetta, sp. 240-241°C (Haj.); IR (KBr)  $\mu$ , 2,23 (leveä, OH), 5,78 (C=O).

10

Kun edellä olevassa menetelmässä metyyli-5,6-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propionaatin sijasta käytetään metyyli-5,6-dimetoksi-4-trifluorimetyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propionaattia, metyyli-5,6-dimetoksi-4-isopropyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propionaattia, metyyli-4-syklopentyyli-5,6-dimetoksi-2(1H)kinatsolinoni-1-propionaattia ja metyyli-4-sykloheksyyli-5,6-dimetoksi-2(1H)kinatsolinoni-1-propionaattia, saadaan vastaavasti 5,6-dihydroksi-4-trifluorimetyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propionihappo-monohydrojodidi, 5,6-dihydroksi-4-isopropyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propionihappo-monohydrojodidi, 4-syklopentyyli-5,6-dihydroksi-2(1H)kinatsolinoni-1-propionihappo-monohydrojodidi ja 4-sykloheksyyli-5,6-dihydroksi-2(1H)kinatsolinoni-1-propionihappo-monohydrojodidi. Esterilähtöaineet valmistetaan esimerkissä G kuvatulla menetelmällä.

15

20

25

30

Esimerkki 186,7-dihydroksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propioni-  
happo-monohydraatti

- 5 Metyyli-6,7-dihydroksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-  
1-propionaatin (1,53, 5 mmol), etikkahapon (20 ml) ja  
48-%:isen HBr-vesiliuoksen (15 ml) suspensiota keitetään  
palautusjäähdyttään typpikehässä 120 tuntia. Liuotin  
poistetaan vakuumissa, jolloin saadaan vihertävän  
hydrobromidisuola (saanto 1,5 g, 88,2 %), sp. 292-295°C.  
10 Suolan liuoksen metanolissa (5 ml) lisätään kyllästettyä  
NaHCO<sub>3</sub>-vesiliuosta, kunnes pH on neutraali. Saostunut  
vapaa emäs suodatetaan, pestään asetonilla, jolloin  
saadaan vaaleanvihreä kiinteä tuote (saanto 1,0 g,  
76,9 %), sp. 308-310°C.
- 15 NMR:  $\delta_{TMS}^{TFA}$  7,80 (s, 1H, 5-H), 7,46 (s, 1H, 8-H), 4,66-5,08  
(m, 2H, 2'-H), 3,13 (m, 5H, 1'-H, 4-CH<sub>3</sub>) M<sup>+</sup> 264.

- Muut keksinnön mukaiset substituoidut mono- ja  
dihydroksi-2(1H)kinatsolinonit voidaan valmistaa millä  
20 tahansa edellä kuvatulla menetelmällä käyttäen lähtö-  
aineina sopivia substituoituja mono- tai dialkoksi-2  
(1H)-kinatsolinoneja, joiden valmistus on kuvattu jäljem-  
pä. pä.

- Uusien kinatsolinonien biologinen aktiviteetti  
25 määritettiin menetelmällä, jonka ovat kuvanneet Goldberg,  
L.I., Sonneville, P.F. ja McNay, J.L. (1968), "An  
investigation of the structural requirements for dopamine-  
like renal vasodilation; phenetyhylamines and apomorphine",  
J. Pharmacol. Exp. Ther. 163.

- 30 Aikuiset sekarotuiset koirat nukutetaan ja valmiste-  
taan kirurgisesti munuaisvaltimon verivirran sähkömag-  
neettiseen mittaukseen. Kaulavaltimoon pannaan kanyyli  
valtimoverenpaineen mittaamiseksi, ja lääkettä annetaan  
suonensisäisesti. Sydämen lyöntitiheys mitataan kartio-  
35 takometrillä. Munuaisten verisuonten vastus lasketaan  
suhteesta keskimääräinen valtimoverenpaine/munuaisval-

timoverivirta. Jokainen koira saa infuusiona dopamiinia 3,ug/min 10 minuutin ajan (1 ml/min) koiran vasteen määrittämiseksi munuaisten dopamiinireseptoristimulaatioon. Kumulatiiviset annos-vasteluvut saadaan infusoimalla koeyhdistettä progressiivisesti kasvavina (tavallisesti kolminkertaisina) infuusiomäärinä, jolloin jokaista annosta annetaan infuusiona 5 minuuttia. Kutakin infuusioannosta vastaava munuaisten valtimoverivirran lisääntymisen (tai munuaisten verisuonten vastuksen alenemisen) maksimi-% ennen lääkeantoa olevaan kontrollitasoon verrattuna lasketaan.

#### Lähtöaineiden valmistus

##### Esimerkki A

##### 3,4-dimetoksifenyyli-isosyanaatti

3,4-dimetoksianiliinin (1 ekv) liuosta bentseenissä (2 litraa) sisältyvään 3-kaulakolviin johdetaan kohtuullisella nopeudella fosgeenia (4 ekv). Kolvi jäähdytetään jäähähteessä 15 minuuttia, sitten liuosta kuumennetaan palautusjäähdyttään 1,75 tuntia ja samalla lisätään ylimäärin fosgeenia. Reaktioseosta keitetään palautusjäähdyttään yli yön, liuotin poistetaan vakuumis-  
sa, lisätään asetonia ja asetoni poistetaan vakuumis-  
Jäännöksenä saatu tummanruskea öljy tislataan  
132-134°C:ssa/0,6 mm. Saanto: 22,5 g.

##### Esimerkki B

##### N-(3,4-dimetoksifenyyli)-N'-propionyyliurea

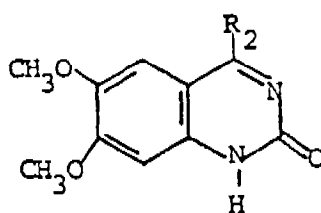
3,4-dimetoksifenyyli-isosyanaatin (26,0 g, 145 mmol) ja propionamidin (10,61 g, 145 mmol) seosta kuumennetaan 160-165°C:ssa 1,5 tuntia. Aluksi muodostuu homogeeninen vaaleankeltainen liuos, joka muuttuu kiinteäksi 15 minuutin kuluttua. Kuumennus lopetetaan, ja seoksen annetaan hitaasti jäähtyä. Seosta trituroidaan asetonissa, saatu valkea kiinteä aine suodatetaan ja kuviataan.  
Saanto: 32,45 g, sp. 193-197°C.

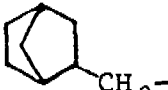
Esimerkki C6,7-dimetoksi-4-etyyli-2(1H)kinatsolinoni

N-(3,4-dimetoksifenyyli)-N'-propionyyliurea  
 (32,45 g, 128 mmol) suspensiosta polyfosforihapossa  
 (375,12 g, 1109 mmol) kuumennetaan typpikehässä  
 130-135°C:ssa samalla voimakkaasti sekoittaen 3,5 tuntia.  
 Seos kaadetaan jääveteen (500 g) ja sitä sekoitetaan.  
 Liuoksen pH säädetään väkevällä NH<sub>4</sub>OH:lla arvoon 5,5,  
 ja seoksen annetaan seistä yön yli huoneen lämpötilassa.  
 Muodostunut ruskea sakka suodatetaan ja kuivataan, jol-  
 loin saadaan 7,40 g valkeata kiinteätä ainetta. Suodos  
 uutetaan CHCl<sub>3</sub>:lla (5 x 250 ml), orgaaninen uute, kuiva-  
 taan (MgSO<sub>4</sub>), ja liuotin haihdutetaan vakuuissa. Jään-  
 nöksenä saatua nahanruskeata kiinteätä tuotetta tritu-  
 roidaan asetonissa, saatu nahanruskea kiinteä aine  
 (4,98 g) suodatetaan. Tuotteesta otettu näyte puhdiste-  
 taan liettämällä veteen ja kuivaamalla, sp.263-265°C.

$\delta_{\text{TFA}}$  7,50 (s, 1H, 5-H), 7,23 (s, 1H, 8-H), 4,30 (s, 3H, 6  
 $\delta_{\text{TMS}}$  tai 7-OCH<sub>3</sub>) 4,17 (s, 3H, 6 tai 7-OCH<sub>3</sub>), 3,50 (q, 2H,  
 J=8,0Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,70 (t, 3H, J=8,0Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Seuraavassa taulukossa valittuja esimerkkejä edellä  
 kuvatulla tavalla valmistetuista 2(1H)kinatsolinoneista.



|    | R <sub>2</sub>                                                                                                                                      | Sp. /°C | Saanto, % |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------|
|    | H                                                                                                                                                   | 247-248 | 67,5      |
|    | CH <sub>3</sub>                                                                                                                                     | 269-271 | 65,0      |
|    | CF <sub>3</sub>                                                                                                                                     | 280-282 | 46,3      |
| 5  | propyyli                                                                                                                                            | 208-210 | 53,8      |
|    | isopropyyli                                                                                                                                         | 238-240 | 86,0      |
|    | n-pentyyli                                                                                                                                          | 152-154 | 21,9      |
|    | $-\text{CH}_2-\text{CH} \begin{array}{l} \nearrow \text{CH}_3 \\ \searrow \text{CH}_3 \end{array}$                                                  | 199-202 | 14,4      |
| 10 | n-heksyyli                                                                                                                                          | 120-123 | 8,0       |
|    | n-heptyyli                                                                                                                                          | 184-186 | 78,2      |
|    | n-oktyyli                                                                                                                                           | 130-132 | 24,4      |
|    | n-dekyyli                                                                                                                                           | 166-167 | 37,4      |
|    | $-\text{CH}_2-$                                                   | 262-264 | 79,0      |
| 15 | $\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\   \quad   \\ \text{CH}_2-\text{CH}- \end{array}$                                                       | 253-255 | 12,6      |
|    | $\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\   \quad   \\ \text{CH}_2-\text{CH}- \\ \quad \diagup \quad \diagdown \\ \quad \text{CH}_2 \end{array}$ | 196-197 | 37,0      |
| 20 |                                                                  | 298-302 | 16,6      |

25

Esimerkki D3,4-dimetoksi-6-nitroasetofenoni

3,4-dimetoksiasetofenonia (1,8 ekv) lisätään 0,5 tunnin kuluessa 0°C:ssa typpihappoon (18 ekv). Seos saa seistä tunnin ajan 20°C:ssa, sitten tummanruskea liuos kaadetaan jääveteen. Raakatuote suodatetaan. Se kiteytetään uudelleen etyylialkoholista, jolloin saadaan puhdas tuote, sp. 124-126°C.

30

$\delta_{\text{CDCl}_3}$  2,50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,00 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>:t), 6,80, 7,59 (2s, 1H:t, C<sub>2</sub>-H, C<sub>5</sub>-H).

Esimerkki E6-amino-3,4-dimetoksisasetofenoni

3,4-dimetoksi-6-nitroasetofenonin (1 ekv) suspen-  
siota metanolissa hydrataan 10-%:isen Pd/C-katalysaatto-  
rin läsnäollessa 24 tuntia 310 kPa:n paineessa. Seos suo-  
datetaan, suodos haihdutetaan ja jäännös kiteytetään  
etyylialkoholista, jolloin saadaan puhdas tuote,  
sp. 98-100°C.  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  2,50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,80-3,85 (2s, 3H:t,  
TMS OCH<sub>3</sub>); 6,05, 7,05 (2s, 1H:t, C<sub>2</sub>-H, C<sub>5</sub>-H).

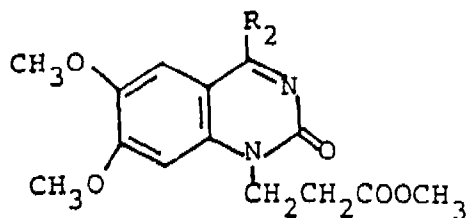
Esimerkki F2-(N-karbetoksiamino)-4,5-dimetoksisasetofenoni

Etyyliklooriformiaattia (1 ekv) lisätään varo-  
vasti samalla sekoittaen huoneen lämpötilassa 6-amino-  
3,4-dimetoksisasetofenoniin (3 ekv). Tummansruskeata  
reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 0,5 tun-  
tia. Seokseen lisätään NaOH-vesiliuosta, ja seosta  
sekoitetaan edelleen huoneen lämpötilassa tunnin ajan.  
Reaktioseos uutetaan kloroformilla, kloroformi haihdute-  
taan ja öljymäinen jäännös kiteytetään eetteristä, jol-  
loin saadaan tuote, sp. 97-99°C.

$\delta_{\text{CFCl}_3}$  1,10-1,50 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,85  
TMS ja 3,95 (2s, 3H:t, OCH<sub>3</sub>:t), 4,0-4,4 (q 2H, CH<sub>2</sub>),  
7,15 ja 8,20 (2s, 1H:t, C<sub>2</sub>-H, C<sub>5</sub>-H).

Esimerkki G

Yleinen menetelmä metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propio-  
naattien valmistamiseksi



Sopivasti substituoitu 2(1H)kinatsolinoni (5 g) sekoitetaan metanolin (75 ml), kloroformin (100 ml), metyyliakrylaatin (125 ml) ja Triton B:n (ylimäärin 40-%:ista metanoliliuosta) seokseen, ja seosta kuumennetaan palautusjäähdyttämällä ja sekoittaen 4-16 tuntia. Liuos jäähdytetään, liuotin haihdutetaan ja esteri eristetään kromatografoimalla silikageelillä.

Seuraavat yhdisteet valmistetaan edellä kuvatulla yleisellä menetelmällä:

10

|    | $R_2$                                                                                                                                                                   | sp. / °C |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
|    | H                                                                                                                                                                       | 186-188  |
|    | CH <sub>3</sub>                                                                                                                                                         | 155-157  |
| 15 | CF <sub>3</sub>                                                                                                                                                         | 140-143  |
|    | etyyli                                                                                                                                                                  | 132-134  |
|    | propyyli                                                                                                                                                                | 120-122  |
|    | isopropyyli                                                                                                                                                             | 112-114  |
|    | n- pentyyli                                                                                                                                                             | öljy     |
| 20 | n- heksyyli                                                                                                                                                             | 122-124  |
|    | n- heptyyli                                                                                                                                                             | 107-110  |
|    | n- oktyyli                                                                                                                                                              | 100-104  |
|    | n- dekyyli                                                                                                                                                              | öljy     |
| 25 | $\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\   \quad   \\ \text{CH}_2-\text{CH}- \end{array}$                                                                           | 140-142  |
|    | $\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\   \quad   \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}- \\ \quad \diagup \quad \diagdown \\ \quad \text{CH}_2 \end{array}$               | 103-105  |
| 30 | $\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\   \quad   \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH}-\text{CH}_2-$ | 92-95    |

Kun edellä olevassa menetelmässä käytetään lähtö-  
 aineina 6-metoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinonia, 4-  
 metyyli-7-metoksi-2(1H)kinatsolinonia, 6-metoksi-2  
 (1H)kinatsolinonia, 7-metoksi-2(1H)kinatsolinonia, 6-  
 5 metoksi-4-trifluorimetyyli-2(1H)kinatsolinonia ja 7-  
 metoksi-4-trifluorimetyyli-2(1H)kinatsolinonia, saadaan  
 vastaavat 1-propionihappoesterit.

Kun edellä olevassa menetelmässä käytetään substi-  
 tuoituna kinatsolinonina 3,4-dihydro-5,6-dimetoksi-4-  
 10 metyyli-2(1H)kinatsolinonia, 5,6-dimetoksi-4-metyyli-  
 2(1H)kinatsolinonia, 5,6-dimetoksi-4-trifluorimetyyli-  
 2(1H)kinatsolinonia, saadaan vastaavat 1-propionihappo-  
 esterit.

#### Esimerkki H

15 6,7-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-(2-metaa-  
 nisulfonyyli)etaani

6,7-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinonin (10 g),  
 kloroformin (100 ml), metanolin (100 ml) ja metyyli-  
 nyyliisulfonin (40 ekv) seosta käsitellään Triton B:llä  
 20 (bentsyyli-4-trimetyyliammoniumhydroksidi, 40 % metanolis-  
 sa, 1,1 ekv), ja seosta kuumennetaan palautusjäähdyttään  
 ja sekoittaen 24 tuntia. Liuos jäähdytetään huoneen lämpö-  
 tilaan ja liuotin haihdutetaan vakuuissa. Jäännös kromatogra-  
 foidaan silikageelillä, jolloin saadaan puhdas 6,7-dime-  
 25 toksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-(2-metaanisulfonyyli)  
 etaani.

#### Esimerkki I

6,7-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-(2-bentsoyy-  
 li)etaani

30 6,7-dimetoksi-6-metyyli-2(1H)kinatsolinonin (10 g),  
 kloroformin (100 ml) metanolin (100 ml) ja fenyyli-  
 vinyyliketonin (40 ekv) seokseen lisätään Triton B:tä (40 %  
 metanolissa, 1,1 ekv) ja liusota kuumennetaan palautus-  
 jäähdyttään ja sekoittaen 24 tuntia. Liuos jäähdytetään  
 35 huoneenlämpötilaan, liuotin haihdutetaan vakuuissa ja  
 jäännös kromatografoidaan silikageelillä, jolloin saadaan

puhdas 6,7-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-(2-bentsoyyli)etaani.

Esimerkki J

6,7-dimetoksi-4-metyyli-2-(1H)kinatsolinoni-1- $\bar{2}$ -(2'-pyri-  
fyyli)etaani $\bar{7}$

6,7-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinonin (10 g), kloroformin (100 ml), metanolin (100 ml) ja 2-vinyylipyridiinin (25 ekv) seokseen lisätään Triton B:tä (40 % metanolissa, 1,1 ekv) ja liuosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen ja sekoittaen 24 tuntia. Liuos jäähdytetään huoneen lämpötilaan ja liuotin haihdutetaan vakuumissa. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä, jolloin saadaan puhdas 6,7-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1- $\bar{2}$ -(2'-pyridyyli)etaani $\bar{7}$ .

Kun edellä kuvatussa menetelmässä käytetään 2-vinyylipyridiinin sijasta 4-vinyylipyridiiniä, saadaan vastaava 4'-pyridyyli-johdannainen.

Esimerkki K

6,7-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propionaldehydi

6,7-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinonin (10 g), metanolin (100 ml), kloroformin (100 ml) ja akroleiinin (40 ekv) liuosta käsitellään Triton B:llä (40 % metanolissa, 1,1 ekv). Saatu seos haihdutetaan vakuumissa, ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä, jolloin saadaan puhdas 6,7-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propionaldehydi.

Esimerkki L

6,7-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propionitriili

6,7-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinonin (10 g), kloroformin (100 ml), metanolin (100 ml) ja akryylnitriilin (ylimäärin) liuosta käsitellään Triton B:llä (40 % metanolissa, ylimäärin). Liuosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen ja sekoittaen 24 tuntia. Saatu liuos jäähdyte-

tään huoneen lämpötilaan, ja liuotin haihdutetaan vakuu-  
missa. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä, jolloin  
saadaan puhdas 6,7-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsoli-  
noni-1-propionitriili.

5

#### Esimerkki M

Metyyli-6,7-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-  
(1-fenyyli)propionaatti

6,7-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinonin (10 g),  
kloroformin (100 ml), metanolin (100 ml) ja metyyli- $\alpha$ -  
10 fenyyliakrylaatin (ylimäärin) liuosta käsitellään Triton  
B:llä (40 % metanolissa, 1,1 ekv), ja saatua liuosta kuu-  
mennetaan palautusjäähdyttären ja sekoittaen 24 tuntia.  
Liuos jäähdytetään huoneen lämpötilaan, liuotin haihdu-  
tetaan vakuuissa ja jäännös puhdistetaan kromatografoi-  
15 malla silikageelillä, jolloin saadaan puhdas 6,7-dimetoksi-  
4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-(1-fenyyli)propionaatti.

Kun edellä oleva menetelmä toistetaan käyttären  
metyyli- $\alpha$ -fenyyliakrylaatin sijasta metyyli(2,4-difluori-  
fenyyli)akrylaattia, metyyli(4-kloorifenyyli)akrylaat-  
20 tia ja metyyli(4-metoksifenyyli)akrylaattia, saadaan  
vastaavat kinatsolinonit, metyyli-6,7-dimetoksi-4-me-  
tyyli-2(1H)kinatsolinoni-1- $\bar{1}$ -(2,4-difluorifenyyli)pro-  
pionaatti $\bar{7}$ , metyyli-6,7-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsoli-  
noni-1- $\bar{4}$ -kloorifenyyli)propionaatti $\bar{7}$  ja metyyli-6,7-di-  
25 metoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1- $\bar{1}$ -(4-metoksife-  
nyyli)-propionaatti $\bar{7}$ .

#### Esimerkki N

Metyyli-6,7-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-  
(2-fenyyli)propionaatti

30 6,7-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinonin (10 g),  
kloroformin (100 ml), metanolin (100 ml) ja metyylikinna-  
maatin (ylimäärin) liuosta käsitellään Triton B:llä  
(50 % metanolissa, 1,1 ekv), ja saatua liuosta keitetään  
palautusjäähdyttären ja sekoittaen 24 tuntia. Liuos haih-  
35 dutetaan vakuuissa, ja jäännös puhdistetaan kromatogra-  
foimalla silikageelillä. Saadaan puhdas 6,7-dimetoksi-4-

metyyli-2 (1H)kinatsolinoni-1-(2-fenyyli-propionaatti).

Kun edellä olevassa menetelmässä käytetään metyylikinnamaatin sijasta metyyli-2,4-difluorikinnamaattia, metyyli-4-kloorikinnamaattia ja metyyli-4-metoksikinnamaattia, saadaan vastaavat kinatsolinonit, metyyli-6,7-dimetoksi-4-metyyli-2 (1H)kinatsolinoni-1- $\sqrt{2}$ -(2,4-difluorifenyyli)-propionaatti<sup>7</sup>, metyyli-6,7-dimetoksi-4-metyyli-2 (1H)kinatsolinoni-1- $\sqrt{2}$ -(4-kloorifenyyli)propionaatti<sup>7</sup> ja metyyli-6,7-dimetoksi-4-metyyli-2 (1H)kinatsolinoni-1- $\sqrt{2}$ -(4-metoksifenyyli)propionaatti.

#### Esimerkki O

6,7-dimetoksi-4-(2-norbornyyylimetyyli)-2 (1H)kinatsolinoni

Norbornyyli-2-etikkahapon (25,0, 0,16 mol) liuokseen bentseenissä (50 ml) lisätään tionyylikloridia (75 ml) ja seosta keitetään palautusjäähdyttäen ja sekoittaen 12 tuntia. Haihtuvat aineet haihdutetaan kierto-haihduttimessa noin 50°C:ssa. Saatu happokloridi liuotetaan tetrahydrofuraaniin (150 ml) ja liuokseen lisätään hitaasti väkevää NH<sub>4</sub>OH-vesiliuosta (200 ml) samalla sekoittaen. 30 minuutin seisottamisen aikana muodostuu sakka. Se suodatetaan ja pestään hyvin kylmällä vedellä, kuivataan, jolloin saadaan 15,3 g (62,5 %) norbornyyli-2-asetamidia, sp. 144-146°C.

3,4-dimetoksifenyyli-isosyanaatin (8,95 g, 0,05 mol) ja norbornyyli-2-asetamidin (6,12 g, 0,04 mol) seos sulatetaan typpikehässä 130-140°C:ssa samalla sekoittaen tunnin ajan. Seoksen jäähdyttyä lisätään asetonia (100 ml) ja seos rikotaan käsin. Tunnin seisotuksen jälkeen huoneenlämpötilassa sakka eristetään ja kuivataan vakuumissa. Adduktin (9,0 g, 0,027 mol) liuosta polyfosforihapossa (200 g) kuumennetaan 130-140°C:ssa sekoittaen 3 tuntia. Seos jäähdytetään ja kaadetaan jäille (1500 g) hyvin sekoittaen. Saadun vaaleanvihreän liuoksen pH säädetään noin arvoon 8,0 väkevällä ammoniakiliuoksella. Muodostunut sakka eristetään, pestään tislatusella vedellä (2 x 50 ml) ja kuivataan, jolloin saadaan nahanruskea

kiinteä 6,7-dimetoksi-4-(2-norbornyyylimetyyli)-2(1H) kinatsolinoni. Se kiteytetään 95-%:isesta etanolista, saadaan 2,0 g vaaleankeltaisia kiteitä, sp. 231-232°C.

Esimerkki P

5 Metyyli-6,7-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-(3'-metyyli)propionaatti

Triton B:tä (26,0 ml, 40 % metanolissa) lisätään hitaana virtana 6,7-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinonin (20,0 g, 91 mmol), metyylikrotonaatin (90,0 g, 900 mmol), metanolin (80 ml) ja kloroformin (126 ml) 10 0°C:seen jäähdytettyyn seokseen. Reaktioseosta keitetään palautusjäähdyttäen ja sekoittaen 18 tuntia. Seos jäähdytetään huoneen lämpötilaan, ja suspensio suodatetaan. Suodos haihdutetaan vakuumissa, jolloin saadaan kevyt 15 kiinteä aine, joka kromatografoidaan SilicAR CC-7:llä (125 g), joka on preparoitu CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/etyyliasetaatiseoksen (1:1). Eluoimalla metanoli(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-seoksella (metanolia 5-20 %), saadaan oranssinvärinen kiinteä tuote (560 mg, 1,9 %), sp. 55-56°C.

20 Esimerkki Q

Metyyli-6,7-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-(2'-metyyli)propionaatti

Triton B:tä (26,0 ml), 40 % metanolissa) lisätään hitaana virtana ja sekoittaen 6,7-dimetoksi-4-metyyli-2 25 (1H)kinatsolinonin (20,0 g, 91 mmol), metyyliakrylaatin (206 ml), metanolin (79 ml) ja kloroformin (127,5 ml) 0°C:seen jäähdytettyyn seokseen. Reaktioseosta sekoitetaan 18 tuntia huoneen lämpötilassa ja sitten 66 tuntia 50°C:ssa. Suspensio jäähdytetään jäähauteessa, ja sakka 30 suodatetaan. Suodokseen lisätään vettä (75 ml), ja saatu liuos uutetaan metyleenikloridilla (4 x 100 ml). Uute kuivataan (MgSO<sub>4</sub>), suodatetaan ja haihdutetaan vakuumissa, saadaan punertava öljy, joka kromatografoidaan etyyliasetattiin preparoidulla SilicAR CC-7:llä. Eluoimalla 35 malla 5-10 % etyyliasetattia sisältävällä etanolilla saadaan öljy. Trituroimalla öljyä kylmässä etyyliasetatti/

eetteri-seoksessa (1:1) saadaan valkeita kiteitä. Ne suodatetaan, pestään eetterillä (25 ml) ja kuivataan vakuuissa, jolloin saadaan metyyli-6,7-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-(2'-metyyli)propionaatti.

5           Esimerkki R

Metyyli-6,7-dimetoksi-4-norbornyylimetyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-(2'-metyyli)propionaatti

6,7-dimetoksi-4-norbornyylimetyyli-2(1H)kinatsolinonin (10 g), kloroformin (50 ml), metanolin (50 ml) ja metyyliakrylaatin (50 ml) seosta käsitellään Triton B:llä (bentsyyli-4-trimetyyliammoniumhydroksidi, 40 % metanolissa, 20 ml, ylimäärin). Reaktioseoksen jatkokäsittelyn ja kromatografiapuhdistuksen jälkeen saadaan puhdas tuote.

15           Esimerkki S

Metyyli-6,7-dimetoksi-3,4-dihydro-3,4-dimetyyli-2(1H)kiantsolinoni-1-propionaatti

6,7-dimetoksi-3,4-dimetyyli-2(1H)kinatsolinonium-1-propionaattibromidin (1 ekv) liuokseen etanolissa (700 ml) lisätään 10 g 10-%:ista Pd/C-katalysaattoria. Seosta hydrataan noin 310 kPa:n paineessa 16 tuntia kunnes vedyn sitoutuminen lakkaa. Katalysaattori suodatetaan pois ja suodos konsentroidaan vakuuissa. Saatu kiinteä aine kiteytetään asetonista, jolloin saadaan 60-70 %:n saannolla puhdasta metyyli-6,7-dimetoksi-3,4-dihydro-3,4-dimetyyli-2(1H)kinatsolinoni-1-propionaattia.

Esimerkki T

6,7-dimetoksi-5-nitro-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni

1 ekvivalentti 6,7-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinonia lisätään 45 minuutin kuluessa väkevän (70 %) typpihapon (6 ekv) ja väkevän rikkihapon seokseen (5:1) lämpötilassa  $0^{\circ} \pm 3^{\circ}\text{C}$ . Tunnin kuluttua samassa lämpötilassa liuos kaadetaan jäämurskalle (1000 ml). Raakatuote suodatetaan, sakkaa sekoitetaan kiehuvan alkoholin kanssa ja saatu suspensio suodatetaan. Kiteyttämällä etyylialkoholista saadaan 6,7-dimetoksi-5-nitro-

4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni.

Esimerkki U

6,7-dimetoksi-5-amino-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni

- 5  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ :n (13 ekv) liuosta vedessä (6 osaa) kuumennetaan  $95^\circ\text{C}$ :ssa. Lisätään 6,7-dimetoksi-5-nitro-4-metyyli-2(1H)kinatsolinonia (1 ekv) suspendoituna 800 ml:aan vettä  $80^\circ\text{C}$ :ssa, ja muodostunutta keltaista seosta kuumennetaan  $98-100^\circ\text{C}$ :ssa 15 minuuttia. Seokseen lisätään 15 minuutin kuluessa tipoittain ammoniumhydrok-
- 10 sidia (13 ekv) pitäen lämpötila koko ajan  $98-100^\circ\text{C}$ :ssa. Saatua mustaa reaktioseosta sekoitetaan  $98-100^\circ\text{C}$ :ssa 30 minuuttia seos suodatetaan kuumana, ja musta sakka pestään kuumalla vedellä. Ruskehtava suodos uutetaan kloroformilla. Liuotin haihdutetaan vakuuissa, jolloin
- 15 saadaan tummanruskea puolikiinteä raakatuote. Kiteyttämällä etyylialkoholista saadaan puhdas tuote.

Esimerkki V

6,7-dimetoksi-3,4-dimetyyli-2(1H)kinatsolinoniumpropionihappometyyliesteri-jodidi-hemihydraatti

- 20 Metyyli-6,7-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni-propionaatin (2,0 g, 6,53 mmol) liuokseen asetonissa (300 ml) lisätään runsas ylimäärä metyylijodidia (20 ml) ja seosta kuumennetaan palautusjäähdyttäen 3 vrk. Liuotin poistetaan vakuuissa ja jäännöstä trituroidaan eeterissä, jolloin saadaan tumman ruskeahko kiinteä tuote.
- 25 Kiteyttämällä isopropyylialkoholista ja sitten metanolista saadaan keltainen kiinteä aine, saanto 1,2 g (41,3 %).

- 30 Niiden yhdisteiden lähtöaineet, joissa hydroksyyli-ryhmät ovat aromaattisen renkaan 5-, 6- tai asemassa, valmistetaan seuraavien esimerkkien mukaisesti.

Esimerkki W2-hydroksi-3-metoksibentsaldehydi-2-bentseenisulfonaatti

3-metoksisalisyylihapoaldehydin (45,6 g, 299 mmol) suspensioon 15-%:isessa NaOH-vesiliuoksessa (138 ml) lisätään bentseenisulfonyylikloridia (66 g, 373 mmol) ja seosta sekoitetaan voimakkaasti tunnin ajan. Reaktioseos kaadetaan sitten jääveteen (500 ml), muodostunut valkea sakka suodatetaan, pestään kylmällä vedellä ja kiteytetään uudelleen etikkahaposta, jolloin saadaan valkea kiinteä tuote, saanto 72,2 g (85 %), sp. 119-120°C.

Esimerkki X2-hydroksi-3-metoksi-6-nitrobentsaldehydi-2-bentseenisulfonaatti

2-hydroksi-3-metoksibentsaldehydi-2-bentseenisulfonaattia (50 g, 171 mmol) lisätään 0°C - 5°C:ssa typpihappoon (500 ml). Liuosta pidetään 5 minuuttia 5°C:ssa, sitten liuos kaadetaan jääveteen (1,5 litraa). Ruskea, kiinteä raaka tuote suodatetaan, pestään kylmällä vedellä, alkoholilla ja kiteytetään sitten uudelleen etikkahaposta (650 ml), jolloin saadaan valkea kiinteä tuote, saanto 30,3 g (52,6 %), sp. 152-154°C.

Esimerkki Y2-hydroksi-3-metoksi-6-nitrobentsaldehydi

2-hydroksi-3-metoksi-6-nitrobentsaldehydi-2-bentseenisulfonaatin (10,12 g 30 mmol) suspensiota metanolissa (120 ml) kuumennetaan palautusjäähdyttären. Lisätään KOH:n (6 g) liuos veden (24 ml) ja metanolin (12 ml) seoksessa, ja kaksifaasiseosta keitetään palautusjäähdyttären 30 minuuttia. Vaaleanpunertava sakka suodatetaan ja liuotetaan sitten kiehuvana veteen (120 ml). Kuuma vesiliuos tehdään happameksi pH-arvoon noin 4 10-%:isella HCl-vesiliuoksella, jolloin saadaan keltainen sakka (5,0 g). Kiteyttämällä uudelleen isopropyylialkoholista saadaan keltainen kiinteä tuote, saanto 4,5 g (76,2 %), sp. 102-104°C.

Esimerkki Z2,3-dimetoksi-6-nitrobentsaldehydi

NaH:n (16,0 g, 50-%:inen öljydispersio, 337 mmol) suspensioondimetyyliformamidissa (200 ml) lisätään ti-  
 5 poittain 2-hydroksi-3-metoksi-6-nitrobentsaldehydin  
 (49,0 g, 248 mmol) liuosta DMF:ssä (300 ml) sellaisel-  
 la nopeudella, että lämpötila pysyy alle 35°C:n. Seos  
 saa seistä tunnin ajan huoneen lämpötilassa, sitten sii-  
 hen lisätään tipoittain runsaasti ylimäärin metyylijodidia  
 10 (100 ml). Reaktio on heikosti eksoterminen. Seosta sekoi-  
 tetaan sitten voimakkaasti huoneen lämpötilassa 19 tun-  
 tia. Ylimääräinen metyylijodidi poistetaan ja reaktio-  
 seos kaadetaan jääveteen (1 litra). Ruskea kiinteä raa-  
 katuote suodatetaan, pestään kylmällä vedellä ja kiteyte-  
 15 tään sitten uudelleen isopropyylialkoholista (700 ml),  
 jolloin saadaan nahanruskea tuote, saanto 27,9 g (53,3 %),  
 sp. 106-108°C.

Esimerkki AA2,3-dimetoksi-6-nitrobentsaldehydietyleeniketaali

20 2,3-dimetoksi-6-nitrobentsaldehydin (16,0 g,  
 75 mmol) etyleeniglykolin (64 g, 103 mmol) ja p-tolu-  
 eenisulfonihappo-monohydraatin (0,2 g) seosta bentsee-  
 nissä (750 ml) keitetään palautusjäähdyttären Dean-Stark-  
 laitteessa 48 tuntia. Liuos kaadetaan veteen (1 litra).  
 25 Orgaaninen faasi pestään kyllästetyllä NaHCO<sub>3</sub>-vesiliuok-  
 sella (2 x 20 ml), kuivataan Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä, suodatetaan  
 ja liuotin haihdutetaan. Raakatuote kiteytetään n-heksaa-  
 nista (2 litraa), saanto 15,2 g (78,2 %), sp. 74-76°C.

Esimerkki BB30 2-amino-5,6-dimetoksibentsaldehydietyleeniketaali

2,3-dimetoksi-6-nitrobentsaldehydietyleeniketaalin  
 (12,1 g, 62,7 mmol) liuokseen etyyliasetaatissa (350 ml),  
 joka sisältää natriumasetaattia (0,5 g) lisätään platina-  
 oksidia (1,0 g) ja seosta hydrataan 24 tuntia noin 340  
 35 kPa:n paineessa. Katalysaattori suodatetaan ja liuotin  
 poistetaan vakuuissa, jolloin saadaan vaaleanruskea

öljy. Se kiteytetään n-heksaanista, jolloin saadaan 12,8 g (85,1 %) ruskeata tuotetta, sp. 78-80°C.

Esimerkki CC

5 2-(N-karbetoksiamino)-5,6-dimetoksibentsaldehydietyleeniketaali

2-amino-5,6-dimetoksibentsaldehydietyleeniketaalin (1,6 g, 7,1 mmol) liuokseen tetrahydrofuraanissa (50 ml) lisätään sekoittaen etyyliklooriformiaattia (1,9 g, 17,5 mmol). Sitten lisätään NaOH-vesiliuos (0,72 g 10 3,5 ml:ssa vettä), ja saatua liuosta sekoitetaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Tetrahydrofuraani poistetaan vakuumissa ja jäännös uutetaan  $\text{CHCl}_3$ :lla (2 x 100 ml). Uutteet kuivataan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), suodatetaan ja haihdutetaan vakuumissa. Raakatuote kiteytetään n-heksaanista, jol- 15 loin saadaan 1,2 g (57,1 %) tuotetta, sp. 95-96°C.

Esimerkki DD

2-(N-karbetoksiamino)-5,6-dimetoksibentsaldehydi

2-(N-karbetoksiamino)-5,6-dimetoksibentsaldehydi- 20 etyleeniketaali (5,0 g, 16,8 mmol) liuotetaan asetonin (36 ml) ja HCl-vesiliuoksen (3 ml l-m liuosta) seokseen. Seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 4 tuntia. Liuotin haihdutetaan vakuumissa. Saatu keltainen kiinteä aine (3,9 g) kiteytetään n-heksaanista, jolloin saadaan 3,6 g (84,7 %) puhdasta keltaista tuotetta, sp. 86-88°C.

25 Esimerkki EE

5,6-dimetoksi-2(1H)kinatsolinoni

2-(N-karbetoksiamino)-5,6-dimetoksibentsaldehydin (12,4 g, 48,9 mmol) ja ammoniumasetaatin (95 g) liuokseen johdetaan 155-160°C:ssa 3 tunnin ajan kuivaa ammoniakki- 30 kaasua. Reaktioseos jäähdytetään ja kaadetaan jääveteen, jolloin muodostuu nahanruskea sakka. Vesiseokseen lisätään natriumkloridia (50 g) ja seos uutetaan  $\text{CHCl}_3$ :lla (3 x 200 ml). Orgaaniset utteet yhdistetään ja haihdute- taan, jolloin saadaan 9,2 g vaaleanruskeata öljyä. Tri- 35 tutoimalla öljyä kuumassa asetonissa saadaan 2,1 g (20,8 %) keltaista tuotetta, sp. 242-244°C.

Esimerkki FF3,4-dihydro-5,6-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni

Osittain liuenneeseen 5,6-dimetoksi-2(1H)kinatsolinonin (10,0 g, 48,5 mmol) liuokseen kuivassa tetrahydrofuraanissa (1100 ml) lisätään typpikehässä 0°C:ssa 20 minuutin aikana ylimäärin magnesiumbromidia eetterissä (62,60 ml 3,1-m eetteriliuosta, 194,06 mmol). Reaktioseos otetaan pois jäähdityshauteesta, sen annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitetaan huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Lisätään uusi erä magnesiumbromidia (15,65 ml 3,1-m eetteriliuosta, 48,52 mmol), ja seosta kuumennetaan palautusjäähdyttään 2 tuntia, seos jäähdytetään jäävesihauteessa ja siihen sekoitetaan NH<sub>4</sub>Cl-vesiliuos (100 ml kyllästettyä NH<sub>4</sub>Cl-vesiliuosta ja 100 ml vettä). Lisäyksen päätyttyä lisätään 10-%:ista HCl-vesiliuosta pH-arvoon noin 6,0. Kerrokset erotetaan ja vesikerros uutetaan CHCl<sub>3</sub>:lla (3 x 250 ml). CHCl<sub>3</sub>-uutteet yhdistetään aikaisemmin erotetun tetrahydrofuraanikerroksen kanssa, ja yhdistetyt orgaaniset liuokset pestään kyllästetyllä NaCl-vesiliuoksella (200 ml) ja kuivataan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Suodatuksen jälkeen liuos haihdutetaan noin 250 ml:ksi, lähes valkea sakka suodatetaan ja kiteytetään uudelleen isopropanolista (200 ml), jolloin saadaan 9,7 g (87,8 %) väritöntä tuotetta, sp. 210-212°C.

Esimerkki GG5,6-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinoni

3,4-dihydro-5,6-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinonin (18,04 g, 81,19 mmol) liuokseen asetonissa (5,0 litraa) lisätään kaliumpermanganaattia (35,6 g, 162,38 mmol), ja seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa typpikehässä ja valolta suojattuna alumiinifoliolla) 96 tuntia. Ruskea sakka suodatetaan ja pestään asetonilla (500 ml) ja liuotetaan osittain kiehuvaan veteen (1000 ml). Kuuma vesiliuos (suodatettu) neutraloidaan 10-%:isella HCl-vesiliuoksella ja uutetaan sitten CHCl<sub>3</sub>:lla (4 x 250 ml) ja 10-%:isella isopropyylialkoholi/etyyliasetaatiseok-

sella (4 x 250 ml). Uutteet kuivataan ( $\text{MgSO}_4$ ), suodataan ja haihdutetaan 500 ml:ksi, jolloin muodostuu kiinteätä ainetta. Se suodatetaan, ja suodosta haihdutetaan edelleen vakuuissa, jolloin saadaan 3,25 g nahanruskeata  
 5 kiinteätä ainetta, joka kromatografoidaan SilicAR-kolonissa (350 g), joka on preparoitu  $\text{CHCl}_3$ :lla (500 ml:n fraktioita). Eluoimalla 0,5-%:isella metanoli/kloroformiseoksella saadaan keltainen kiinteä aine (1,92 g), josta kiteyttämällä isopropanolista (75 ml) saadaan 0,940 g  
 10 (5,3 %) keltaista tuotetta, sp. 230-232°C.

Kun edellä olevassa menetelmässä käytetään 3,4-dihydro-5,6-dimetoksi-4-metyyli-2(1H)kinatsolinonin sijasta ~~3,4-dihydro-5,6-dimetoksi-4-trifluorimetyyli-2-(1H)kinatsolinonia~~, 3,4-dihydro-5,6-dimetoksi-4-isopropyli-2(1H)kinatsolinonia ja ~~3,4-dihydro-4-sykloheksyyli-5,6-dimetoksi-2-(1H)kinatsolinonia~~, saadaan vastaavasti  
 15 ~~5,6-dimetoksi-4-trifluorimetyyli-2(1H)kinatsolinoni~~, 5,6-dimetoksi-4-isopropyli-2(1H)kinatsolinoni ja ~~4-sykloheksyyli-5,6-dimetoksi-2(1H)kinatsolinoni~~.

20 **Esimerkki HH**  
2-(N-karbetoksiamino)-5-metoksiasetofenoni

2-amino-5-metoksiasetofenoniin (8,0 g, 0,0479 mol) lisätään varovasti samalla sekoittaen ja jäähdyttäen etyyliklooriformaattia (8,6 g, 0,080 mol). Sitten lisätään hitaasti  
 25 NaOH-vesiliuos (3,2 g 15 ml:ssa). Reaktio on eksoterminen, ja kaikki kiinteä aines liukenee. Keltainen reaktioseos poistetaan jäähauteesta, ja sekoittamista jatketaan huoneen lämpötilassa 2 tuntia. Reaktioseos uutetaan  $\text{CHCl}_3$ :lla (3 x 100 ml), kuivataan  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä, suodatetaan,  
 30 ja liuotin haihdutetaan vakuuissa, jolloin saadaan keltainen kiinteä aine. Se kiteytetään heksaanista, jolloin saadaan 7,4 g (65 %) keltaista tuotetta, sp. 90-92°C.

Esimerkki II6-metoksi-4-metyyli-2 (1H)kinatsolinoni

2- (N-karbetoksiamino)-5-metoksiasetofenonin (14,0 g, 0,058 mol) ja ammoniumasetaatin liuoksen lävitse johdetaan 155-160°C:ssa kuiva ammoniakki 3 tunnin ajan. Reaktioseos jäähdytetään ja kaadetaan jääveteen (750 ml), jolloin saadaan tumman oranssinvärinen liuos. Liuos uutetaan CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:lla (3 x 500 ml) ja sitten etyyliasetaatilla (2 x 500 ml) ja n-butanolilla (2 x 500 ml), yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivataan Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja liuotin haihdutetaan. Ruskehtava jäännös lietetään asetoniin, liukenematon aine suodatetaan, jolloin saadaan 3,25 g (25 %) vaaleankeltaista tuotetta, sp. 232-236°C (Haj.).

Esimerkki JJ4-metyyli-7-metoksi-2 (1H)kinatsolinoni

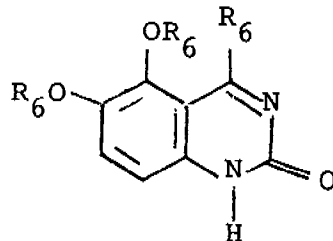
1-asetyyli-3-(3-metoksifenyyli)urea (32,5 g, 0,156 mol) ja polyfosforihapon (912,5 g) seosta kuumennetaan 120-130°C:ssa 2 tuntia. Sula seos jäähdytetään 50°C:seen ja kaadetaan jääveteen (2 litraa), liuos tehdään heikosti emäksiseksi ammoniakilla ja jätetään seisomaan yön yli. Muodostunut ruskehtavanpunainen sakka suodatetaan, pestään kylmällä vedellä ja sitten kuumalla asetonilla ja aktiivihiihlikäsittelyn jälkeen kiteytetään etanolista, jolloin saadaan 11,5 g (39,1 %) vaaleankeltaista tuotetta, sp. 251-254°C.

Sellaisia 5,6-2(1H)kinatsolinoneja, joiden C<sub>6</sub>- ja C<sub>7</sub>-asemissa on muita substituentteja kuin metoksi-ryhmä ja C<sub>4</sub>-asemassa muu kuin alempi alkyyli-ryhmä, valmistetaan samoilla menetelmillä kuin edellä kuvattiin vastaavien 6,7-2(1H)kinatsolinonien valmistuksen yhteydessä.

## Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 5,6-di-  
 alkoksi-2(1H)-kinatsolinonien valmistamiseksi, joilla on

5 kaava:

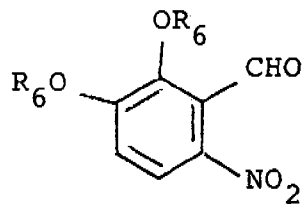


10

jossa  $R_6$  on alempi alkyyli,  
 tunnettu siitä, että

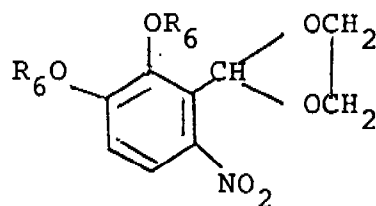
(a) yhdisteen, jolla on kaava

15



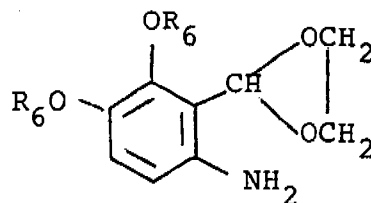
20 annetaan reagoida etyleeniglykolin  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  kanssa, jol-  
 loin saadaan vastaava 2,3-dialkoksi-6-nitrobentsaldehydi-  
 etyleeniketaali, jolla on kaava:

25

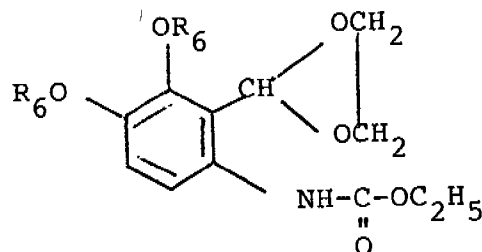


(b) näin muodostuneen etyleeniketaalin annetaan reagoi-  
 30 da pelkistimen kanssa, jolloin saadaan vastaava 2-amino-5,6-  
 dialkoksibentsaldehydi-etyleeniketaali, jolla on kaava:

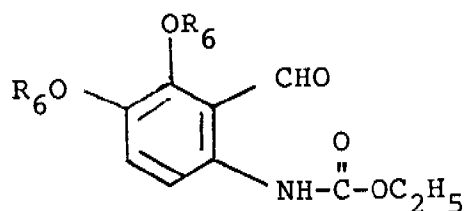
35



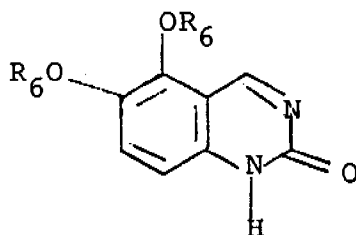
(c) näin saadun aminobentsaldehydi-etyleeniketaalin annetaan reagoida <sup>etyleeni-olig.</sup> alkyylikloroformaatin kanssa, (jolla on kaava  $\text{ClCOOR}$ , jossa R on alempi alkyyli,) jolloin saadaan vastaava 2-(N-karbetoksiamino)-5,6-dimetoksibentsaldehydi-etyleeniketaali, jolla on kaava



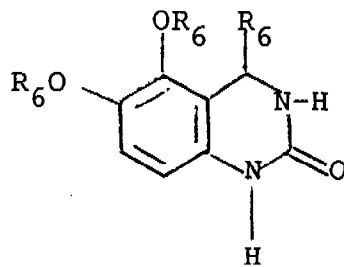
(d) näin saadun 2-(N-karbetoksiamino)etyleeniketaalin annetaan reagoida <sup>alkoholien</sup> mineraalihapon kanssa, jolloin saadaan 2-(N-karbetoksiamino)-5,6-dimetoksibentsaldehydi, jolla on kaava



(e) näin saadun bentsaldehydin annetaan reagoida ammoniakkin kanssa, jolloin saadaan kinatsolinoni, jolla on kaava:



(f) näin saadun kinatsolinonin annetaan reagoida alkyyli-  
magnesiumbromidin kanssa, jolloin saadaan kinatsolinoni,  
jolla on kaava:



5

ja (g) näin saadun kinatsolinonin annetaan reagoida hapettimen kanssa, jolloin saadaan haluttu 5,6-dialkoksi-2(1H)-kinatsolinoni.

10 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -  
n e t t u siitä, että valmistetaan 5,6-dimetoksi-2(1H)-  
kinatsolinoni käyttäen vaiheessa (c) alkyylidikloroformaat-  
tina yhdistettä, jolla on kaava  $\text{ClCOOC}_2\text{H}_5$ .

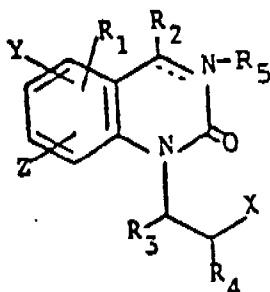
15 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -  
n e t t u siitä, että vaiheessa (b) pelkistimenä käytetään  
vetyä ja vaiheessa (g) hapettimenä kaliumpermanganaattia.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -  
n e t t u siitä, että vaiheessa (d) mineraalihappona käytetään kloorivetyhappoa.

## Patentkrav

## 1. Förening med formeln

5



10

vari  $R_1$  är väte, amino eller nitro;  $R_2$  är väte, alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, halogenalkyl eller bicykloalkyl;  $R_3$  och  $R_4$  är lika eller olika och kan beteckna väte, lägre alkyl, aryl, substituerad aryl, vari substituenten är alkyl, lägre alkoxi och hydroxi;  $R_5$  kan vara väte, lägre alkyl, bensyl eller substituerad bensyl, under förutsättning av att då  $R_5$  är annat än väte, är föreningen ett kvartärt salt; X är bensyl, karboxi, karboalkoxi, cyano, karboxamido, metansulfonyl, formyl, alkanoyl, aroyl, heteroaroyl eller heteroaryl; Y och Z är hydroxi eller väte, med villkor att åtminstone någondera av Y och Z är hydroxi och då Y och Z vardera är hydroxi, ligger hydroxigrupperna i antingen 5,6- eller 6,7-ställning;

25

samt de kvartära salten vid  $N_3$  tillsammans med lägre alkylhalogenider; och alkalimetall och de alkaliska jordmetallsaltene av fenolerna och karboxigruppen vid  $N_1$  samt aminsaltene, aminoalkoholsaltene och aminosyrasaltene.

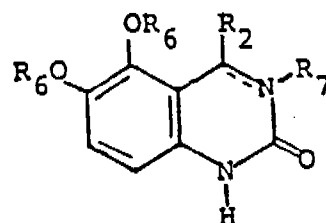
30

2. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a d därav, att den är 6,7-dihydroxi-4-metyl-2(lH)kinazolinon-1-propionsyra, 6,7-dihydroxi-4-trifluoretyl-2-(lH)kinazolinon-1-propionsyra, 6,7-dihydroxi-4-oktyl-2(lH)kinazolinon-1-propionsyra, 6,7-dihydroxi-4-cyklopentyl-2(lH)kinazolinon-1-propionsyra, 5,6-dihydroxi-4-metyl-2(lH)kinazolinon-1-propionsyra monohydrojodid,

35

6-7-dihydroxi-2(1H)-kinazolinon-1-(2'-metyl)propionsyra,  
 6,7-dihydroxi-4-metyl-2(1H)kinazolinon-1-propionsyra-N-  
 metylglukaminsalt, 6,7-dihydroxi-4-metyl-2(1H)kinazolin-  
 on-1-propionsyra mono(2-metyl-2-amino-1,3-propandiol)  
 5 salt, 6,7-dihydroxi-4-metyl-2(1H)kinazolinon-1-propion-  
 syra-mono(1-amino-2,3-propandion)salt, 6,7-dihydroxi-4-  
 metyl-2(1H)kinazolinon-1-propionsyra-monoargininsalt,  
 5,6-dihydroxi-2(1H)-kinazolinon-1-propionsyra, 6,7-dihyd-  
 roxi-4-metyl-2-(1H)kinazolinon-1-propionsyra-monoetyl-  
 10 aminsalt, 6,7-dihydroxi-4-metyl-2(1H)kinazolinon-1-pro-  
 pionsyra-pierazinsalt, 6,7-dihydroxi-4-metyl-2(1H)kina-  
 zolinon-1-propionsyra-N-metylpiperazinsalt, eller 6,7-  
 dihydroxi-4-metyl-2(1H)kinazolinon-1propionsyra-morfolin-  
 salt.

15 3. Förening med formeln

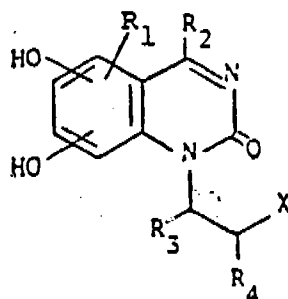


20

vari  $R_2$  är väte, lägre alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl,  
 halogenalkyl eller bicykloalkyl;  $R_6$  är lägre alkyl och  
 $R_7$  är väte, med villkor att  $R_7$  är väte endast då 3,4-  
 25 iminbindningen är mättad.

4. Förening enligt patentkravet 3, k ä n n e -  
 t e c k n a d därav, att den är 5,6-dimetoxi-4-metyl-2  
 (1H)kinazolinon, 3,4-dihydro-5,6-dimetoxi-4-metyl-2(1H)  
 kinazolinon, eller 5,6-dimetoxi-2(1H)kinazolinon.

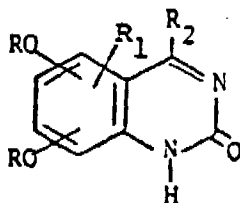
30 5. Förfarande för framställning av en förening  
 med formeln



35

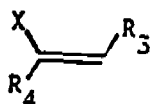
k ä n n e t e c k n a t därav, att man reagerar en förening med formeln

5



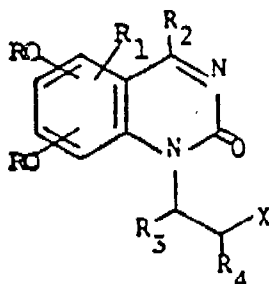
med ett olefin med formeln

10



i närvaro av en bas, för bildande av en förening med formeln

15



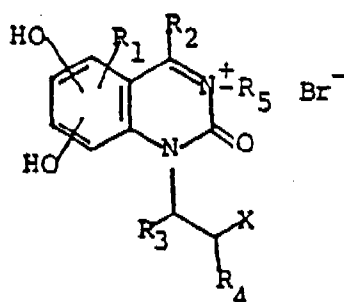
20

och reagerar produkten med syra;

varivid R är väte eller metyl; R<sub>1</sub> är väte, amino eller  
 25 nitro; R<sub>2</sub> är väte, alkyl, cykloalkylalkyl, cykloalkyl,  
 halogenalkyl eller bicykloalkyl; R<sub>3</sub> och R<sub>4</sub> är lika eller  
 olika och betecknar väte, lägre alkyl, aryl eller substi-  
 tuerad aryl; och X är bensyl, karboxi, karboalkoxi,  
 cyano, karboxamido, metansulfonyl, formyl, alkanoyl,  
 30 aroyl och heteroaroyl och heteroaryl.

6. Förfarande för framställning av en förening  
 med formeln

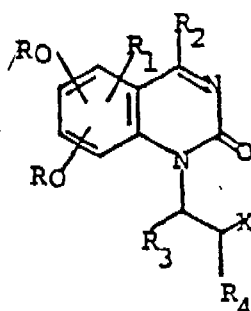
35



5

k ä n n e t e c k n a t därav, att man reagerar en förening med formeln

10



15

med en jodid med formeln

20

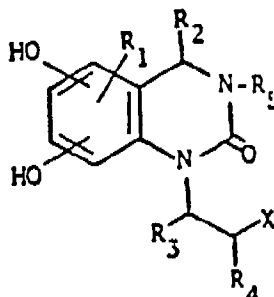


och reagerar den bildade produkten med syra, varvid R är lägre alkyl, R<sub>1</sub> är väte, amino eller nitro, R<sub>2</sub> är väte, cykloalkylalkyl, alkyl, cykloalkyl, halogenalkyl och bicykloalkyl, R<sub>3</sub> och R<sub>4</sub> är lika eller olika och står för väte, lägre alkyl, aryl, substituerad aryl, R<sub>5</sub> är lägre alkyl, bensyl eller substituerad bensyl, och X är bensyl, karboxi, karboalkoxi, cyano, karboxamino, metansulfonyl, formyl, alkanoyl, aroyl, heteroaroyl eller heteroaryl.

30

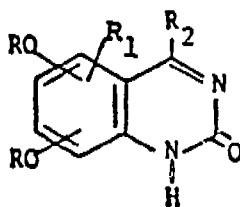
7. Förfarande för framställning av en förening med formeln

35



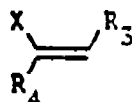
k ä n n e t e c k n a t därav, att man reagerar en fö-  
rening med formeln

5



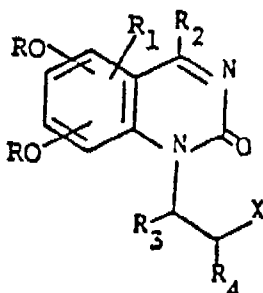
med ett olefin med formeln

10



för bildande av en förening med formeln

15

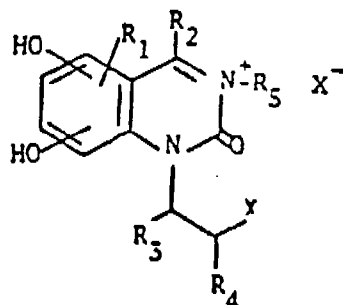


20 reagerar den bildade produkten med en jodid med formeln



reagerar dne bildade produkten med en halgoenvätesyra  
25 för bildande av ett salt med formeln

30



och hydrerar saltet, varvid R är lägre alkyl, R<sub>1</sub> är väte,  
35 amino eller nitro, R<sub>2</sub> är väte, cykloalkylalkyl, alkyl,  
cykloalkyl, halogenalkyl eller bicykloalkyl, R<sub>3</sub> och R<sub>4</sub>

är lika eller olika och står för väte, lägre alkyl, aryl eller substituerad aryl,  $R_5$  är lägre alkyl, bensyl eller substituerad bensyl, och X är bensyl, karboxi, karbalkoxi, cyano, karboxamido, metansulfonyl, formyl, alkanoyl, 5 aroyl, heteroaroyl eller heteroaryl.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökninga

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

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

FI \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

CH \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

DE \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

DK \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

FR \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

GB H 1 280 551 (CO7 D 51/48), H 1 317 338 (CO7 D 51/48),  
H 2 039 895 ja H 2 088 874 (CO7 D 239/80)

NO \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

SE \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

US P 3 926 993 (CO7 D 239/82)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

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

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

TVK

Allekirjoitus