

NORGE

[B] (11) **UTLEGNINGSSKRIFT** Nr. 130477



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

(51) Int. Cl. C 07 d 51/48

(52) Kl. 12p-7/01

(21) Patentsøknad nr. 3285/70

(22) Inngitt 28.8.1970

(23) Løpedag 28.8.1970

(41) Søknaden alment tilgjengelig fra 8.6.1971

(44) Søknaden utlagt og
utlegningsskrift utgitt 9.9.1974

(30) Prioritet begjært fra: 5.12.1969 USA,
nr. 870439

(71)(73) SANDOZ A.G.,
Lichtstrasse 35,
CH-4002 Basel, Sveits.

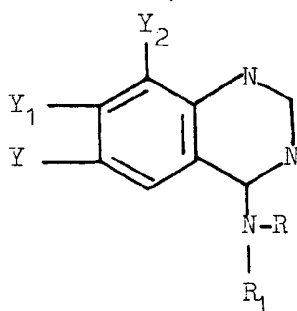
(72) Lloyd P. Gabel, 27-1/A Mt. Pleasant Village,
Morris Plains og William R.J. Simpson, 269 River Road,
Hanover, begge: N.J., USA.

(74) Siv.ing. Audun Kristensen.

(54) Analogifremgangsmåte for fremstilling av
terapeutisk virksomme 4-amino-kinazolin-
forbindelser.

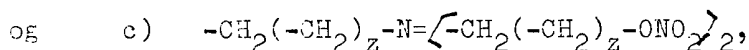
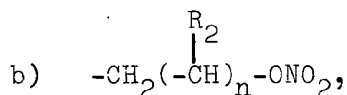
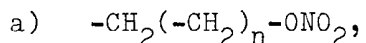
Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte for
fremstilling av terapeutisk virksomme 4-amino-kinazolinforbindelser
med den generelle formel I

130477



(I)

hvor Y , Y_1 og Y_2 , som kan være like eller forskjellige, hver betyr et alkoksyradikal med 1 til 3 karbonatomer, og enten hver av R og R_1 betyr et hydrogenatom, et alkylradikal med 1 til 4 karbonatomer eller et radikal valgt fra gruppen bestående av



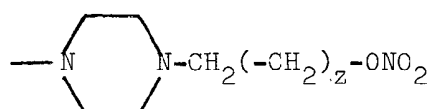
hvor R_2 betyr et hydrogenatom eller et radikal enten $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ eller $-(\text{CH}_2)_y-\text{ONO}_2$,
 n betyr et tall fra 1 til 6,
 m betyr et tall fra 0 til 4,
 Y betyr et tall fra 1 til 4, og
 z betyr et tall fra 1 til 4,

med den betingelse at

- (i) minst 1 og høyst 2 nitratgrupper er tilstede,
- (ii) en av R og R_1 betyr et hydrogenatom eller et alkylradikal når det annet betyr et radikal angitt under b) ovenfor,
- (iii) i ethvert radikal som er angitt under b) ovenfor som kan være tilstede, har en og bare en substituent R_2 en annen betydning enn hydrogen,
- (iv) summen av n og m overstiger ikke 6, og
- (v) summen av n og y overstiger ikke 7,

130477

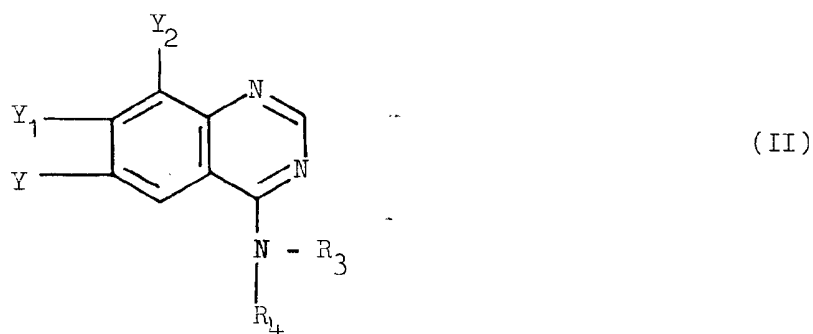
eller R og R₁ sammen med det nitrogenatom hvortil de er knyttet betyr et radikal



hvor z har den ovennevnte betydning.

Det særegne ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen er at enten

α) en tilsvarende hydroksyforbindelse med formel II,



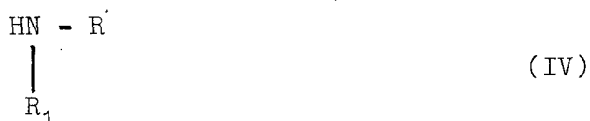
hvor Y , Y_1 og Y_2 har den ovennevnte betydning, og R_3 og R_4 har samme betydning som R henhv. R_1 , som angitt ovenfor, med unntagelse av at hver ---ONO_2 -gruppe i R og R_1 er erstattet med en hydroksygruppe, underkastes en nitrering, eller

β) en forbindelse med formel III,



hvor Y , Y_1 og Y_2 har den ovennevnte betydning,
og Q betegner et klor- eller brom-atom, eller et radikal $-WZ$,
hvor W betegner et oksygen- eller svovel-atom, og

Z betegner et alkyl-, feny- eller benzyl-radikal,
omsettes med en forbindelse med formel IV

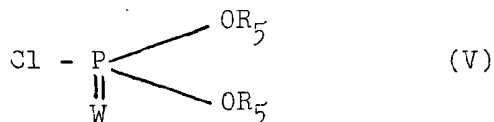


hvor R og R_1 har den ovennevnte betydning.

Fremgangsmåten α) er en nitreringsreaksjon av kjent type og kan gjennomføres ved å anvende nitreringsmidler som virker som en kilde for nitroniumioner.

Slike reagenser omfatter salpetersyre i nærvær av et karboksylsyreanhydrid, fortrinnsvis inneholdende fra 3 til 8 karbonatomer, kuprinitrat i nærvær av eddiksyre, og salpetersyre i nærvær av svovelsyre. Fremgangsmåten gjennomføres fortrinnsvis med salpetersyre i nærvær av eddiksyreanhydrid. Fremgangsmåten gjennomføres med fordel i et organisk løsningsmiddel, f.eks. en lavere karboksylsyre, fortrinnsvis eddiksyre, eller alternativt ved å anvende et overskudd av karboksylsyreanhydrid, når dette er en komponent i nitreringsblandingen. Reaksjonen gjennomføres greit ved temperaturer mellom -10 og $+50^\circ\text{C}$, fortrinnsvis mellom $+5$ og $+20^\circ\text{C}$.

Fagmannen innser at det som nitreringsmiddel i fremgangsmåten α) også, selv om det vanlig ikke foretrekkes, kan anvendes en blanding av et passende metallnitrat, som f.eks. sølv, natrium eller kuprinitrat, fortrinnsvis sølwnitrat, og et fosfor- eller tiofosforsyrediester-klorid med formel V



hvor W har den ovenfor angitte betydning, og

R_5 betyr et alkylradikal med 1 til 4 karbonatomer, fortrinnsvis et etylradikal.

I dette tilfelle gjennomføres prosessen foretrukket ved en temperatur på fra 20 til 100°C og passende løsningsmidler inkluderer aceton og acetonitril. Som angitt ovenfor foretrekkes ikke denne metode for gjennomføring av prosessen α) selv om den greit kan anvendes i de enkleste situasjoner som f.eks. hvor R er hydrogen og R₁ har annen betydning enn b) som angitt ovenfor.

Prosesen β) gjennomføres passende ved temperaturer mellom -10°C og +100°C, fortrinnsvis mellom 10°C og 80°C, og fortrinnsvis i et organisk løsningsmiddel som er inert under reaksjonsbetingelsene. Passende løsningsmidler omfatter aromatiske løsningsmidler som f.eks. benzen, sykliske etere som f.eks. dioksan, og lavere alkanoler som f.eks. isopropanol, fortrinnsvis den sistnevnte. Alternativt, når forbindelsen med formel IV er flytende under reaksjonsbetingelsene kan et overskudd derav anvendes som løsningsmiddel. Prosessen gjennomføres greit i nærvær av et syrebindende middel som ellers er inert under reaksjonsbetingelsene, f.eks. natriumkarbonat.

De resulterende forbindelser med formel I kan isoleres ved konvensjonelle metoder.

Forbindelsene med formel II, som anvendes som utgangsmaterialer ved prosess α) kan fremstilles ved å omsette en forbindelse med formel III, angitt ovenfor, med en forbindelse med formel VI,



hvor R₃ og R₄ har den ovennevnte betydning.

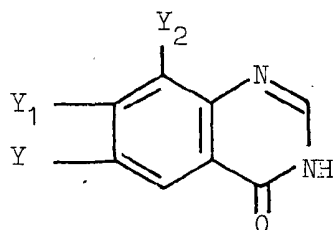
Prosesen gjennomføres foretrukket i et organisk løsningsmiddel som er inert under reaksjonsbetingelsene, f.eks. slike som er nevnt i forbindelse med prosess β) beskrevet ovenfor. Alternativt, hvis forbindelsen med formel VI er flytende under reaksjonsbetingelsene kan et overskudd derav anvendes som løsningsmiddel. Prosessen gjennomføres fordelaktig ved temperaturer på

130477

fra 20 til 150°C, fortrinnsvis fra 50 til 100°C. Prosessen gjennomføres fordelaktig i nærvær av et syrebinderende middel som f.eks. natriumkarbonat.

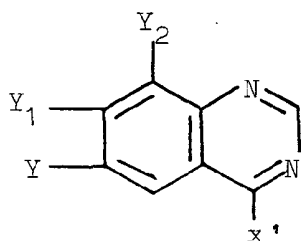
Forbindelsene med formel III som anvendes som utgangsmaterialer i prosess β) og ved fremstillingen av forbindelser med formel II kan f.eks. fremstilles ved

c) omsetning av en forbindelse med formel VII



(VII)

hvor Y, Y₁ og Y₂ har den ovennevnte betydning, med et konvensjonelt klorerende eller bromerende middel som f.eks. fosforoksyklorid eller oksybroimid, for fremstilling av en forbindelse med formel IIIa,



(IIIa)

hvor Y, Y₁ og Y₂ har den ovennevnte betydning,

og X' betyr et klor- eller brom- atom, eller

p) ved omsetning av en forbindelse med formel IIIa, som ovenfor angitt, med en forbindelse med formel VIII,

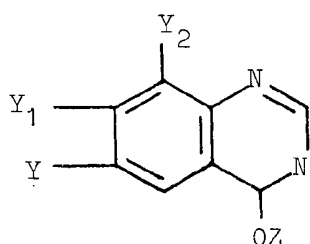
130477

ZOH

(VIII)

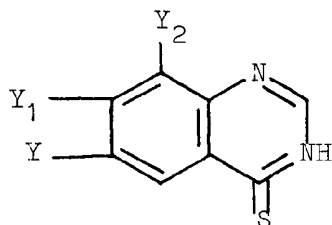
hvor Z har den ovennevnte betydning,

for fremstilling af en forbindelse med formel II(b)



hvor Y, Y₁, Y₂ og Z har den ovennevnte betydning, eller

q) ved omsetning af en forbindelse med formel IX



(IX)

hvor Y, Y₁ og Y₂ har den ovennevnte betydning, med en forbindelse med formel X

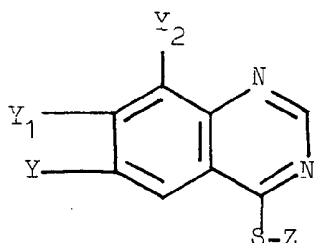
ZX

(X)

hvor Z har den ovennevnte betydning, og

X betyr et klor-, brom- eller jod-atom for fremstilling af en forbindelse med formel IIIc,

130477

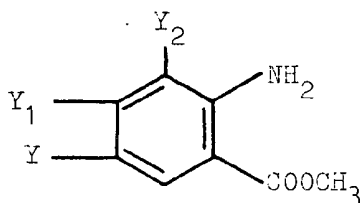


(IIIc)

hvor Y , Y_1 , Y_2 og Z har den ovennevnte betydning.

Prosessene o), p) og q) kan gjennomføres på konvensjonell måte.

Forbindelsene med formel VII kan fremstilles ved å kondensere en forbindelse med formel XI



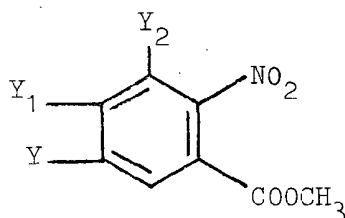
(XI)

hvor Y , Y_1 og Y_2 har den ovennevnte betydning, med formamid.

Proessen gjennomføres på konvensjonell måte, f.eks. ved tilbake-løpstemperaturen for reaksjonsblandingen.

Forbindelsene med formel IX er enten kjente eller kan fremstilles på i og for seg kjent måte, f.eks. ved å omsette en forbindelse med formel VII angitt ovenfor, med fosforpentasulfid, i et organisk løsningsmiddel som er inert under reaksjonsbetingelsene.

Forbindelsene med formel XI er enten kjent eller kan fremstilles på i og for seg kjent måte. De kan f.eks. fremstilles ved å redusere en forbindelse med formel XII



(XII)

hvor Y , Y_1 og Y_2 har den ovennevnte betydning. Fremgangsmåten kan gjennomføres på konvensjonell måte, f.eks. ved katalytisk hydrogenering, f.eks. ved å anvende en palladium/karbon-katalysator.

Forbindelsene med formel XII er enten kjente eller kan fremstilles på i og for seg kjent måte.

Om ønskes kan de fri baseformer for forbindelsene med formel I overføres til syreaddisjonssalter på konvensjonell måte, og syreaddisjonssalt-former kan på tilsvarende måte omdannes til fri baseformer på kjent måte.

Forbindelsene med formel I har farmakologisk virkning, særlig har de hypotensiv aktivitet, påvist ved senking av blodtrykket ved intravenøs tilførsel til anestetisert hund, og kan derfor finne anvendelse som hypotensivt middel. Forbindelsene er også foreslått for bruk som koronar-dilatorer ved behandling av kardial-insuffisient som påvist ved intravenøs tilførsel til anestetisert hund og måling av blodstrømmen gjennom den forreste nedstigende gren av venstre koronar-arterie.

For de ovennevnte formål foreslås passende daglige doser på fra 6 til 500 mg, fortrinnsvis tilført i delte doser på fra 1,5 til 250 mg to til fire ganger daglig, eller i retardform.

Forbindelsene foreslås også anvendt som anti-anginale midler, som påvist ved koronar-dilatering ved intravenøs tilførsel til anestetiserte hunder og som påvist ved måling av blodstrømmen gjennom den forreste nedstigende gren av venstre koronar-arterie,

130477

og ved reduksjon av oksygenforbruket og økning i den koronare blodstrøm i den kjente prøve innbefattende bestemmelse av myocardialt oksygenforbruk i anestetiserte hunder.

Forbindelsene foreslås derfor anvendt som antianginale midler og for tilsvarende profylaktisk bruk. Som passende dagsdoser foreslås fra 0,1 til 60 mg passende tilført etter behov, eller i deldoser på fra 0,025 til 30 mg to til fire ganger daglig, eller i retardform.

Forbindelsene fra eksemplene 1, 2m, 2a og 2b har også anti-arytmisk aktivitet som påvist ved dens evne til i anestetiserte hunder å reversere kardial-arytmia induisert ved intravenøse injeksjoner av "Qubain" (10 µ/kg) hvert 10. minutt inntil tilsynekomsten av konstant forekommende ventrikulære ektopiske slag.

Forbindelsene i de følgende eksempler 2m, 2a og 2b foreslås følgelig anvendt som anti-arytmisk middel. Som passende dagsdose foreslås fra 3 til 100 mg, fortrinnsvis tilført i deldoser på fra 0,75 til 50 mg to til fire ganger daglig eller i retardform.

Forbindelsene kan anvendes i fri baseform eller i form av farmasøytisk tålbare syreaddisjonssalter. Passende syrer for fremstilling av syreaddisjonssalter omfatter fumarsyre, maleinsyre, metylsulfonsyre, salpetersyre og svovelsyre.

Som anvendt heri betyr betegnelsen "på i og for seg kjent måte" fremgangsmåter som enten er i bruk eller beskrevet i litteratur på området.

De følgende utførelseseksempler beskriver fremstilling av representative forbindelser med formel I, samt fremstilling av enkelte av utgangsforbindelsene.

Ut fra farmakologisk aktivitet er forbindelsene fra eksemplene 1, 2c, 2m, 2a og 2b foretrukket.

Eksempel 1: 4-(3-bis(2-hydroksyetyl)aminopropyl)amino-6,7,8-trimetoksy-kinazolindinitrat (fremgangsmåte α).

a) 2-amino-3,4,5-trimetoksymetylbenzoat.

En blanding av 39 g 2-nitro-3,4,5-trimetoksymetylbenzoat, 100 ml eddiksyre og 2,5 g 5% palladium på trekull, rystes med hydrogen ved en temperatur på 60°C og et hydrogentrykk på 3,5 kg pr. cm² i 25 timer. Den resulterende blanding filtreres og konsentreres i vakuum. Den resulterende rest fordeles mellom metylenklorid og et overskudd av natriumkarbonatopløsning. Metylenkloridopløsningen tørres, konsentreres i vakuum og den resulterende olje destilleres (105°C ved 5 x 10⁻³ mm) og det erholdes oljeaktig 2-amino-3,4,5-trimetoksymetylbenzoat.

b) 6,7,8-trimetoksykinazolin-4(3H)-on.

En løsning av 24,2 g 2-amino-3,4,5-trimetoksymetylbenzoat i 80 ml 99% formamid kokes under tilbakeløp i 1 1/4 time. Reaksjonsblandingens avkjøles, 200 ml isvann tilsettes, og det faste material fraskilles ved filtrering, vaskes med vann og tørres og gir 6,7,8-trimetoksykinazolin-4(3H)-on med et smeltepunkt 220-222°C.

c) 4-klor-6,7,8-trimetoksykinazolin.

En blanding av 11,6 g 6,7,8-trimetoksy-kinazolin-4(3H)-on og 40 ml fosforoksyklorid kokes under tilbakeløp i 20 minutter. Reaksjonsblandingens avkjøles og tilsettes til et overskudd av fortynnet ammoniakkløsning ved 0°C. Den resulterende blanding rystes ved 0°C med 350 ml kloroform og den organiske fase tørres så og føres så gjennom silikagel. Løsningsmidlet fjernes i vakuum og gir 4-klor-6,7,8-trimetoksykinazolin med et smeltepunkt 110°C.

d) 4-(3-bis(2-hydroksyetyl)aminopropyl)amino-6,7,8-trimetoksy-kinazolin (forbindelsen ID)

130477

En blanding av 6 g 4-klor-6,7,8-trimetoksykinazolin, 4,2 g 3-bis(2-hydroksyetyl)aminopropylamin og 3,5 g natriumkarbonat oppvarmes i 50 ml isopropanol under tilbakeløp i 35 minutter. Reaksjonsblandingen filtreres så, løsningsmidlet fjernes i vakuum og den krystaline rest omkrystalliseres fra etylacetat og gir 4- $\sqrt{3}$ -bis(2-hydroksyetyl)aminopropylamino-6,7,8-trimetoksy-kinazolin med et smeltepunkt 142-144°C.

e) 4- $\sqrt{3}$ -bis(2-hydroksyetyl)aminopropylamino-6,7,8-trimetoksy-kinazolin-dinitrat.

En oppløsning av 6,42 g 4- $\sqrt{3}$ -bis(2-hydroksyetyl)aminopropylamino-6,7,8-trimetoksy-kinazolin i 30 ml iseddik tilsettes dråpevis i løpet av 6 minutter til en omrørt og avkjølt (3-10°C) blanding av 14,2 ml eddiksyreanhydrid og 4,73 ml 90% salpetersyre. Omrøringen fortsettes i 5 minutter etter tilsetningen og den resulterende blanding tilsettes til 300 ml av et puffer-system omfattende en 1:1 molar blanding av eddiksyreløsning og natriumacetatoppløsning. Den resulterende blanding ekstraheres 3 ganger, hver gang med 200 ml etylacetat, og de kombinerte ekstrakter vaskes så med et overskudd av natriumkarbonatløsning ved en temperatur på 5°C, tørres og konsentreres i vakuum og gir et fast stoff som behandles med en oppløsning av 3,08 g maleinsyre i 25 ml etanol. Den resulterende blanding konsentreres i vakuum og gir et fast material som filtreres, vaskes med kald (0°C) etanol, tørres og omkrystalliseres fra metanol og gir 4- $\sqrt{3}$ -bis(2-hydroksyetyl)aminopropylamino-6,7,8-trimetoksy-kinazolindinitrat i form av dimaleatet med et smeltepunkt 107°C (spalting).

Eksempel 2: (fremgangsmåte α).

På analog måte som i eksempel 1 (med mindre annet er angitt) og ved å anvende passende utgangsmaterialer i tilnærmet ekvivalente mengder fremstilles følgende forbindelser:

a) 4-(6-hydroksyheksyl)amino-6,7,8-trimetoksykinazolin-nitrat i form av maleatet med et smeltepunkt 106-107°C. (krystallisering fra etanol/dietyleter).

- b) 4-(5-hydroksypentyl)amino-6,7,8-trimetoksykinazolin-nitrat i form av maleatet med et smeltepunkt 110°C (spalting). (Krystallisering ved tilsetning av dietyleter til det oljeaktige produkt).
- c) 4-(4-hydroksybutyl)amino-6,7,8-trimetoksykinazolin-nitrat i form av maleatet med et smeltepunkt $114-115^{\circ}\text{C}$. (krystallisering fra metanol/dietyleter og omkrystallisering fra etanol).
- d) 4- $\langle$ 4-(2-hydroksyetyl)-1-piperazino $\rangle$ -6,7,8-trietoksykinazolin-nitrat i form av dihydrokloridet med et smeltepunkt 170°C , (spalting).
- e) 4-(5-hydroksypentyl)amino-6,7,8-trietoksykinazolin-nitrat i form av hydronitratet med et smeltepunkt $78-79^{\circ}\text{C}$.
- f) 4- $\langle$ 3-bis(2-hydroksyetyl)aminopropyl $\rangle$ amino-6,7,8-trietoksykinazolin-dinitrat i form av dihydroklorid med et smeltepunkt 130°C . (Spalting).
- g) 4- $\langle$ 3-bis(3-hydroksypropyl)aminopropyl $\rangle$ amino-6,7,8-trimetoksykinazolin-dinitrat med et smeltepunkt $120-121^{\circ}\text{C}$ (Spalting).
- h) 4- $\langle$ 4-bis(2-hydroksyetyl)aminobutyl $\rangle$ amino-6,7,8-trimetoksykinazolin-dinitrat i form av dihydrokloridet (hygroskopisk substans uten oppnådd smeltepunkt).
- i) 4- $\langle$ 4-hydroksymetyl-5-hydroksy-pentyl $\rangle$ amino-6,7,8-trimetoksykinazolin-dinitrat i form av hydronitratet med et smeltepunkt $114,5-115^{\circ}\text{C}$.
- j) 4- $\{$ N-metyl-N- $\langle$ 3-bis(2-hydroksyetyl)aminopropyl $\rangle$ amino $\}$ - 6,7,8-trimetoksykinazolin-dinitrat i form av fumaratet med et smeltepunkt $79-81^{\circ}\text{C}$.
- k) 4-di(2-hydroksyetyl)amino-6,7,8-trimetoksykinazolin-dinitrat i form av hydronitratet med et smeltepunkt $121-127^{\circ}\text{C}$. (spalting).

130477

- l) 4-(2,3-dihydroksypropyl)amino-6,7,8-trimetoksykinazolin-dinitrat i form av maleatet med smeltepunkt 139-140°C.
- m) 4- $\sqrt{2}$ -bis(2-hydroksyetyl)aminoetyl)amino-6,7,8-trimetoksykinazolin-di-nitrat i form av dihydrokloridet, smeltepunkt 136°C (spalting).

Eksempel 3: 4- $\sqrt{3}$ -bis(2-hydroksyetyl)aminopropyl)amino-6,7,8-trimetoksy-kinazolin-dinitrat (prosess α).

0,95 g 4- $\sqrt{3}$ -bis(2-hydroksyetyl)aminopropyl)amino-6,7,8-trimetoksykinazolin dispergeres i en løsning av 2,82 g dietylfosforklor-ditio-nat i 30 ml tørr aceton under nitrogenatmosfære. Under omrøring tilsettes 2,55 g sølvnitrat porsjonsvis mens reaksjonstemperaturen holdes ved 25 til 30°C. Reaksjonsblandingen får så stå i 1 time ved romtemperatur. Den resulterende gummiaktige masse oppløses i metanol og den resulterende oppløsning filtreres for å fjerne sølvklorid. Filtratet inndampes og resten tas opp i 75 ml kloroform og vaskes med iskold fortynnet ammoniumhydroksydløsning. Den organiske fase tørres og inndampes for å oppnå den i overskriften anvendte forbindelse som omdannes som angitt i eksempel 1 til dimaleatsaltet med et smeltepunkt 109,5-110°C. (Spalting). (OmkrySTALLISERING fra metanol.)

Eksempel 4: 4- $\sqrt{3}$ -bis(2-hydroksyetyl)aminopropyl)amino-6,7,8-trimetoksykinazolin-dinitrat. (prosess β).

- a) 4-brom-6,7,8-trimetoksykinazolin (forbindelse III - fremgangsmåte p).

Til 10,5 g fosforoksybromid, holdt ved en temperatur på 70°C, tilsettes porsjonsvis 1 g 6,7,8-trimetoksykinazolin-4(3H)-on og den resulterende blanding oppvarmes ved 90°C i en halv time. Reaksjonsblandingen helles så ut i en kolbe inneholdende is og 25 ml ammoniumhydroksydløsning. Det vandige skikt ekstraheres 3 ganger med metylenklorid, og de organiske ekstrakter tørres med magnesiumsulfat. Løsningsmidlet inndampes så og resten krystalliseres fra kloroform og gir den i overskriften nevnte forbindelse med et smeltepunkt 107-108°C.

130477

b) 3-bis(2-hydroksyetyl)aminopropylamin-dinitrat.

En lösning av 11,3 g 3-bis(2-hydroksyetyl)amino-propylamin i 8 ml tetrahydrofuran tilsettes i løpet av et tidsrom på 15 minutter til en blanding av 49 ml eddiksyreanhydrid og 16,3 ml 90% salpetersyre, ved en temperatur på 0° til 5°C. Reaksjonsblandingen settes så bort ved en temperatur på fra -5°C til -10°C i 45 minutter. Blandingen tilsettes så til 500 ml tørr dietyleter under omrøring. Etter fortsatt omrøring i 10 minutter dekanteres eterskiktet og 500 ml isblandet vann tilsettes til den resterende olje. Den resulterende oppløsning nøytraliseres med fast natriumkarbonat, mettet med natriumklorid, og ekstraheres to ganger, hver gang med 50 ml etylacetat. Ekstraktene tørres med magnesiumsulfat og løsningsmidlet avdampes og gir en olje som renses ved kromatografering på silikagel og gir en olje bestående av den i overskriften nevnte forbindelse.

c) 4-(3-bis(2-hydroksyetyl)aminopropyl)amino-6,7,8-trimetoksy-kinazolin-dinitrat.

2,7 g 3-bis(2-hydroksyetyl)aminopropylamin-dinitrat løses i 5 ml dioksan og 0,96 g 4-brom-6,7,8-trimetoksy-kinazolin tilsettes til den resulterende løsning. Reaksjonsblandingen omrøres over natten og 100 ml kloroform tilsettes så. Det faste material frafiltreres og resten konsentreres og gir en olje som oppløses på nytt i kloroform og konsentreres på nytt for å fjerne rest-dioksan. Den resulterende olje kromatograferes på silikagel med kloroform/metanol (99:1 og 98:2). Den resulterende oppløsning konsentreres, den faste rest oppløses i 20 ml metanol og 0,385 g maleinsyre i 15 ml metanol tilsettes til den resulterende løsning. Blandingen filtreres så og filtratet inndampes. 100 ml dietyleter tilsettes så ved isbad-temperatur og det resulterende krystalline material frafiltreres og vaskes med metanol/dietyleter (1:1) og tørres under høyt vakuum. Den i overskriften nevnte forbindelse fremkommer i form av sitt dimaleat med et smeltepunkt 107°C (spalting).

130477

Ved erstatning av 4-brom-6,7,8-trimetoksy-kinazolinon med ekvivalente mengdeandeler av henholdsvis
 4-metoksy-6,7,8-trimetoksykinazolin,
 4-metyltio-6,7,8-trimetoksykinazolin,
 4-fenoksy-6,7,8-trimetoksykinazolin,
 4-fenyltio-6,7,8-trimetoksykinazolin,
 4-benzylloxy-6,7,8-trimetoksykinazolin,
 4-benzyltio-6,7,8-trimetoksykinazolin,
 kommer man likeledes frem til den i overskriften nevnte forbindelse hvis dimaleat smelter ved 107°C.

Eksempel 5: (fremgangsmåte 3).

På analog måte som i eksempel 4 og under anvendelse av passende utgangsmaterialer i tilnærmet ekvivalente mengder fremstilles de følgende forbindelser:

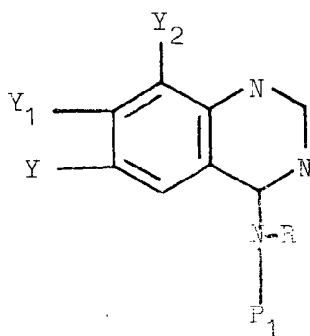
- a) 4-(6-hydroksyheksyl)amino-6,7,8-trimetoksykinazolin —nitrat i form av maleatet med et smeltepunkt 106-107°C. (krystallisering fra etanol/dietyleter).
- b) 4-(4-(2-hydroksyetyl)-1-piperazino)-6,7,8-trimetoksykinazolin-nitrat i form av dihydrokloridet med et smeltepunkt 170°C (spalting).
- c) 4-(3-bis(2-hydroksyetyl)aminopropyl)amino-6,7,8-trimetoksykinazolin-dinitrat i form av dihydrokloridet med et smeltepunkt 130°C (spalting).
- d) 4-(4-hydroksymetyl-5-hydroksy)pentyl)amino-6,7,8-trimetoksykinazolin-dinitrat i form av hydronitratet med et smeltepunkt 114,5-115°C.
- e) 4-{N-metyl-N-(3-bis(2-hydroksyetyl)amino-propyl)amino}-6,7,8-trimetoksykinazolin-dinitrat i form av fumaratet med et smeltepunkt 79-81°C.
- f) 4-di(2-hydroksyetyl)amino-6,7,8-trimetoksykinazolin-dinitrat-hydronitratet med et smeltepunkt 121-122°C (spalting).

130477

- g) 4-(5-hydroksypentyl)amino-6,7,8-trimetoksykinazolin-nitrat i form av maleatet, smeltepunkt 110°C (spalting), (krystallisasjon etter tilsetning av eter til det oljeaktige produkt).
- h) 4-(4-hydroksybutyl)amino-6,7,8-trimetoksykinazolin-nitrat i form av maleatet, smeltepunkt $114-115^{\circ}\text{C}$ (krystallisasjon fra metanol/dietyleter, og omkrystallisering fra etanol).
- i) 4-(5-hydroksypentyl)-amino-6,7,8-trimetoksykinazolin-nitrat i form av hydronitrat, smeltepunkt $78-79^{\circ}\text{C}$.
- j) 4-(3-bis(3-hydroksy-propyl)aminopropyl)amino-6,7,8-trimetoksykinazolin-dinitrat, smeltepunkt $120-121^{\circ}\text{C}$.
- k) 4-(4-bis(2-hydroksyetyl)aminobutyl)amino-6,7,8-trimetoksykinazolin-dinitrat i form av dihydrokloridet, (hygroskopisk, derfor intet smeltepunkt).
- l) 4-(2,3-dihydroksypropyl)amino-6,7,8-trimetoksykinazolin-dinitrat i form av maleatet, smeltepunkt $139-140^{\circ}\text{C}$.
- m) 4-(2-bis-(2-hydroksyetyl)aminoetyl)-6,7,8-trimetoksykinazolin-dinitrat i form av dihydro-kloridet, smeltepunkt 136°C (spalting).

PATENTKRAV.

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk virksomme 4-amino-kinazolinforbindelser med formel I



(I)

130477

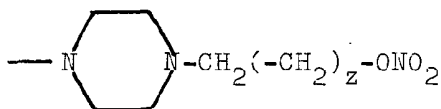
hvor Y , Y_1 og Y_2 , som kan være like eller forskjellige, hver betyr et alkoksyradikal med 1 til 3 karbonatomer, og enten hver av R og R_1 betyr et hydrogenatom, et alkylradikal med 1 til 4 karbonatomer eller et radikal valgt fra gruppen bestående av

- a) $-\text{CH}_2(-\text{CH}_2)_n-\text{ONO}_2$,
- b) $-\text{CH}_2(\overset{\text{R}_2}{\underset{|}{\text{CH}}})_n-\text{ONO}_2$,
- c) $-\text{CH}_2(-\text{CH}_2)_z-\text{N}=\langle-\text{CH}_2(-\text{CH}_2)_z-\text{ONO}_2\rangle_2$,
- hvor R_2 betyr et hydrogenatom eller et radikal enten $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ eller $-(\text{CH}_2)_y-\text{ONO}_2$,
 n betyr et tall fra 1 til 6,
 m betyr et tall fra 0 til 4,
 y betyr et tall fra 1 til 4, og
 z betyr et tall fra 1 til 4,

med den betingelse at

- (i) minst 1 og høyst 2 nitratgrupper er tilstede,
 (ii) en av R og R_1 betyr et hydrogenatom eller et alkylradikal når det annet betyr et radikal angitt under b) ovenfor,
 (iii) i ethvert radikal som er angitt under b) ovenfor som kan være tilstede, har én og bare én substituent R_2 en annen betydning enn hydrogen,
 (iv) summen av n og m overstiger ikke 6, og
 (v) summen av n og y overstiger ikke 7,

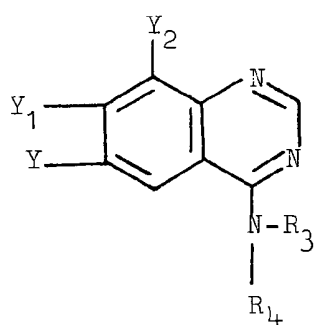
eller R og R_1 sammen med det nitrogenatom hvortil de er knyttet, betyr et radikal



hvor z har den ovennevnte betydning,

karakteriseret ved at enten

α) en tilsvarende hydroksyforbindelse med formel II,

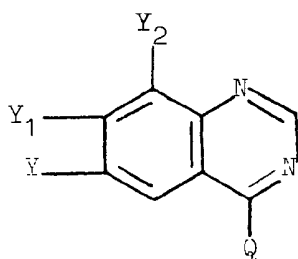


(II)

hvor Y , Y_1 og Y_2 har den ovennevnte betydning,

og R_3 og R_4 har samme betydning som R henholdsvis R_1 , som angitt ovenfor, med unntagelse av at hver $-\text{ONO}_2$ -gruppe i R og R_1 er erstattet med en hydroksygruppe, underkastes en nitrering, eller

β) en forbindelse med formel III,



(III)

hvor Y , Y_1 og Y_2 har den ovennevnte betydning,

og Q betegner et klor- eller brom-atom, eller et radikal $-\text{WZ}$, hvor W betegner et oksygen- eller svovel-atom, og

Z betegner et alkyl-, fenyl- eller benzyl-radikal, omsettes med en forbindelse med formel IV

130477

HN - R

(IV)

 $\begin{array}{c} | \\ R_1 \end{array}$

hvor R og R_1 har den ovennevnte betydning.

(56) Anførte publikasjoner: Ingen.