NORGE
(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 165493

(51) Int. Cl.[5] C 07 D 471/04, 239/96

(83)

(21) Patentsøknad nr. 873514
(22) Inngivelsesdag 20.08.87
(24) Løpedag 20.08.87
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(86) Int. inngivelsesdag og int. søknads nr. -

(85) Videreføringsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 22.02.88
(44) Utlegningsdag 12.11.90

(71)(73) Søker/Patenthaver PFIZER INC.,
235 East 42nd Street,
New York, NY 10017, US.

(72) Oppfinner JOHN ADAMS LOWE III,
Stonington, CT, US.

(74) Fullmektig Cand.mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

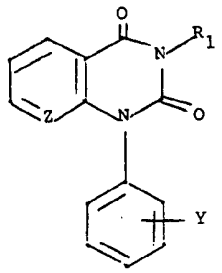
(30) Prioritet begjært 21.08.86, WO, nr PCT/US86/01718.

(54) Oppfinnelsens benevnelse **ANALOGIFREMGANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV TERAPEUTISK AKTIVE KINAZOLINDIONER OG PYRIDOPYRIMIDINDIONER.**

(57) Sammendrag

1-fenylkinazolon-1H,3H-2,4-dioner og 1-fenylpyrido-[2,3d]-pyridin-1H,3H-2,4-dioner, deres estere og syreaddisjons-salter, og farmasøytiske preparater som inneholder slike forbindelser har anti-depressiv, anti-inflammatorisk og analgesisk virkning.

De nye forbindelsene har formelen



I

hvor R_1 er hydrogen, alkyl med 1 til 3 karbonatomer, cyklopentyl-metyl, cykloheksylmetyl, norbornylmetyl, [2.2.2]bicyklooktyl-metyl, eller benzyl hvor fenylet i benzyl eventuelt er substituert med halogen, trifluormetyl, nitro, karboksy, eller CO_2M hvor M er et farmasøytisk godtagbart kation;

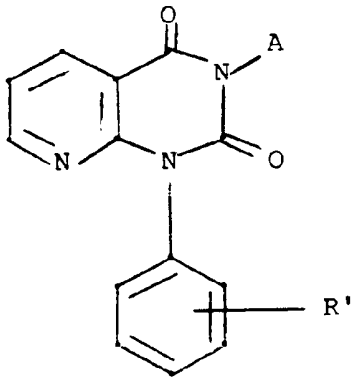
Y er karboksy, karboalkoksy hvor alkoksy har 1 til 6 karbonatomer, karbobenzyloksy, karboksamido, N-alkylkarboksamido hvor alkyl har 1 til 6 karbonatomer, eller CO_2M hvor M er som definert ovenfor.

Z er N eller CH, forutsatt at når Z er CH er R_1 benzyl, og når Z er CH, kan Y også være tetrazol eventuelt substituert med alkyl med 1 til 3 karbonatomer eller benzyl.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

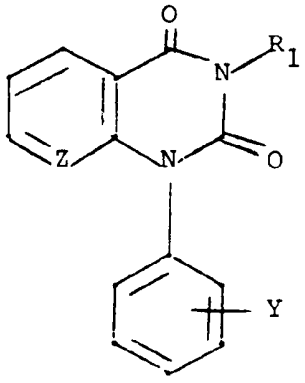
Denne oppfinnelsen gjelder fremgangsmåten for fremstilling av 1-fenylkinazolin-1H,3H-2,4-dioner og 1-fenylpyrido-[2,3d]-pyrimidin-1H,3H-2,4-dioner.

U.S. patenter 3.912.736 og 3.984.415 beskriver pyridopyrimidiner med formel



hvor A kan være hydrogen, alkyl eller aralkyl og R' kan være nitro, halogen, trifluormetyl eller andre substituenter. Tysk patentbeskrivelse 2334266 har tilsvarende omtale. Lignede kinazolin-forbindelser er kjent fra U.S. patenter 3.794.643 og 4.016,166. Forbindelsene vises å ha sentralnervesystem-depressive, analgesiske og anti-inflammatorisk virkning.

Forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen er kinazolin-1H,3H-2,4-dioner og pyrido-[2,3d]-pyrimidin-1H,3H-2,4-dioner med formel



I

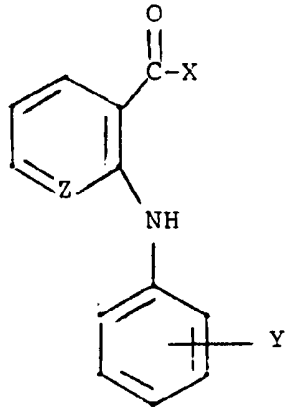
eller et farmasøytisk godtagbart syreaddisjonssalt derav, hvori R_1 er hydrogen, alkyl med 1 - 3 karbonatomer, cyklopentylmetyl, norbornylmetyl eller benzyl, fenylet i benzyl eventuelt substituert med halogen, Y er karboksy, karboalkoksy hvor alkoksy har 1 til 6 karbonatomer, karbobenzyloksy, karboksamido

eller N-alkyl-karboksamido hvor alkyl har 1 til 6 karbonatomer, og Z er N eller CH, forutsatt at når Z er CH, er R_1 benzyl og Y kan være tetrazol eventuelt substituert med alkyl med 1 til 3 karbonatomer eller benzyl.

Når Z er N, er Y fortrinnsvis i meta- eller para-posisjon på 1-fenylgruppen. Når Z er CH, er Y fortrinnsvis meta-substituert. Når R_1 er substituert benzyl, er substitusjonen fortrinnsvis i meta- og/eller para-posisjon.

Foretrukne forbindelser fremstilt i henhold til oppfinnelsen er de hvor R_1 er benzyl, Z er N eller CH og Y er N-metyl-karboksamido eller karbometoksy.

Forbindelsene med formel I fremstilles ved at det i nærvær av en syrekatalysator, omsettes en forbindelse med formel



II

hvor Z er som ovenfor, X er alkoksy med fra 1 til 6 karbonatomer og Y er som definert ovenfor bortsett fra karboksy, med en forbindelse med formel

$R_1N = C = O$ III

hvor R_1 er som definert ovenfor, bortsett fra at når R_1 er karboksybenzyl, er karboksygruppen beskyttet; og når R_1 er beskyttet karboksylbenzyl, hydrolyseres produktet slik at det dannes en forbindelse I hvor R_1 er karboksybenzyl, og når Y er karboalkoksy, hydrolyseres forbindelsen slik at det dannes en forbindelse I hvor Y er karboksy.

Ringdanningsreaksjonen foregår hensiktsmessig i et organisk oppløsningsmiddel så som dimetylformamid, diglym, tetrahydrofuran eller alkohol, i nærvær av en syrekatalysator, så som hydrogenklorid. Reaksjonstemperaturen er ikke vesentlig og kan være omgivelsenes eller høyere, f.eks. opp til ca.

200°C. Imidlertid foregår reaksjonen fortrinnsvis ved tilbakeløpstemperaturen til oppløsningsmiddelet som er benyttet.

Karboksylsyre (I) hvor Y er karboksy kan fremstilles ut fra tilsvarende forbindelser hvor Y er karboalkoksy ved vanlig hydrolyse så som i etanolisk base. Basen kan være kaliumhydroksyd.

Forbindelsen I hvor R_1 er benzyl substituert med karboksy, fremstilles fra den tilsvarende forbindelse (I) hvor R_1 har en beskyttet gruppe så som en karboalkoksy, hvor alkoksy har 1 til 6 karbonatomer, ved vanlig hydrolyse som beskrevet ovenfor.

Forbindelsen (I) hvor Y er karbobenzyloksy, kan fremstilles ved transforestring av forbindelse (I) hvor Y er karboalkoksy med benzylalkohol i nærvær av en katalysator så som en syre eller base.

Amidet (I) hvor Y er karboksamido eller N-alkylkarboksamido, kan fremstilles ved omsetning av den tilsvarende karboksylsyre (I) med henholdsvis ammoniak eller et alkylamin, hvor alkylet i alkylaminet inneholder fra 1 til 6 karbonatomer.

Forbindelsene med formel II fremstilles ved å omsette 2-klornikotinsyre med 3-aminobenzosyre i en inert atmosfære så som nitrogen. Reaksjonen foregår vanligvis i et organisk oppløsningsmiddel så som dimetylformamid, diglym, tetrahydrofuran eller en alkohol. Fortrinnsvis er en metallforbindelse tilstede, så som kobberpulver eller kobberbromid, og en uorganisk base så som alkali-metall-karbonat eller hydroksyd, eller en organisk base så som trialkylamin eller pyridin. Reaksjonstemperaturen er ikke kritisk og kan være omgivelsens eller forhøyet opp til ca. 150°C. Fortrinnsvis foregår reaksjonen ved tilbakeløpstemperaturen til det organiske oppløsningsmiddel som er brukt.

Isocyanatet $R_1N=C=O$ hvor R_1 er som definert ovenfor i forbindelse med formel I, bortsett fra at R_1 ikke er benzyl substituert med karboksy, kan dannes ved omsetning av difenylfosforylazid med en forbindelse med formel R_1COOH, hvor R_1 er som definert umiddelbart ovenfor i forbindelse med R_1NCO, i nærvær av en svak base så som et tertiært amin, f.eks. trietylamin.

Dannelsen av isocyantet foregår fortrinnsvis in situ uten isolering av isocyanatet før den påfølgende ringdannelse til forbindelser med formel I som beskrevet ovenfor. Oppløsningsmidlene for in situ-dannelse av isocyanat og den påfølgende ringdannelse, må være inert under reaksjonsbetingelsene både ved isocyanat-dannelsen og ringdannelsen. Egnede oppløsningsmidler er høyere kokende hydrokarboner, så som xylen eller klorbenzen som har kokepunkt fra ca. 130 - 140°C, og andre organiske oppløsningsmidler så som dimetylformamid og diglym.

De farmasøytiske godtagbare kationsalter av forbindelsene med formel I, kan fremstilles ved vanlige fremgangsmåter. For eksempel, kan saltene fremstilles ved å behandle forbindelsen med formel I hvor R_1 er karboksybenzyl eller Y er karboksy, med en vandig oppløsning av det ønskede farmasøytisk godtagbare kation i hydroksydform i ekvivalente mengder, og dampe inn den resulterende oppløsning til tørrhet, fortrinnsvis under redusert trykk. Egnede farmasøytisk godtagbare kationhydroksyder til dette formål omfatter alkali-metall-hydroksyder så som kalium, natrium og litium hydroksyder, jordalkalimetall-hydroksyder så som kalsium og magnesiumhydroksyd. Alternativt kan saltene fremstilles ved omsetning av forbindelse (I) hvor Y er karboksy med ammoniak eller organiske aminer, så som dietanolamin og N-metylglukamin.

De farmasøytisk godtagbare syre-addisjonssalter av forbindelsene med formel I hvor Z er N, fremstilles på vanlig måte ved å behandle en oppløsning eller suspensjon av den frie base (I) med ca. en kjemisk ekvivalent av en farmasøytisk godtagbar syre. Vanlige konsentrasjons- og omkrystalliseringsteknikker benyttes for å isolere saltene. Eksempler på egnede syrer er svovelsyre, fosforsyre, saltsyre, hydrobromsyre, hydrojodsyre, sulfaminsyre, sulfonsyre så som metansulfonsyre, benzensulfonsyre, trifluormetansulfonsyre og beslektede syrer. Fortrinnsvis er syren metansulfonsyre.

Forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen kan administreres til pasienter for behandling av depresjon, inflammasjoner eller astmatiske lidelser, eller for å gi smertestilling enten ved oral eller parenteral vei, og kan administreres ved doseringsnivåer fra rundt 0,1 til 30 mg/kg/dag,

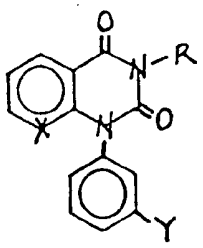
med fordel 0,5 - 20 mg/kg/dag. Variasjoner vil nødvendigvis forekomme avhengig av vekt og tilstanden til pasienten som behandles og den spesielle administreringsvei som er valgt, og dette vil være kjent for dem som har fagkunnskap.

Den anti-depressive virkning av forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen, bestemmes ved vanlige farmakologiske tester inkludert "the behavioral despair paradigm" beskrevet av R.D. Porsolt i Arch. Int. Phramacodyn. 227, 327 (1977). Fremgangsmåten omfatter administrering av forbindelsen til en mus (Han CD (Charles River), som veier 20 - 25 g) som deretter plasseres i en pleksiglass-sylinder (25 cm høy og 10 cm i diameter) som inneholder 6 cm vann ved 25°C, en time etter injeksjon. Musen får stå i sylinderen i 6 minutter, og observeres etter de to første minutter med hensyn på bevegelsens varighet.

Anti-inflammatorisk aktivitet bestemmes ved blodplate-aktivitetsfaktor (PAF) dødelighetstest beskrevet av J.M. Young et al i Prostaglandins, 30, 545 (1985). Fremgangsmåten omfatter oral administrering til mus med 0,1 ml/10 g kroppsvekt av forbindelsen som testes. Musene ble deretter 35 - 40 minutter senere plassert under en varmelampe for å utvide kaudal-venen for intravenøs injeksjon med PAF ved 0,1 ml/10 g kroppsvekt. Etter injisering, følger døden vanligvis innen ca. 30 minutter, sjelden etter 60 minutter. Test-resultatene uttrykkes i prosent dødelighet sammenlignet med kontrollene.

Biologiske data for kinazolin-dioner og pyridopyrimidin-dioner:
Anti-depressiv aktivitet:

Reserpin-hypotermi - forhåndsbehandling av dyr med reserpin - frembringer et fall i kroppstemperaturen på grunn av neurotransmitter-uttømming. Blokkering av denne effekt faller sammen med gjenopprettelse av neurotransmitter-funksjonen, og det antas at den er knyttet til det anti-depressive potensial (depresjon kan være knyttet til redusert neurotransmitter-funksjon). I den følgende tabell er MED-verdien angitt for en rekke forbindelser. MED er minimum effektiv dose som medfører minst 90% reduksjon av den frembragte effekt sammenlignet med den ubehandlede, ikke påvirkede kontroll.



X	Y	R	MED (mg/kg, po)
C	CO_2Me	CH_2Ph	0.01
N	CO_2Me	CH_2Ph	<0.001
N	CO_2CH_2Ph	CH_2Ph	<0.10
N	CO_2H	CH_2Ph	0.01
N	CO_2Et	CH_2Ph	0.01
N	CO_2iPr	CH_2Ph	<0.10
N	$CONH_2$	CH_2Ph	0.32
N	CONHMe	CH_2Ph	0.001
N	CO_2Me	$CH_2(4\text{-}F)Ph$	0.001
N	CO_2Me	$CH_2(4\text{-}Cl)Ph$	0.001
N	CO_2Me	CH2cyclopentyl	0.001
N	CO_2Me	CH_2norbornyl	0.001

De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen. Alle temperaturer er i grader Celsius.

EKSEMPEL 1

A. Metyl-2-(3-karbometoksyfenylamino)-nikotinat

Til en 500 ml rundkolbe utstyrt med kjøler og N_2-inntak, ble det tilsatt 15,7 g (0,10 mol) 2-klornikotinsyre, 19,9 g (0,145 mol) 3-aminobenzosyre, 34,5 g (0,25 mol) kaliumkarbonat, 30 mg kobberpulver og 40 ml dimetylformamid. Blandingen ble varmet med tilbakeløp og 150 mg metanolvasket kobber(I) bromid ble tilsatt i tre porsjoner i løpet av 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble mørk og delivs fast mens den ble varmet med tilbakeløp i 4,5 timer. Den ble deretter avkjølt, tatt opp i 1 liter 1N HCl, pH justert til 3,5, og filtrert for å fjerne kobber og mørke tjæreaktige urenheter. Filtratet ble justert til pH 2,5, mettet med natriumklorid, rørt i 3 timer og bunnfallet filtrert fra, vasket med en minimumsmengde vann og tørret.

Det resulterende faste stoff ble tatt opp i 500 ml tørr metanol, mettet med hydrogenklorid-gass og varmet med tilbakeløp i 2,5 dager. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, filtrert fra noe gjenværende natriumklorid fra det foregående trinn, og dampet inn. Det gjenværende ble tatt opp i overskudd av vandig mettet natriumbikarbonat-oppløsning, rørt og det vandige laget dekantert av det resulterende gummiaktige bunnfall. Bunnfallet ble kromatografert på silika-gel ved bruk av 5 % etylacetat i metylenklorid til utvasking og ga en lys gul olje som krystalliserte ved henstand, smeltepunkt 105 - 106°C.

B. 1-(3-karbometoksyfenyl)-3-benzyl-pyrido-[2,3d]-pyrimidin-1H,3H-2,4-dion

Til en 65 ml rundkolbe utstyrt med kjøler og N_2-inntak, ble det tilsatt 2,22 g (7,76 mmol) metyl-2-(3-karbometyoksyfenylamino)-nikotinat, 3 ml tørr xylen, 0,96 ml (7,76 mmol) benzyl isocyanat og 3 mg kamfersulfonsyre. Reaksjonsblandingen ble varmet med tilbakeløp i 6 dager, avkjølt, dampet inn og residuet kromatografert på silikagel ved bruk av 3 % etylacetat i metylenklorid for å vaske ut ureagert diester og 10 % etylacetat i metylenklorid for å vaske ut produktet som ble triturert med eter til et hvitt fast stoff, smeltepkt. 157-160°C, 938 mg (31,2 % utbytte).

EKSEMPEL 2

1-(3-benzyloksykarbonylfenyl)-3-benzyl-pyrido-[2,3d]-pyrimidin-1H,3H-2,4-dion

Til en 35 ml rundkolbe utstyrt med kjøler og N_2-inntak ble det tilsatt 0,30 g (0,77 mmol) 1-(3-metoksykarbonylfenyl)-3-benzyl-pyrido-[2,3d]-pyrimidin-1H,3H-2,4-dion, 8 ml benzylalkohol og 10 mg kamfersulfonsyre. Reaksjonsblandingen ble varmet med tilbakeløp i 48 timer, avkjølt og kromatografert på silikagel ved bruk av eter/heksan. Produktfraksjonene ble samlet og triturert med eter og ga 32 mg (9,0 % utbytte) av hvitt krystallinsk fast stoff, smeltepkt. 160-162°C.

EKSEMPEL 3

1-(3-karboksyfenyl)-3-benzyl-pyrido-[2,3d]-pyrimidin-1H, 3H-2,4-dion

Til en 35 ml rundkolbe utstyrt med kjøler og N_2-inntak ble det tilsatt 100 mg (0,26 mmol) 1-(3-karbometoksyfenyl)-3-benzyl-pyrido-[2,3d]-pyridin-1H,3H-2,4-dion, 15 mg (0,26 mmol) natriumklorid, 9 mg (0,52 mmol) vann og 1,5 ml dimetylsulfoksyd. Reaksjonsblandingen ble varmet med tilbakeløp i 3 dager, avkjølt, fortynnet med vann og ekstrahert i etylacetat. Det organiske lag ble tørret over magnesiumsulfat, filtrert og dampet inn. Den resulterende olje ble kromatografert på silikagel ved bruk av metylenklorid/metanol til utvasking og produktfraksjonene ble samlet og dampet inn. Det resulterende faste stoff ble triturert med pentan/etyleter og ga et hvitaktig fast stoff, smeltepkt. 248-250°C, 4 mg.

EKSEMPEL 4

1-(3-karboetoksyfenyl)-3-benzyl-pyrido-[2,3d]-pyrimidin-1H,3H-2,4-dion

Til en 35 ml rundkolbe utstyrt med kjøler og N_2-inntak ble det tilsatt 600 mg (1,91 mmol) etyl-2-(3-karboetoksyfenylamino)-nikotinat (fremstilt som i eksempel 1A men ved bruk av etanol i stedet for metanol), 1 ml tørr dimetylformamid, 0,25 g (1,91 mmol) benzylisocyanat, og 10 mg kamfersulfonsyre. Reaksjonsblandingen ble varmet med tilbakeløp i 24 timer, avkjølt, tatt opp i etylacetat, vasket med vann, tørret over magnesiumsulfat og dampet inn til en olje. Oljen ble kromatografert på

silikagel ved bruk av etylacetat/metylenklorid til utvasking og ga et hvitt krystallinsk fast stoff, smeltepkt. 171-174°C, 70 mg.

EKSEMPEL 5

1-(3-karboisopropoksyfenyl)-3-benzyl-pyrido-[2,3d]-pyrimidin-1H,3H-2,4-dion

Til en 35 ml rundkolbe utstyrt med kjøler og N_2-inntak ble det tilsatt 690 mg (2,02 mmol) etyl-2-(3-karboisopropoksyfenyl-amino)nikotinat (fremstilt som i eksempel 1A, men med bruk av isopropanol i stedet for metanol), 1 ml tørr dimetylformamid, 0,27 g (2,02 mmol) benzylisocyanat og 10 mg kemfersulfonsyre. Reaksjonsblandingen ble varmet med tilbakeløp i 24 timer, avkjølt, tatt opp i etylacetat, vasket med vann, tørket over magnesiumsulfat og dampet inn til en olje. Oljen ble kromatografert på silikagel med bruk av etylacetat/metylenklorid til utvasking og ga et hvitt krystallinsk fast stoff, smeltepkt. 205-207°C, 79 mg.

EKSEMPEL 6

1-(3-karbometoksyfenyl)-3-(4-fluor-benzyl)-pyrido-[2,3d]-pyrimidin-1H,3H-2,4-dion

Til en 35 ml rundkolbe utstyr med kjøler og N_2-inntak ble det tilsatt 1,0 g (3,496 mmol) metyl-2-(3-karbometoksyfenyl-amino)-nikotinat, 0,54 g (3,496 mmol) 4-fluorfenyleddiksyre, 4 ml tørr xylen, 0,83 ml (3,846 mmol) difenylfosforylazid og 0,54 ml (3,846 mmol) trietylamin. Reaksjonsblandingen ble varmet til 70°C, hvorved en gass ble utviklet, og 5 mg kamfersulfonsyre ble tilsatt så snart gassutviklingen hadde stoppet. Reaksjonsblandingen ble varmet med tilbakeløp i 2,5 dager, avkjølt og kromatografert på silikagel med bruk av etylacetat i metylenklorid til utvasking, og det ga 70 mg (4,9 % utbytte) av et hvitt fast stoff, smeltepkt. 172-175°C.

EKSEMPEL 7

1-(3-karbometyoksyfenyl)-3-(4-klor-benzyl)-pyrido-[2,3d]-pyrimidin-1H,3H-2,4-dion

Til en 35 ml rundkolbe utstyrt med kjøler og N_2 inntak ble det tilsatt 1,0 g (3,496 mmol) metyl-2-(3-karbometoksyfenyl-amino)-nikotinat, 0,60 g (3,496 mmol) 4-fluorfenyl-eddiksyre, 4 ml tørr xylen, 0,83 ml (3,846 mmol) difenylfosforylazid og 0,54 ml (3,846 mmol) trietylamin. Reaksjonsblandingen ble varmet til

70°C, hvorved en gass ble utviklet og 5 mg kamfersulfonsyre ble tilsatt så snart gassutviklingen hadde stoppet. Reaksjonsblandingen ble varmet med tilbakeløp i 2,5 dager, avkjølt og kromatografert på silikagel med bruk av etylacetat i metylenklorid til utvasking, og ga 32 mg (2,2 % utbytte) av et hvitt fast stoff, smeltepkt. 120-230°C. NMR (DMSO-d_6): 3,87 (3H, s) 5,15 (2H, s), 7,1-8,5 (11H, m).

EKSEMPEL 8

1-(3-karbometoksyfenyl)-3-(cyklopentylmetyl)-pyrido-[2,3d]-pyrimidin-1H,3H-2,4-dion

Til en 35 ml rundkolbe utstyrt med kjøler og N_2-inntak ble det tilsatt 1,0 g (0,496 mmol) metyl-2-(3-karbometyoksyfenylamino)-nikotinat, 0,44 g (3,496 mmol) cyklopentyleddiksyre, 4 ml tørr xylen, 0,83 ml (3,846 mmol) difenylfosforylazid og 0,54 ml (3,846 mmol) trietylamin. Reaksjonsblandingen ble varmet til 70°C hvorved en gass ble utviklet og 5 mg kamfersulfonsyre ble tilsatt så snart gassutviklingen hadde stoppet. Reaksjonsblandingen ble varmet med tilbakeløp i 2,5 dager, avkjølt og kromatografert på silikagel med bruk av etylacetat i metylenklorid til utvasking, og ga 67 mg (5,1 % utbytte) av et hvitt fast stoff, smeltepkt. 149-151°C.

EKSEMPEL 9

1-(3-karbometoksyfenyl)-3-(norbornylmetyl)-pyrido ([2.3d]-pyrimidin-1H,3H-2,4-dion

Tittelforbindelsen (281 mg hvitt fast stoff, smeltepkt. 157-159°C) ble fremstilt som i eksempel 8 fra 1,0 g (3,496 mmol) metyl-2-(3-karbometoksyfenylamino)-nikotinat, 0,51 g (3,496 mmol) norbornyleddiksyre, 4 ml tørr xylen, 0,83 ml (3,846 mmol) difenylfosforylazid, og 0,54 ml (3,846 mmol) trietylamin.

EKSEMPEL 10

Metyl 2-(4-karbometoksyfenylamino)-nikotinat

A. Tittelforbindelsen (4,8 g hvitt fast stoff, smeltepkt. 138-139°C) ble fremstilt som i eksempel 1A fra 7,85 g (0,05 mol) 2-klornikotinsyre, 9,95 g (0,0725 mol) 4-aminobenzosyre, 17,25 g (0,125 mol) kaliumkarbonat, 30 mg kobberpulver og 30 ml dimetylformamid.

1-(4-karbometoksyfenyl-3-benzyl-pyrido-[2,3d]-pyrimidin-1H,3H-2,4-dion

B. Tittelforbindelsen (582 mg hvitt fast stoff, smeltepkt. 179-181°C) ble fremstilt som i eksempel 1B fra 2,22 g (7,76 mmol) metyl-2-(4-karbometoksyfenylamino)-nikotinat, 3 ml tørr xylen, 0,96 ml (7,76 mmol) benzylisocyanat og 3 mg kamfersulfonsyre.

EKSEMPEL 11

1-(3-karboksyamidofenyl)-3-benzyl-pyrido-[2,3d]-pyrimidin-1H,3H-2,4-dion

Til en 25 ml rundkolbe utstyrt med N_2-inntak og gummiseptum ble tilsatt 150 mg (0,402 mmol) 1-(3-karboksyfenyl)-3-benzyl-pyrido-[2,3d]-pyrimidin-1H,3H-2,4-dion, 1,4 ml metylenklorid, 0,4 ml dimetylenformamid, og 41 mg (0,402 mmol) N-metyl-morfolin. Reaksjonsblandingen ble kjølt til -5°C og 55 mg (0,402 mmol) isobutylklorformiat ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble rørt i 5 minutter. Ammoniakgass ble deretter boblet gjennom reaksjonsblandingen i 3 minutter og reaksjonsblandingen fikk varmes opp til romtemperatur og ble rørt i to timer. Reaksjonen ble deretter stoppet ved tilsetning av 2N vandig natriumhydroksydoppløsning og ekstrahert i etylacetat. Etylacetatlaget ble vasket med 2N vandig natriumhydroksyd og vann, tørret over magnesiumsulfat og dampet inn. Residuet ble triturert med eter og ga et hvitt fast stoff, 105 mg (70 % utbytte), smeltepkt. 245-246°C).

EKSEMPEL 12

1-(3-N-metylkarboksamidofenyl)-3-benzyl-pyrido-[2,3d]-pyrimidin-1H,3H-2,4-dion

Til en 25 ml rundkolbe utstyrt med N_2-inntak og gummiseptum ble tilsatt 150 mg (0,402 mmol) 1-(3-karboksyfenyl)-3-benzyl-pyrido-[2,3d]-pyrimidin-1H,3H-2,4-dion, 3,0 ml metylenklorid, 0,7 ml dimetylformamid, og 41 mg (0,402 mmol) N-metylmorfolin. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til -10°C og 55 mg (0,402 mmol) isobutylklorformiat ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble rørt i 5 minutter. N-metylamingass ble deretter boblet gjennom reaksjonsblandingen i 2 minutter og reaksjonsblandingen varmes opp til romtemperatur og ble rørt i 2 timer. Reaksjonen ble deretter stoppet ved tilsetning av 2N vandig natriumhydroksydoppløsning og det ble ekstrahert med etylacetat.

Etylacetat-laget ble vasket med 2N vandig natriumhydroksyd og vann, tørret over magnesiumsulfat og dampet inn. Residuet ble triturert med eter og ga et hvitt fast stoff, 100 mg (64,5 % utbytte), smeltepkt. 252-253°C.

EKSEMPEL 13

A. Metyl-2-(3-karbometoksyfenylamino)-benzoat

Til en 500 ml rundkolbe utstyrt med kjøler og N_2-inntak ble tilsatt 15,7 g (0,10 mol) 2-klorbenzosyre, 23,3 g (0,17 mol) 3-aminobenzosyre, 23,5 g (0,17 mol) kaliumkarbonat, 50 mg kobberpulver og 40 ml dimetylformamid. Blandingen ble varmet med tilbakeløp og tre 50 mg porsjoner metanolvasket kobber (I) bromid ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble varmet med tilbakeløp i 3,5 timer, avkjølt og helt i 1 liter 1N HCl. Blandingen ble rørt i 10 minutter, filtrert og det frafiltrerte faste stoff vasket med vann, metanol og eter, og tørret og ga et grått fast stoff, smeltepkt. 277-279°C, 19 g (73,9%). Syren ble tatt opp i 250 ml metanol, oppløsningen mettet og HCl og varmet med tilbakeløp i 40 timer og avkjølt og dampet inn. Residuet ble kromatografert på silikagel med bruk av metylenklorid til utvasking og det ga 17,46 g (61,3 % totalt) av en gul olje.

NMR (d, $CDCl_3$): 3,97 (s, 3H), 6,7-8,0 (m, 8H). IR (Cm^{-1}, KBr): 1730 (C=O).

B 1-(3-karbometoksyfenyl)-3-benzylkinazolin, 1H,3H-2,4-dion

Til en 250 ml rundkolbe utstyrt med kjøler og N_2-inntak ble tilsatt 17,46 g (61,26 mmol) metyl-2-(3-karbometoksyfenylamino)-benzoat, 2,57 ml (61,26 mol) benzylisocyanat, 5 mg kamfersulfonsyre og 40 ml xylen. Reaksjonsblandingen ble varmet med tilbakeløp i 3 dager, avkjølt og dampet inn. Residuet ble omkrystallisert fra etylacetat/isopropyleter i to porsjoner og ga et fast stoff, smeltepkt. 150-151,5°C, 8,80 g (37,2 %).

EKSEMPEL 14

1-(3-karboksyfenyl)-3-benzylkinazolin-1H,3H-2,4-dion

Til en 500 ml rundkolbe utstyrt med kjøler og N_2-inntak ble tilsatt 3,86 g (10 mmol) 1-(3-karbometoksyfenyl)-3-benzylkinazolin-1H,3H-2,4-dion, 24,1 g (180 mmol) litiumiodid, og 250 ml dimetylformamid. Reaksjonsblandingen ble varmet med

tilbakeløp i 36 timer, avkjølt og tilsatt til 1 liter 1N HCl. Blandingen ble rørt i 20 minutter, filtrert og det faste stoff vasket med vann og tørret og ga smeltepkt. 260-262°C, 3,55 g (95,4 %).

EKSEMPEL 15

1-(3-N-metylkarboksamidofenyl)-3-benzylkinazolin-1H,3H-2,4-dion

Til en 100 ml trehalset rundkolbe utstyrt med septum og N_2-inntak ble tilsatt 0,50 g (1,34 mmol) 1-(3-karboksyfenyl)-3-benzylkinazolin-1H,3H-2,4-dion, 0,15 ml (1,34 mmol) N-metylmorfolin, 10 ml metylenklorid, og 1,5 ml dimetylformamid. Blandingen ble avkjølt til -10°C og 0,17 ml (1,34 mmol) isobutylklorformiat ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble rørt ved -10°C i 10 minutter, deretter ble metylamingass boblet gjennom oppløsningen i 10 minutter. Reaksjonen fikk varmes til romtemperatur og ble rørt i 3 dager. Den ble tatt opp i metylenklorid, vasket med 1N HCl og NaCl-oppløsning, tørret og dampet inn. Residuet ble kromatografert på silikagel med bruk av metylenklorid/etylacetat til utvasking, og det ga 0,45 g (87,2 %) av et hvitt, krystallinsk fast stoff etter triturering med isopropyleter, smeltepkt. 250-251°C.

EKSEMPEL 16

A. 3-(1-metyltetrazol-3-yl)anilin

Til en 125 ml rundkolbe utstyrt med kjøler og N_2-inntak ble tilsatt 1,48 g (10 mmol) 3-nitrobenzonitril, 0,053 g (1 mmol) ammoniumklorid, 0,715 g (11 mmol) natriumazid og 20 ml dimetylformamid. Reaksjonsblandingen ble varmet til 100°C i 3 timer, avkjølt og dampet inn. Residuet ble tatt opp i vann, avkjølt til 0°C og justert til pH 2 med 6N HCl. Bunnfallet ble filtrert fra og tørret til et gult fast stoff, smeltepkt. 90-93°C, 1,5 g (78,5 %).

Tetrazolet ble metylert på følgende måte: Til en 125 ml rundkolbe utstyrt med kjøler og N_2-inntak ble tilsatt 1,4 g (73,2 mmol) 3-(tetrazol-3-yl)-nitrobenzen, 0,776 g (73,2 mmol) kaliumkarbonat, 0,455 ml (73,2 mmol) metyliodid og 30 ml aceton. Reaksjonsblandingen ble varmet med tilbakeløp i 18 timer, avkjølt og dampet inn. Residuet ble fordelt mellom vann (justert til pH 2) og metylenklorid, laget skilt og vannlaget ekstrahert med metylenklorid. De samlede organiske lag ble

tørret over natriumsulfat og dampet inn. Residuet ble kromatografert på silikagel med bruk av metylenklorid til utvasking og ga 0,85 g (56,6 %) av et gult fast stoff, smeltepkt. 99-101°C.

Nitrogruppen ble redusert som følgende: Til en 250 ml Parr-kolbe ble tilsatt 800 mg (3,9 mmol) 3-(1-metyltetrazol-3-yl)nitrobenzen, 200 mg platinaoksyd og 75 ml etanol. Reaksjonsblandingen ble holdt under trykk med 310 x 10^3 Pa (45 p.s.i.) hydrogen i 1 time, deretter ble katalysatoren fjernet ved filtrering og oppløsningsmiddelet dampet bort, og det ga 635 mg (93,0 %) av et hvitt fast stoff, smeltepkt. 93-95°C.

B. Metyl-2-(3-(1-metyltetrazol-3-yl)fenylamino)-benzoat

Til en 125 ml rundkolbe utstyrt med kjøler og N_2-inntak ble tilsatt 2,5 g (14,27 mmol) 3-(-metyltetrazol-3-yl)anilin, 2,23 (14,27 mmol) 2-klorbenzosyre, 4,9 g (35,6 mmol) kaliumkarbonat, 20 mg kobberpulver og 20 ml dimetylformamid. Reaksjonsblandingen ble varmet med tilbakeløp og 100 mg metanol-vasket kobber (I) bromid ble tilsatt i 4 porsjoner i løpet av 20 minutter. Reaksjonsblandingen ble varmet med tilbakeløp i 16 timer, avkjølt og helt i 200 ml is/vann. Blandingen ble filtrert, vasket med metylenklorid. Dette andre organiske ekstrakt ble dampet inn og ga 800 mg (19,0 %) av et fast stoff, smeltepkt. 197-199°C.

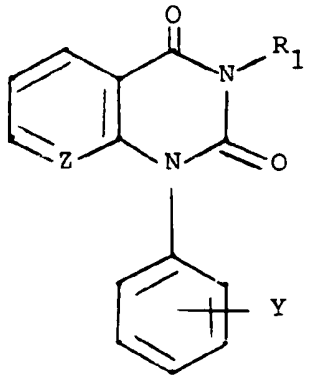
Det faste stoff ble løst opp i 50 ml metanol i en 125 ml rundkolbe utstyrt med kjøler og N_2-inntak og oppløsningen ble mettet med HCl-gass og varmet med tilbakeløp i 2 dager. Reaksjonsblandingen ble dampet inn og kromatografert på silikagel ved bruk av etylacetat til utvasking, dette ga 500 mg (59,7 %) av et gult fast stoff, smeltepkt. 106-108°C.

C. 1-(3-(1-metyltetrazol-3-yl)fenyl)-3-benzylkinazolin-1H,3H-2,4-dion

Til en 10 ml rundkolbe utstyrt med kjøler og N_2-inntak ble tilsatt 500 mg (1,61 mmol) metyl-2-(3-(1-metyltetrazol-3-yl)-fenylamino)-benzoat, 0,199 ml (1,61 mmol) benzylisocyanat, 5 mg kamfersulfonsyre og 2 ml xylen. Reaksjonsblandingen ble varmet med tilbakeløp i 3 dager, avkjølt og dampet inn. Residuet ble kromatografert på silikagel med bruk av metylenklorid/etylacetat til utvasking og det ga 175 mg (26,5 %) av et hvitt fast stoff, smeltepkt. 234-236°C.

P A T E N T K R A V

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive kinazolindioner og pyridopyrimidindioner med formel



... I

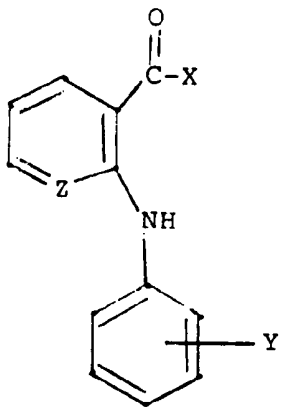
eller et farmasøytisk godtagbart syreaddisjonssalt derav, hvor

R_1 er hydrogen, alkyl med 1 til 3 karbonatomer, cyklopentylmetyl, norbornylmetyl, eller benzyl hvor fenylet i benzyl eventuelt er substituert med halogen;

Y er karboksy, karboalkoksy hvor alkoksy har 1 til 6 karbonatomer, karbobenzyloksy, karboksamido eller N-alkylkarboksamido hvor alkyl har 1 til 6 karbonatomer,

Z er N eller CH, forutsatt at når Z er CH er R_1 benzyl, og når Z er CH, kan Y også være tetrazol eventuelt substituert med alkyl med 1 til 3 karbonatomer eller benzyl,

k a r a k t e r i s e r t v e d ringdannelse i en forbindelse med formel



... II

hvor Z er som definert ovenfor, Y er som definert ovenfor bortsett fra karboksy, og X er alkoksy med 1 til 6 karbonatomer, med et isocyanat med formel

$R_1N = C = O$ ...III

hvor R_1 er som definert ovenfor bortsett fra at når R_1 er karboksybenzyl, er karboksygruppen beskyttet; og når R_1 er beskyttet karboksybenzyl, hydrolysere slik at det dannes forbindelse I hvor R_1 er karboksybenzyl, og når Y er karboalkoksy, hydrolysere slik at det dannes forbindelse I hvor Y er karboksy.