



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSSKRIFT 64159

C (45) Patentti myönnetty 10.10.1983
Patentti annettu
(51) Kv.kk./Int.Cl. C 07 D 471/04

SUOMI—FINLAND
(FI)

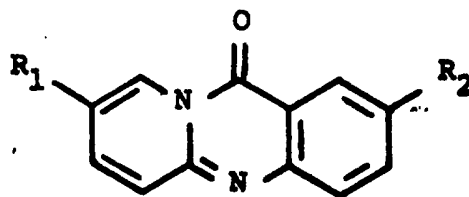
Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansökning	763469
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	02.12.76
(23) Alkuperä — Giltighetsdag	02.12.76
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	20.06.77
(44) Nähtäväksi panon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	30.06.83
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	19.12.75

Saksan Liittotasavalta—Föbundsrepubliken
Tyskland(DE) P 2557425.8

- (71) C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim am Rhein, Saksan Liittotasavalta—
Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (72) Kurt Schromm, Ingelheim, Anton Mentrup, Mainz-Kastel, Ernst-Otto
Renth, Ingelheim, Armin Fügner, Ingelheim, Saksan Liittotasavalta—
Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (74) Leitzinger Oy
- (54) Menetelmä valmistaa oraalisesti tehokkaita antiallergisia 11-okso-
-11-H-pyrido[2,1-b]-kinatsoliineja - Förfarande för framställning
av oralt effektiva antiallergiska 11-oxo-11-H-pyrido[2,1-b]-kinazo-
liner

keksinnon konteena on menetelmä valmistaa oraalisesti tehokkaita
antiallergisia 11-okso-11-H-pyrido[2,1-b]-kinatsoliineja, jolla on
kaava



(I)

jossa

R₁ on a) vety, alempi alkyyli, amino tai asetamido tai
b) karboksyyli

R₂ on a) vety, alempi alkyyli tai alempi alkoksi
b) syano, tetrasol-5-yyli, karboksyyli, alkoksikarbonyyli,
karboksiamidi, hydroksiaminokarbonyyli tai tetrasol-
5-yylikarboksiamidi

siten, että toinen ryhmistä R₁ ja R₂ kuuluu sitä koskevaan ryhmään
a) ja toinen sitä koskevaan ryhmään b), jolloin hiilivetyryhmät
sisältävät 1 - 4 hiiliatomia, tai niiden farmaseuttisesti hyväksyt-
täviä suoloja happojen tai mahdollisesti emästen kanssa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voivat esiintyä vapaina yhdisteinä ja myös suoloina emäksisten tai happamien komponenttien kanssa.

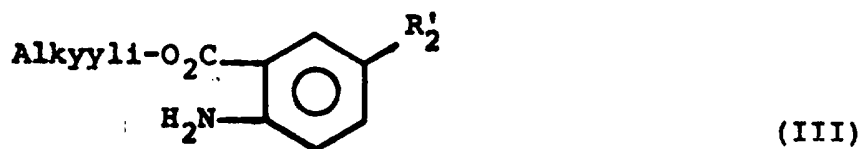
Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan keksinnön mukaan valmistaa seuraavilla menetelmillä:

1. Kaavan II mukainen yhdiste



jossa

R_1 on vety, almeppi alkyylili, amino tai asetamido ja X on halogeeni-atomi, saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa



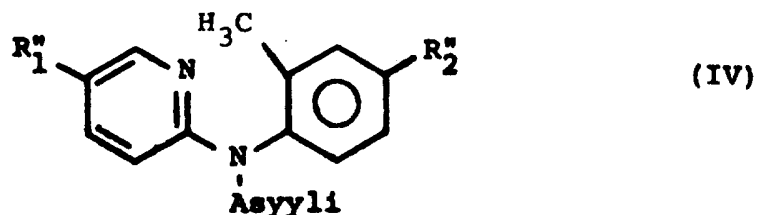
jossa

R_2 on karboksyyli tai tetratsol-5-yyli tai, mikäli R_1 on karboksyyli, R_2 on vety, alempi alkyylili tai alempi alkoksi.

Reaktio voidaan suorittaa ilman liuotinta tai korkealla kiehuuassa liuottimessa, esimerkiksi dimetyyliformamidissa, sulfolaanissa. Tarkoituksenmukaisesti lisätään happoa sitovaa ainetta, esimerkiksi ylimäärä yhdistettä III.

Lähtöaineet ovat tunnettuja tai ne voidaan valmistaa tavanomaisilla menetelmillä.

2. Kaavan (IV) mukainen yhdiste



jossa

R_1'' on vety ja R_2'' on karboksyyli, tai mikäli R_1'' on karboksyyli, R_2'' on alempi alkoksi, hapetetaan korotetussa lämpötilassa ja tehdään sen jälkeen happameksi.

Hapettaminen voidaan suorittaa esimerkiksi kaliumpermanganaatilla vesipitoisella, magnesiumsulfaatilla puskuroidulla liuoksella. Happameksi tekemisessä voidaan käyttää mineraalihappoja, esimerkiksi suolahappoa, tai myös orgaanisia happoja, esimerkiksi etikkahappoa.

Kaavan I mukaisesta yhdisteestä voidaan haluttaessa valmistaa

- i) sellaista kaavan I mukaista yhdistettä, missä R_2 on alkoksi-karbonyyli, esteröimällä sellainen kaavan I mukainen yhdiste, missä R_2 on karboksyyli,
- ii) sellaista kaavan I mukaista yhdistettä, missä R_2 on mahdollisesti substituoitu karboksiamidi, aminoidaan sellainen kaavan I mukainen yhdiste, missä R_2 on karboksyyli,
- iii) sellaista kaavan I mukaista yhdistettä, missä R_2 on syano, muutetaan ryhmä R_2 sellaisessa kaavan I mukaisessa yhdisteessä, jossa R_2 on karboksiamidi, syanoryhmäksi,
- iv) sellaista kaavan I mukaista yhdistettä, missä R_2 on tetratsolyyli-ryhmä, muutetaan kaavan I mukaisessa yhdisteessä R_2 syanoryhmästä tetratsolyyli-ryhmäksi,
- v) sellaista kaavan I mukaista yhdistettä, missä R_2 on karboksyyli, kaavan I mukainen yhdiste, missä R_2 on alkoksikarbonyyli, hydrolysoidaan,
- vi) sellaista kaavan I mukaista yhdistettä, missä R_1 on amino, lohkaistaan asetyyli-ryhmä kaavan I mukaisesta yhdisteestä, missä R_1 on asetamido, ja
- vii) sellaista kaavan I mukaista yhdistettä, missä R_2 on hydroksi-aminokarbonyyli, kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_2 on karboksyylihappokloridi, saatetaan reagoimaan hydroksyyliamiinin kanssa.

Saatu kaavan I mukainen yhdiste voidaan haluttaessa muuntaa happo-additiosuoloiksi tai, mikäli ne sisältävät karboksyyli-ryhmiä, myös suoloiksi epäorgaanisten tai orgaanisten emästen kanssa. Primäärisesti saostuvista suoloista vapautetaan haluttaessa kaavan I mukaiset yhdisteet.

Mikäli lähtöyhdisteitä ei saada jollakin muulla keksinnön mukaisella menetelmällä, ne voidaan syntetisoida sinänsä tunnetuilla menetelmillä.

Keksinnön mukaiset uudet yhdisteet ovat terapeuttisesti käyttökelpoisia tai ne ovat välituotteita valmistettaessa lääkeaineita. Niiden antiallerginen vaikutus on maininnanarvoinen. Niitä voidaan käyttää hyödyksi allergeenisten sairauksien, kuten astman tai myös heinäkuumeen, sidekalvotulehdyksen, nokkosihottuman, ekseemoiden, paikallisen ihotulehduksen profylaksiassa ja hoidossa. Yhdisteillä on sitä paitsi lihaksia releksoiva (bronchodilatatorinen) ja vasodilatatorinen vaikutus. Tärkeimmällä käyttöalueella, astman profylaksiassa, on etuina mainittava pidempi vaikutusaika ja ennen kaikkea oraalinen tehokkuus verrattuna kaupalliseen kromoglysiinihappotuotteeseen.

Farmakologiset vertailukokeet

Keksinnön mukaan valmistettujen yhdisteiden sekä vertailuyhdisteiden farmakologisia ominaisuuksia on verrattu. Vertailukokeet käsittävät dekstaaniireaktiokokeen ja PCA-kokeen (Passive cutane Anaphylaxie).

1. Anafylaktinen dekstaaniireaktio

Koe-eläimissä voidaan dekstraanilla indusoida erilaisten välittäjäaineiden, kuten esimerkiksi histamiinin ja serotoniinin eritystä ja näin ollen aikaansaada erilaisia turvotus- ja ihottumamuodostuksia (Rowley et al.) Reaktio ilmenee samalla lailla kun anafylaksia (Morrison et al., Voorhees et al.).

Koe-eläiminä käytettiin koirasrottia (120 - 180 g) ja niille annettiin reaktion aikaansaamiseksi 100 µg dekstraania (MG 60.000; Macro-dex, Knoll AG) 0,1 ml:ssa fysikaalista NaCl-liuosta ruiskeena takäpälään. Turvotusaste määriteltiin Doepfner et al. mukaan 1/100 mm tarkkuudella 30 minuuttia dekstraaniruiskeen antamisen jälkeen.

Koeyhdistettä annettiin välittömästi ennen reaktion aiheutusta natriumkloridiliuoksessa i.v. (0,5 ml/100 g) tai 10 minuuttia ennen

1 %:ssa tylose 2000 per os (1 ml/100 g). Tarkkailueläimille ei koe-yhdistettä annettu.

Turvotuksen vaimennus laskettiin käsiteltyjen koe-eläimien keski-arvosta (T) verrattuna vertailuelämien keskiarvoon (K) seuraavasti: Vaimennus-% = $100 \times (1 - T/K)$.

<u>I. Keksinnön mukaiset yhdisteet</u>	<u>Vaimennus, oraaliannos 100 mg/kg</u>
Esim. 2	50 %
Esim. 7	57 %
Esim. 9	88 %

2. Passiivinen kutaani anafylaksia (PCA)

Paikallisen herkkyyssreaktion aikaansaamiseksi iholle käytetään anti-geenejä ja antiseerumia (Ogilvie ja Goose et al.).

Koe-eläimille (90 - 130 g painavia rottia) annettiin 0,1 ml anti-seerumia ruiskeena. 24 tuntia tämän jälkeen annettiin sama määrä 1 %:sta Evans Blau (Merck) liuosta häntäsuoneen. 20 minuutin jälkeen eläimet tapettiin ja ihon sisäpuolella olevat väriläikät mitattiin. Koe-yhdistettä annettiin 1 %:na Tylose 2000 liuoksena (1 ml / 100 g) 10 minuuttia ennen antigeenin antamista oraalisesti tai 0,9 %:na natriumkloridiliuoksena (0,5 ml / 100 g) ruiskeena 1 minuutti ennen antigeenin antamista. Koe-yhdisteen aiheuttama vaimennus laskettiin prosentteina kaavan mukaan:

Vaimennus-% = $100 \times (1 - T/K)$.

<u>II. Vertailuyhdisteet</u>	<u>ED₅₀ (mg/kg) oraaliannos</u>
Kromoglysiinihapon Na-suola	inaktiivinen
11-okso-11-H-pyrido[2,1-b]- kinatsoliini-6-karbonihappo (NL-6 414 717)	inaktiivinen
Esim. 3	2,7
Esim. 1	0,5
Esim. 12 (a)	2,0
Esim. 12 (b)	2,2

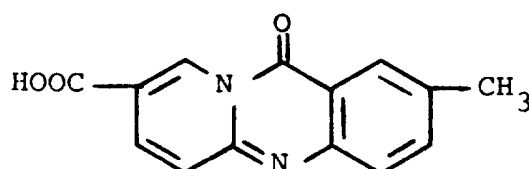
Saaduista koetuloksista selviää, että keksinnön mukaan valmistetut yhdisteet ovat huomattavasti tehokkaampia kuin vertailuyhdisteet, joilla muuten on antiallergeeninen vaikutus, joka kuitenkin ei ole tehokas oraalisesti annosteltuna. 11-okso-11-H-2-metyyli-pyrido[2,1-b]kinatsoliini-yhdisteitä on myös kuvattu esim. US-patentissa 3 271 396 ja DE-AS 1 088 968. Nämä tunnetut yhdisteet, joiden rakenne ei vastaa kaavaa I, eivät kuitenkaan sovellu orgaaniseen käyttöön.

Kirjallisuus

Doepfner et al.: Int. Arch. Allergy 12, 89 (1958)
 Fenner: Naturwissenschaften 19, 310 (1931)
 Morrison et al.: J. exp. Med. 103, 399 (1956)
 Voorhees et al.: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 76, 254 (1951)
 Ogilvie (1967); Immunology 12, 113
 Goose et al. (1969); Immunology 16, 749

Esimerkki 1

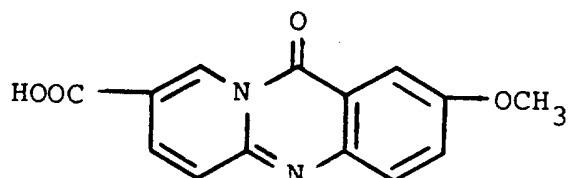
11-okso-11-H-2-metyyli-pyrido[2,1-b]kinatsoliini-8-karboksyylihappo



4,37 g 6-kloorinikotiinihappoa ja 4,53 g 5-metyyliantраниilihappoa kuumennetaan yhdessä 150°C:een. Reaktiotuote jähmettyy muutaman minuutin kuluttua, minkä jälkeen se kiehautetaan 5-kertaisen määrän kanssa väkevää suolahappoa, jäädytetään, erotetaan imulla ja pestään vedellä ja asetonitriilillä. Saatu hydrokloridi suspendoidaan veteen ja liuotetaan natriumsuolasta lasketulla määrällä natriumbi-karbonaattia. Kun tämä liuos tehdään happameksi etikkahapolla, edellä mainittu happo saostuu.

Analyysi: $C_{14}H_{10}N_2O_3$

	C %	H %	N %
Laskettu:	66,14	3,94	11,02
Saatu:	66,19	4,09	11,11

Esimerkki 211-okso-11-H-2-metoksi-pyrido[2,1-b]kinatsoliini-8-karboksyylihappo

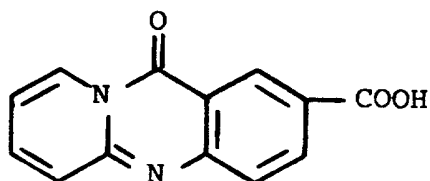
1,58 g 6-kloorinikotiinihappoa ja 3,9 g 5-metoksiantraniilihappo-etyyliesteriä kuumennetaan 160°C:een ja jatkokäsitellään esimerkin 5 mukaisesti. Hydrokloridina eristetyn yhdisteen sulamispiste on yli 300°C.

Analyysi: $C_{14}H_{10}N_2O_4 \cdot HCl$

	C %	H %	N %	Cl %
Laskettu:	54,81	3,59	9,14	11,58
Saatu:	54,78	3,66	8,94	11,56

Esimerkkien 1 ja 2 mukaisesti voidaan saada seuraavat yhdisteet:

11-okso-11-H-pyrido[2,1-b]kinatsoliini-karboksyylihappo,	360	3,74
	λ_{max} : 330;	$\log \epsilon$: 3,89
6-okso-6-H-pyrimido[2,1-b]kinatsoliini-8-karboksyylihappo,		
	Na-suola λ_{max} : 3,20	
	$\log \epsilon$: 3,49	
11-okso-11-H-pyrido[2,1-b]kinatsoliini-3-karboksyylihappo,	365	3,91
	λ_{max} : 334;	$\log \epsilon$: 4,10

Esimerkki 311-okso-11-H-pyrido[2,1-b]kinatsoliini-2-karboksyylihappo

Kun kondensoidaan yhtä suuret moolimäärät 2,4-dimetyyli-aniliinia ja 2-bromipyridiiniä 160 - 180°C:ssa, syntyy 2,4-dimetyyli-N-pyridyyli-(2)-aniliinia, joka fumaraatin kautta puhdistamisen jälkeen sulaa 65 - 68°C:ssa. Kuumentamalla trätä asetanhydridin kanssa saadaan N-pyridyyli(2)-N-2,4-dimetyylifenyyli-asetamidia. 60 g asetamidia hapetetaan 40 - 90°C:ssa käyttämällä 218 g kaliumpermanganaattia ja 75,5 g magnesiumsulfaattia 2 litrassa vettä. Syntynyt mangaanidioksidi erotetaan imulla, emäliuos tehdään happameksi etikkahapolla ja hitaasti kiteytyvä yhdiste erotetaan imulla. Sekoitetaan yksi tunti 5-kertaisen määrän kanssa väkevää suolahappoa 60 - 70°C:ssa, minkä jälkeen laimennetaan 10-kertaisella vesimäärällä. 11-okso-11-H-pyrido[2,1-b]kinatsoliini-2-karboksyylihappo saostuu vähitellen. Se pestään vedellä ja asetonitriilillä.

Analyysi: $C_{13}H_8H_2O_3$

	C %	H %	N %
Laskettu:	65,00	3,33	11,67
Saatu:	64,95	3,46	11,58

a) Natriumsuola

Natriumsuola saadaan saadusta pyrido-kinatsolonikarboksyylihaposta vedessä lisäämällä laskettu määrä natriumkarbonaattia ja sen jälkeen saostamalla etanolilla.

b) Etanoliamiinisuola

1,2 g saatua pyridokinatsolonikarboksyylihappoa lietetään 3 ml:aan vettä, lisätään 0,31 ml etanoliamiinia ja etanoliamiinisuola saostetaan asetonitriilillä.

Analyysi: $C_{15}H_{15}N_3O_4 \cdot H_2O$

	C %	H %	N %
Laskettu:	56,43	5,33	13,17
Saatu:	57,25	4,96	13,46

c) Trietanoliamiinisuola

Edellä mainittu suola valmistetaan suspendoimalla 2,4 g pyridokinat-solonikarboksyylihappoa 20 ml:aan asetonitriiliä ja lisäämällä 3,6 g trietanoliamiinia (noin 85 %:sta) hajoamispiste $> 200^{\circ}\text{C}$).

Analyysi: $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6$

	C %	H %	N %
Laskettu:	58,61	5,91	10,80
Saatu:	58,80	5,72	11,00

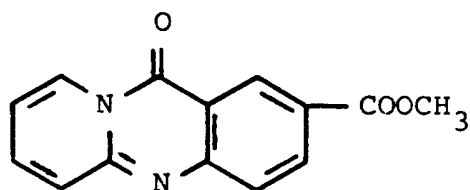
Esimerkki 48-asetamido-11-H-11-okso-pyrido[2,1-b]kinatsoliini-2-karboksyyl-happo

Saattamalla 23,8 g 2-kloori-5-nitropyridiiniä reagoimaan 19 g:n kanssa 2,4-dimetyylianiiliä 160°C :ssa, saadaan 2,4-dimetyyli-N-(5-nitropyridyyli(1)-aniliinia, joka pelkistetään 76 g:lla tina-(II)-kloridia ja asetyloidaan 210 ml:lla asetanhydridiä, jolloin saadaan N-(5-diasetyyliaminopyridyyli(2))-N-(2,4-dimetyylifenyyli)-asetamidia. 9,5 g tätä yhdistettä sekä 26,5 g kaliumpermanganaattia ja 3,5 g magnesiumsulfaattia sekoitetaan vesi-butanoliseoksessa (2:1) 4 tuntia $80 - 85^{\circ}\text{C}$:ssa. Imulla erottamisen ja haihduttamisen jälkeen jäännöstä kuumennetaan laimean etikkahapon kanssa 1 tunti, jolloin 8-asetamido-11-H-11-okso-pyrido[2,1-b]kinatsoliini-2-karboksyylihappo kiteytyy hitaasti. Se erotetaan imulla ja pestään asetonitriilillä ja eetterillä.

Analyysi: $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{H}_3\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$

	C %	H %	N %	H_2O %
Laskettu:	57,14	4,76	13,3	5,7
Saatu:	57,68	4,69	13,15	4,1

Esimerkki 511-okso-11-H-pyrido[2,1-b]kinatsoliini-2-karboksyylihappo-metyyliesteri



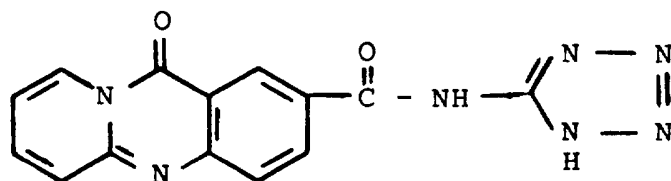
6,2 g esimerkin 3 mukaisesti valmistettua 11-okso-11-H-pyrido-**[2,1-b]**kinatsoliini-2-karboxyylisäily-hydrokloridia keitetään 1 tunti refluksoiden 10-kertaisen tionyylikloridimäärän kanssa. Liukenematon karboxyylisäilykloridi erotetaan imulla ja sitä kuumennetaan refluksoiden 10 - 20-kertaisen metanolimäärän kanssa, kunnes liukeneminen on täydellistä. Jäähdyttämisen jälkeen kiteytyy 11-okso-11-H-pyrido**[2,1-b]**kinatsoliini-2-karboxyylisäily-metyyliesteri-hydrokloridia, joka sisältää 1 moolin metanolia (hajoamispiste 254°C).

Analyysi: $C_{14}H_{10}N_2O_3 \cdot HCl \cdot CH_3OH$

	C %	H %	N %	Cl %
Laskettu:	55,81	4,65	8,68	11,01
Saatu:	55,53	4,53	8,82	11,29

Esimerkki 6

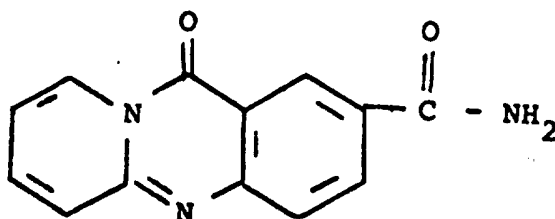
11-okso-11-H-pyrido**[2,1-b]**-N-(1-H-tetratsol-5-yyli)-kinatsoliini-2-karboxamidi



5,53 g esimerkin 11 mukaisesti valmistettua 11-okso-11-H-pyrido-**[2,1-b]**-kinatsoliini-2-karboxyylisäily-hydrokloridia lisätään 0 - 10°C:ssa liuokseen, joka sisältää 2,1 g aminotetratsoli-hydraattia, 6,1 g trietyyliamiinia ja 200 ml dimetyyliformamidia, ja sekoitetaan 3 tuntia. Sen jälkeen lisätään reaktioseokseen etikkahappoa, kunnes reaktio on hapan, ja erotetaan imulla (hajoamispiste 330°C).

Anlyysi: $C_{14}H_9N_7O_2$

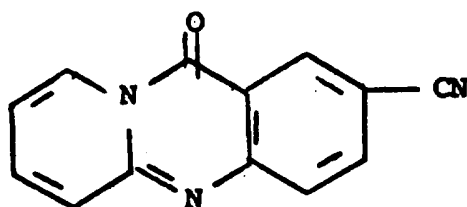
	C %	H %	N %
Laskettu:	54,72	2,93	31,92
Saatu:	54,93	3,17	31,63

Esimerkki 711-okso-11-H-pyrido/2,1-b/kinatsoliini-2-karboksiamidi

10 g:sta 11-okso-11-H-pyrido/2,1-b/kinatsoliini-2-karboksyyli-happohydrokloridia valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti karboksyyli-happokloridia. Sitä sekoitetaan 5 tuntia huoneen lämpötilassa seoksessa, joka sisältää 200 ml dioksaania ja 50 ml väkevää ammoniakkia. Tämän jälkeen reaktioseos laimennetaan etikkahapolla, kunnes reaktio on hapan, ja kiteet erotetaan imulla.

Analyysi: $C_{13}H_9N_3O_2$

	C %	H %	N %
Laskettu:	65,27	3,77	17,57
Saatu:	65,00	3,65	17,38

Esimerkki 82-syano-11-okso-11-H-pyrido/2,1-b/kinatsoliini

4,8 g 11-okso-11-H-pyrido/2,1-b/kinatsoliini-2-karboksamidia (esimerkki 11) suspendoidaan 150 ml:aan dimetyyliformamidia ja tähän tiputetaan 50 - 60°C:ssa 3,3 ml tionyylikloridia.

Lisäyksen jälkeen sekoitetaan 10 tuntia 90 - 110°C:ssa. Tämän jälkeen neutraloidaan laimealla natriumkarbonaattiliuoksella ja erotetaan imulla. Kiteyttämällä uudelleen dimetyyliformamidista

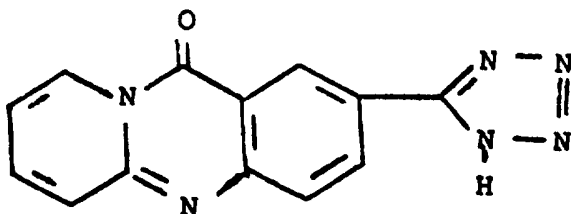
saadaan 2-syano-11-okso-11-H-pyrido/2,1-b/kinatsoliinia (hajoamis-
piste: 2698 - 271°C).

Analyysi: $C_{13}H_7N_3O$

	C %	H %	N %
Laskettu:	70,59	3,17	19,00
Saatu:	70,42	3,04	19,00

Esimerkki 9

11-okso-11-H-pyrido/2,1-b/-2-(1H-tetratsol-5-yyli)-kinatsoliini



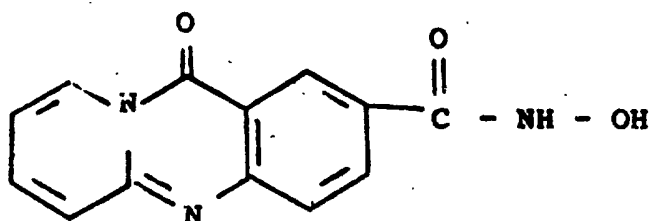
5,2 g 2-syano-11-okso-11-H-pyrido/2,1-b/kinatsoliinia (esimerkki 10), 10,8 g natriumatsidia ja 1,5 g ammoniumkloridia kuumennetaan 60 ml:ssa dimetyyliformamidia 10 tuntia 90 - 110°C:ssa. Seos tehdään happameksi laimealla etikkahapolla ja tetratsolyyliki-
natsoliini erotetaan imulla.

Analyysi: $C_{13}H_8N_6O$

	C %	H %	N %
Laskettu:	59,09	3,03	31,82
Saatu:	58,88	3,26	31,96

Esimerkki 10

11-okso-11-H-pyrido/2,1-b/kinatsoliini-2-hydrokseamihappo



5,9 g esimerkissä 5 valmistettua 11-okso-11-H-pyrido/2,1-b/-kinatsoliini-2-karboksyylihappokloridi-hydrokloridia lisätään liuokseen, jossa on 2,08 g hydroksyyliamiini-hydrokloridia, 9,8 ml di-isopropyyliamiinia ja 100 ml dimetyyliformamidia, ja sekoitetaan 5 tuntia. Tämän jälkeen tehdään happameksi laimealla etikkahapolla ja erotetaan imulla.

Analyysi: $C_{13}H_9N_3O \cdot 1/2 H_2O$

	C %	H %	N %
Laskettu:	59,09	3,79	15,91
Saatu:	59,20	3,70	15,49

Esimerkkien 5 - 10 mukaisesti voidaan saada myös seuraavat yhdisteet:

11-okso-11-H-2-metyyli-pyrido/2,1-b/kinatsoliini-8-karboksyyli-happo, $\lambda_{\max}$: 335; $\log \epsilon$: 3,82

11-okso-11-H-2-metoksi-pyrido/2,1-b/kinatsoliini-8-karboksyyli-happo, sp. hydrokloridi $>300^\circ C$

11-okso-11-H-pyrido/2,1-b/kinatsoliini-3-karboksyylihappo,
3,65 3,91
 $\lambda_{\max}$ 334; $\log \epsilon$: 4,10

6-okso-6-H-pyrimido/2,1-b/kinatsoliini-8-karboksyylihappo,
Na-suola; $\lambda_{\max}$: 320, $\log \epsilon$: 3,49

5-okso-5-H-tiatsolo/2,3-b/kinatsoliini-7-karboksyylihappo, sp.
148 - 155, kellertäviä neulasia

8-okso-8-H-isokino/1,2-b/kinatsoliini-10-karboksyylihappo,
sp. 205 - 210 $^\circ C$, keltaisia kiteitä

11-okso-11-H-pyrido/2,1-b/kinatsoliini-2-karboksyylihappo,
360 3,89
 $\lambda_{\max}$: 330; $\log \epsilon$: 3,89

Edellä mainitut yhdisteet voidaan eristää myös happojen, parhaiten vahvojen happojen suoloina. Mikäli ne sisältävät karboksyyli-ryhmiä, ne voidaan myös muuntaa emäksillä esimerkiksi alkalisuoloiksi tai alkyyl ammoniumsuoloiksi.

Esimerkki 11

8-amino-11-H-11-okso-pyrido/2,1-b/kinatsoliini-2-karboksyylihappo

3,4 g esimerkin 4 mukaisesti valmistettua 8-asetamido-11-H-11-okso-*pyrido*/2,1-b/-2-karboksyylihappoa ja 30 ml seosta, joka sisältää vettä ja väkevää suolahappoa (2:3), kuumennetaan 30 minuuttia kiehuvalle vesihauteelle. Sen jälkeen laimennetaan vedellä, jäädytetään ja erotetaan imulla. Näin saatu 8-amino-11-H-11-okso-*pyrido*/2,1-b/-2-karboksyylihappo puhdistetaan liuottamalla soodaliuokseen ja saostamalla jääetikalla, erottamalla imulla ja pesemällä asetonitriilillä ja eetterillä.

Analyysi: $C_{13}H_9N_3O_3 \cdot H_2O$

	C %	H %	N %	H ₂ O %
Laskettu:	57,14	4,03	15,38	6,6
Saatu:	56,95	4,09	15,29	7,1

Esimerkki 12

11-okso-11-H-8-metyyli-pyrido/2,1-b/-kinatsoliini-2-karbonihappo

Seos, joka sisälsi 2-kloori-5-metyylipyridiiniä ja 4-amino-isoftaalihappoa, kuumennettiin hitaasti lämpötilaan 140°C ja pidettiin tässä lämpötilassa noin 8 tuntia. Reaktiotuote keitettiin väkevällä suolahapolla, erotettiin ja pestiin vedellä ja asetonitriilillä. Hydrokloridi saatettiin liuokseen käyttämällä natriumsuolana natriumbikarbonaatin teoreettista määrää. Liuoksesta saostettiin otsikkoyhdiste etikkahapolla. Tuotteen sulamispiste oli yli 300°C.

Vastaavasti saatiin (a) 11-okso-11-H-8-isopropyyli-pyrido/2,1-b/-kinatsoliini-2-karbonihappoa, sp. 300°C, kuten (b) 11-okso-11-H-8-(tetratsoli-5-yyli)pyrido/2,1-b/-kinatsoliinia, sp. 290 - 295°C (hajoten).

Edellä kuvatuissa esimerkeissä valmistettujen yhdisteiden UV-spektrit on mitattu. Tällöin on käytetty 10 - 20 mg yhdistettä liuotettuna 10 ml:aan dimetyylisulfoksidia ja laimennettu vastaavalla tilavuudella 0,01 N suolahappoa. Seuraavassa taulukossa on annettu yhdisteiden pitkäaaltoiset absorptiomaksimit λ_{max} /nm/ ja siihen liittyvä molaarinen logaritminen ekstinktiokerto $\log \epsilon$.

Esim	$\lambda_{\max}$ [nm]	$\log \epsilon$
1	335	382
3	360	3,74
	330	3,89
3 (b)	350	3,74
	330	3,88
3 (c)	359	3,76
	329	3,90
4	375	3,98
	344	4,07
5	360	3,63
	330	3,83
7	359	4,01
	328	4,16
8	359	4,24
	330	4,19
9	365	4,03
	330	4,22
10	362	3,99
	330	4,15
11	400	3,81
	352	3,92

Esimerkki 13

11-okso-11-H-2-metoksi-pyrido[2,1-b]-kinatsoliini-8-karboksyylis- happo-hydrokloridi

50 g 4-metoksi-4-metyyli-N-[(3-karboksi)-pyrid-2-yyli]-aniliinia asetyloidaan kuumentamalla asetanhidridillä.

37,5 g (0,125 mol) saatua N-[3-karboksipyrid-2-yyli]-N-(4-metoksi-2-metyylifenyyli)-asetamidia sekoitettiin 1500 ml:ssa vettä johon oli lisätty 109 g kaliumpermanganaattia ja 38 g magnesiumsulfaattia 3 tuntia lämpötilassa 50 - 80°C.

Saostunut mangaanidioksidi erotettiin ja pestiin vedellä ja yhdis-

tetyt pesuvedet ja emäliuos yhdistettiin ja tehtiin happamaksi jää-etikalla. Yön yli seistystä erotettiin erottunut tuote ja sekoitettiin tunnin ajan lämpötilassa 60°C viisinkertaisella määrällä väkevää suolahappoa. Jäähdytyksen jälkeen laimennettiin vedellä ja otsikko-yhdiste erotettiin imulla ja pestiin vedellä ja asetonitriilillä.

Saanto oli 21,4 g (56 % teoreettisesta); Sp. 305 - 310°C (hajoen).

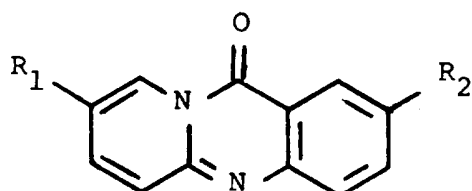
Esimerkki 14

11-okso-11-H-pyrido[2,1-b]-kinatsoliini-2-karboksyylihappo

27,0 g (0,1 mol) N-(pyrid-2-yyli)-N-(2-metyyli-4-karboksifenyyli)-asetamidia (Sp. 150 - 153°C; valmistettu kuumentamalla 2-bromipyridiiniä ja 3-metyyli-4-aminobentsoehappoa) hapetettiin esimerkin 13 mukaisella tavalla kaliumpermanganaatilla vesiliuoksessa. Vesiliuos käsiteltiin esimerkin 1 mukaisesti. Saatu tuote on identtinen esimerkin 3 mukaisen tuotteen kanssa.

Patenttivaatimus

Menetelmä valmistaa oraalisesti tehokkaita antiallergisia 11-okso-11-H-pyrido[2,1-b]-kinatsoliineja, jolla on kaava



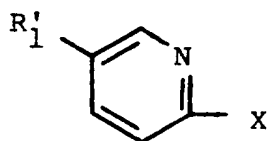
(I)

jossa

R_1 on a) vety, alempi alkyyli, amino tai asetamido tai
b) karboksyyli

R_2 on a) vety, alempi alkyyli tai alempi alkoksi
b) syano, tetrasol-5-yyli, karboksyyli, alkoksikarbonyyli, karboksiamidi, hydroksiaminokarbonyyli tai tetrasol-5-yylikarboksiamidi

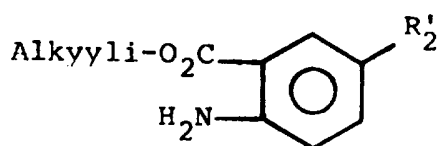
siten, että toinen ryhmistä R_1 ja R_2 kuuluu sitä koskevaan ryhmään a) ja toinen sitä koskevaan ryhmään b), jolloin hiilivetyryhmät sisältävät 1 - 4 hiiliatomia, tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja happojen tai mahdollisesti emästen kanssa, tunnettu siitä, että
a) kaavan II mukainen yhdiste



(II)

jossa

R_1 on vety, alempi alkyyli, amino tai asetamido ja X on halogeeniatomi, saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa

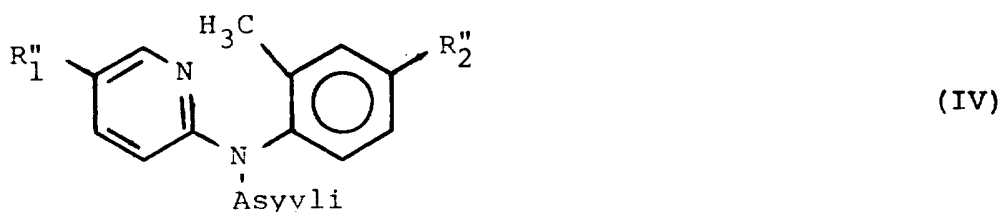


(III)

jossa

R_1' on karboksyyli tai tetratsol-5-yyli tai, mikäli R_1' on karboksyyli, R_2' on vety, alempi alkyyli tai alempi alkoksi, tai että

b) kaavan (IV) mukainen yhdiste



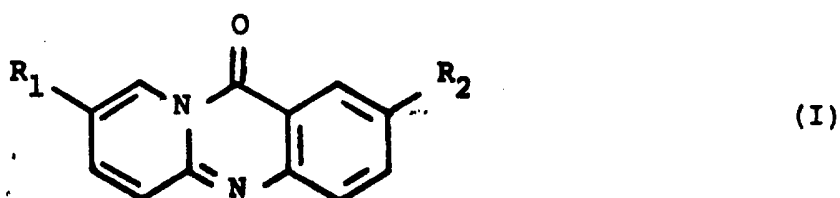
jossa

R_1'' on vety ja R_2'' on karboksyyli, tai mikäli R_1'' on karboksyyli, R_2'' on alempi alkoksi, hapetetaan korotetussa lämpötilassa ja tehdään sen jälkeen happameksi, ja haluttaessa valmistetaan

- i) sellaista kaavan I mukaista yhdistettä, missä R_2 on alkoksi-karbonyyli, esteröimällä sellainen kaavan I mukainen yhdiste, missä R_2 on karboksyyli,
- ii) sellaista kaavan I mukaista yhdistettä, missä R_2 on mahdollisesti substituoitu karboksiamidi, aminoidaan sellainen kaavan I mukainen yhdiste, missä R_2 on karboksyyli,
- iii) sellaista kaavan I mukaista yhdistettä, missä R_2 on syano, muutetaan ryhmä R_2 sellaisessa kaavan I mukaisessa yhdisteessä, jossa R_2 on karboksiamidi, syanoryhmäksi,
- iv) sellaista kaavan I mukaista yhdistettä, missä R_2 on tetratsolyyli-ryhmä, muutetaan kaavan I mukaisessa yhdisteessä R_2 syanoryhmästä tetratsolyyli-ryhmäksi,
- v) sellaista kaavan I mukaista yhdistettä, missä R_2 on karboksyyli, kaavan I mukainen yhdiste, missä R_2 on alkoksikarbonyyli, hydrolysoidaan,
- vi) sellaista kaavan I mukaista yhdistettä, missä R_1 on amino, lohkaistaan asetyyli-ryhmä kaavan I mukaisesta yhdisteestä, missä R_1 on asetamido, ja
- vii) sellaista kaavan I mukaista yhdistettä, missä R_2 on hydroksi-aminokarbonyyli, kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_2 on karboksyylihappokloridi, saatetaan reagoimaan hydroksyyliamiinin kanssa.

Patentkrav

Förfarande för framställning av oralt effektiva antiallergiska
11-oxo-11-H-pyrido[2,1-b]-kinazoliner med formeln (I)



där

R₁ är a) väte, lägre alkyl, amino eller axetamido eller
b) karboxyl

R₂ är a) väte, lägre alkyl eller lägre alkoxi
b) cyano, tetrazol-5-yl, karboxyl, alkoxikarbonyl,
karboxiamid, hydroxiaminokarbonyl eller tetrazol-5-
ylkarboxiamid

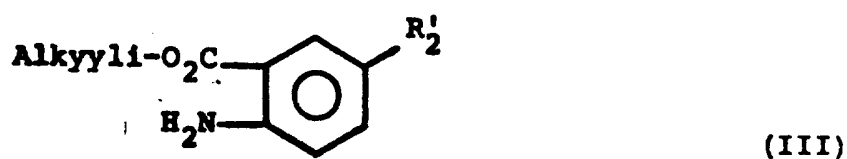
så, att den ena av grupperna R₁ och R₂ avser den tillhörande
gruppen a) och den andra den tillhörande gruppen b), varvid
kolvätegrupperna innehåller 1 - 4 kolatomer, eller deras farma-
ceutiskt acceptabla slater med syror eller eventuellt baser,
k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en förening med formeln II



där

R₁ är väte, lägre alkyl, amino eller acetamido och X är en halogen-
atom, omsätts med en förening med formeln III

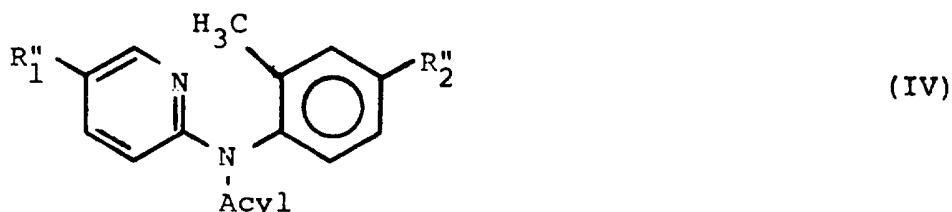


där

R_1' är karboxyl eller tetrazol-5-yl eller såvida R_1 är karboxyl,

R_2' är väte, lägre alkyl eller lägre alkoxi eller att

b) en förening med formeln IV



där

R_1'' är väte och R_2'' är karboxyl, eller såvida R_1'' är karboxyl R_2'' är lägre alkoxigrupp, oxideras vid förhöjd temperatur och görs där-
efter sur, och vid behov framställs

- i) en sådan förening med formeln I, där R_2 är alkoxikarbonyl, genom förestring av en sådan förening med formeln I, där R_2 är karboxyl,
- ii) en sådan förening med formeln I, där R_2 är en eventuellt substituerad karboxiamid, amineras en sådan förening med formeln I, där R_2 är karboxyl
- iii) en sådan förening med formeln I, där R_2 är cyano, omvandlas gruppen R_2 i en sådan förening med formeln I, där R_2 är karboxiamid, till en cyanogrupp,
- iv) en sådan förening med formeln I, där R_2 är en tetrazolylgrupp, omvandlas i en förening med formeln I R_2 från en cyanogrupp till en tetrazolylgrupp,
- v) en sådan förening med formeln I, där R_2 är karboxyl, hydrolyseras en förening med formeln I, där R_2 är alkoxikarbonyl,
- vi) en sådan förening med formeln I, där R_1 är amino, avspjälks acetylgruppen från en förening med formeln I, där R_1 är acetamido, och
- vii) en sådan förening med formeln I, där R_2 är hydroxylamino-karbonyl, en förening med formeln I där R_2 är en karboxyl-syraklorid, omsätts med hydroxylamin.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Hollanti-Holland(NL) 6 414 717 (C 07 d).
Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 319 851 (C 07 d 57/02).
Kuulutusjulkaisuja:-Utläggningsskrifter: Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken
Tyskland(DE) 1 088 968 (Cl 12 p 10).
Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Iso-Britannia-Storbritannien(GB) 1 242 863
(C 07 d 99/00). USA(US) 3 598 823, 3 621 025 (C 07 d 57/12), 3 790 573, 3 833 588
(C 07 d 51/48), 3 271 396 (Cl 260-251).
Muita julkaisuja:-Andra publikationer: Monatshefte für Chemie 99 (1968):4,
p. 1499. Journal of Medicinal Chemistry 18 (1975):5, p. 447-53.
CA:79 (1973) - 137084
CA:52 (1958) - 9422 r