



[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGNINGSSKRIFT

77456

(45) Julkaisu- ja hakemuskäsi 1980

(51) Kv.lk.⁴/Int.Cl.⁴ C 07 D 239/96

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning 830893
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 17.03.83
(23) Alkuperä - Giltighetsdag 17.03.83
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 18.09.83
(44) Nähtäväsipanon ja kuuljulkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 30.11.88
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet 17.03.82
Japani-Japan(JP) 40904/82 Toteennäytetty-Styrkt

(71) Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha, 5-1, 5-chome, Ukima, Kita-ku, Tokyo, Japani-Japan(JP)

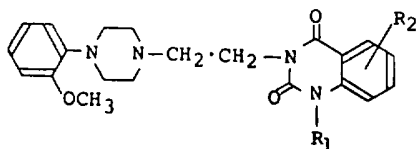
(72) Hiroyuki Nagano, Saitama-ken, Mitiro Takagi, Saitama-ken, Noboru Kubodera, Saitama-ken, Isao Matsunaga, Tokyo, Hiroyuki Nabata, Tokyo, Yasuhiro Ohba, Kanagawa-ken, Kazushige Sakai, Tokyo, Schun-ichi Hata, Kanagawa-ken, Yasumi Uchida, Chiba-ken, Japani-Japan(JP)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 3-/2-/4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli/etyyli/-2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidionijohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 3-/2-/4-(2-metoxifenyl)-1-piperazinyli/etyl/-2,4-(1H,3H)-kinazolidinderivat

(57) Tiivistelmä

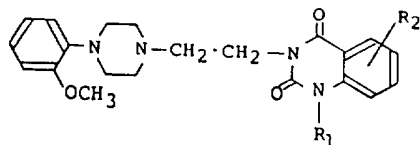
Keksintö koskee kaavan I mukaisten fenyyli-piperatsiini-johdannaisten valmistamista,



jossa R₁ on vetyatomi tai suora- tai haaraketjuinen tyydyttynyt tai tyydyttymätön alkyyliryhmä, jossa on 1 - 8 hiiliatomia, jotka voivat olla missä tahansa asemassa hydroksyyli-, karboksyyli-, alemman alkoksikarbonyyli- tai okso-ryhmän substituimat, ja R₂ on vetyatomi, halogeeniatomi, alempi alkyyl- tai sulfamoyyli-ryhmä. Kaavan I mukaisilla johdannaisilla on α -salpaava vaikutus ja serotoniinia antagonisoiva aktiivisuus, ja ne ovat lääkkeitä käyttökelpoisia.

(57) Sammandrag

Uppfinningen hänför sig till framställningen av fenylpiperazinderivat med formeln I

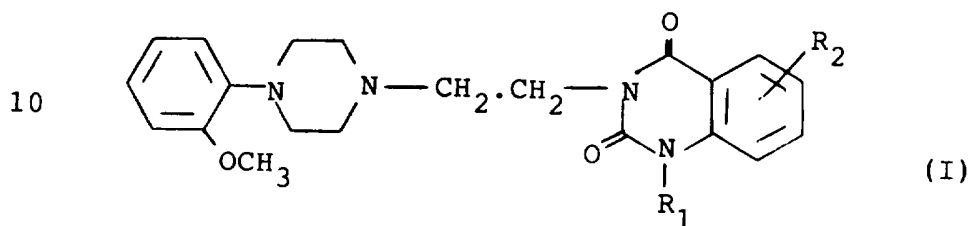


(I)

vari R₁ är en väteatom eller en rakkedjad eller förgrenad, mättad eller omättad alkylgrupp med 1-8 kolatomer, vilken kan vara substituerad i någon ställning med en hydroxylgrupp, en karboxylgrupp, en lägre alkoxikarbonylgrupp eller en oxogrupp; och R₂ är en väteatom, en halogenatom, en lägre alkylgrupp eller en sulfamoylgrupp. Derivatet med formeln I har α -blockerande inverkan och serotoninantagoniserande aktivitet och de är användbara som läkemedel.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 3-[2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]2,4(1H,3H)-kinatsoliini-dionijohdannaisten valmistamiseksi

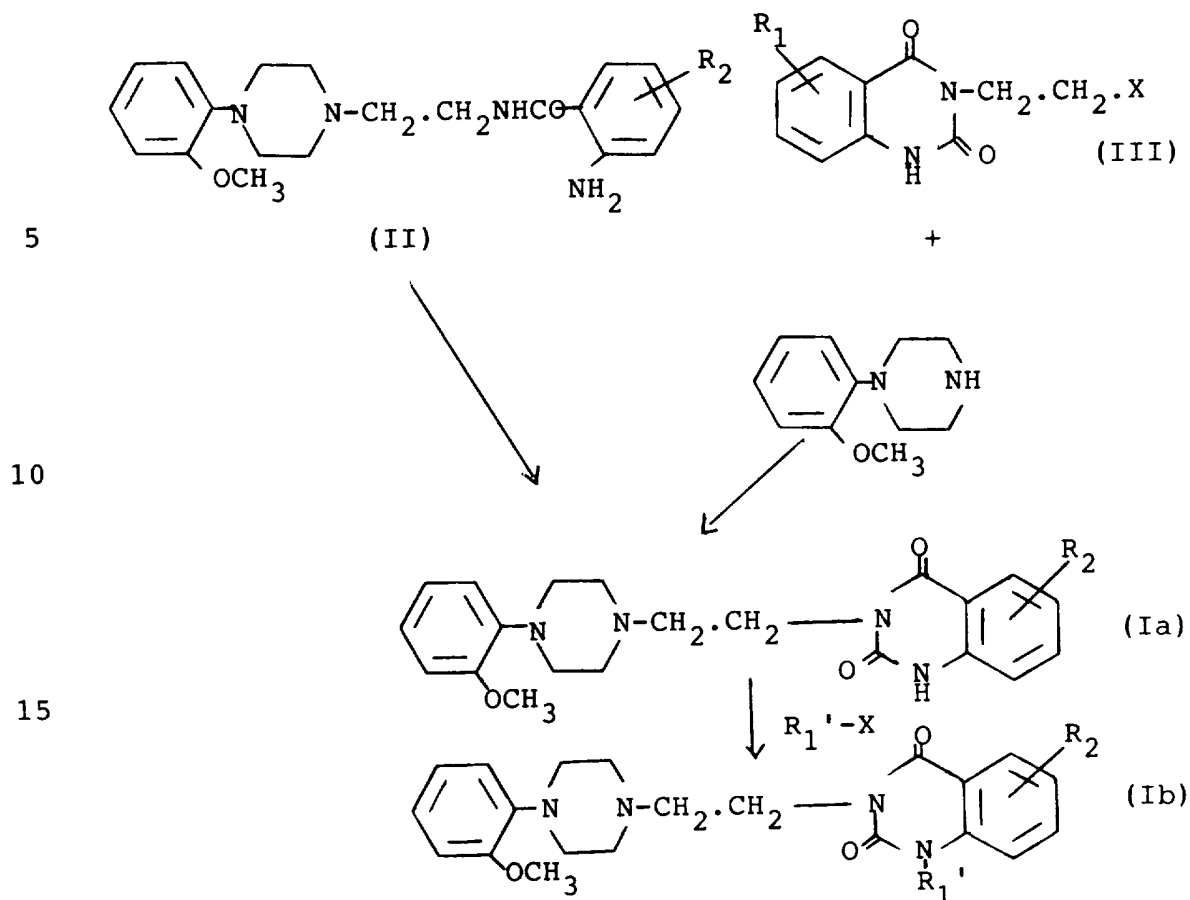
- 5 Kyseessä oleva keksintö koskee menetelmää uusien kaavan (I) mukaisten terapeuttisesti käyttökelpoisten fenyyli-piperatsiinijohdannaisten valmistamiseksi,



- jossa kaavassa R_1 on vetyatomi tai suora- tai haaraketjuinen, tyydyttynyt tai tyydyttymätön alkyyliryhmä, jossa on
15 1-8 hiiliatomia, ja joka voi olla missä tahansa asemassa substituoitu hydroksyyli-, karboksyyli-, alempi-alkoksikarbonyyli- (jolloin alkyyliryhmässä on edullisesti 1-3 hiiliatomia) tai oksoryhmillä, ja R_2 on vetyatomi, halogeeniatomi, alempi alkyyli- (jossa on edullisesti 1-3 hiiliatomia)
20 tai sulfamoyyliryhmä.

- Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on α - salpausvaikutus sekä serotoniinia antagonisoiva aktiivisuus, joten niitä voidaan käyttää pitkävaikutteisina, tehokkaina verenpainetta alentavina lääkkeinä sekä perifeeristen verisuonien
25 laajentajina.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat uusia ja niitä voidaan valmistaa seuraavan valaisevan menetelmän mukaisesti:



20 jossa kaavassa R_2 on sama kuin edellä on määritelty; ja R_1' on suora- tai haaraketjuinen, tyydyttynyt tai tyydyttymätön alkyyli-ryhmä, jossa on 1-8 hiiliatomia ja joka voi olla mis-

25 sä tahansa asemassa substituoitu hydroksyyli-, karboksyyli-, alempi-alkoksikarbonyyli- (jossa alkyyli-ryhmäosa on edullisesti C_1-C_3) tai oksoryhmillä; ja X on halogeeniatomi.

Tämän reaktiokaavion mukaisesti yksi kyseessä olevan keksinnön mukaisista yhdisteistä, joita kaava (Ia) kuvaa, voidaan valmistaa jollakin seuraavista menetelmistä.

30 a) 1-(2-metoksifenyyli)-piperatsiinia käsitellään menetelmällä, joka on kuvattu japanilaisessa patenttijulkaisussa nro 19 065/70, kaavan (II) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jota käsitellään trikloorimetyylikloroformiaatilla inertissä orgaanisessa liuottimessa emäksen, kuten esim. natriumvetykarbonaatin tai trietyyliamiinin läsnäollessa,

35 tai sitä kuumennetaan dimetyyliformamidissa yhdessä urean kanssa, tai kuumennetaan inertissä, orgaanisessa liuottimessa yhdessä fosgeenin kanssa tai

b) kaavan (III) mukaista 3-(2-halogeenietyyli)-2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidionijohdannaisista kuumennetaan dimetyyli-formamidissa kaliumkarbonaatin ja natriumjodidin läsnäollessa 1-(2-metoksifenyyli)piperatsiinin kanssa. Sen jälkeen yhdistettä (Ia) käsitellään alkyylihalogenidilla kaavan (Ib) mukaisen yhdisteen muodostamiseksi. Reaktio saadaan yleensä aikaan kuumentamalla reagoivia aineita orgaanisessa liuottimessa, kuten esim. etanolissa tai dimetyyliformamidissa natriumhydridin tai natriumjodidin läsnäollessa. Jos alkyyliryhmässä, jota kaavassa (Ib) on esitetty R_1 :llä, on hydroksiryhmä, (Ia):n muuttuminen (Ib):ksi saadaan aikaan edullisesti sen jälkeen kun tämä hydroksyyli-ryhmä on suojattu muuttamalla se toiseksi muodoksi, kuten esim. oksoryhmäksi tai asyylioksoryhmäksi, esimerkiksi asetoksiryhmäksi. Oksoryhmä syntyvässä yhdisteessä voidaan helposti muuttaa hydroksyyli-ryhmäksi pelkistämällä se esim. metallihydridillä, kuten esim. natriumboorihydridillä, ja asyylioksiryhmä, kuten esim. asetoksiryhmä voidaan muuttaa helposti hydroksyyli-ryhmäksi suorittamalla sille tavallinen hydrolyysi esim. natriumhydroksidin tai kaliumhydroksidin alkoholia sisältävällä vesiliuoksella. Jos alkyyliryhmä, jota on merkitty R_1 :llä, sisältää karboksyyli-ryhmän, se saattaa olla suojattuna esim. esterin muotoon, ennen kuin se muutetaan yhdisteeksi (Ib), ja syntyvä yhdiste hydrolysoidaan esterin muuttamiseksi takaisin karboksyyli-ryhmäksi.

Yllä kuvatussa reaktiossa lopullinen yhdiste voidaan helposti eristää reaktioseoksesta millä tahansa tavanomaisella tekniikalla, kuten esimerkiksi lisäämällä vettä reaktioseokseen, jonka jälkeen joko suodatetaan tai uudelleen kiteytetään syntyvä kiteinen aine, tai uuttamalla orgaanisella liuottimella, kuten esim. metyleenikloridilla tai kloroformilla, poistamalla liuotin tislamalla tai uudelleen kiteyttämällä tai pylväskromatografian avulla.

Keksinnön mukaiset yhdisteet (I) voivat muodostaa suo-
loja orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa. Farma-
seuttisesti hyväksyttävät suolat ovat edullisia, ja epäor-

gaanisista suoloista esimerkkejä ovat suolahapon, rikkihapon, typpi- ja fosforihapon suolat, sekä orgaanisiin esimerkkeihin kuuluvat fumaari-, maleiini-, viini- sekä meripihkahapon suolat. Millä tahansa tavanomaisella menetelmällä voidaan
5 helposti muodostaa yhdisteiden (I) suoloja näiden happojen kanssa.

US-patenttijulkaisusta 3 819 630 (FI-C 57937) tunnetaan samantyyppisiä yhdisteitä, jotka kuitenkin rakenteeltaan poikkeavat keksinnön mukaisista yhdisteistä. Eräs rakenteellinen ero on mm. siinä, että tämän US-patenttijulkaisun mukaisissa yhdisteissä piperatsiinirenkaan ja kinatso-
10 liinidionirenkaan kahden typpiatomin välillä on lineaarinen C₄-C₅-metyleenisidos. Sitä vastoin esillä olevan keksinnön mukaisissa yhdisteissä vastaavassa kohdassa on etyleeniryh-
15 mä. Tämä ero kemiallisessa rakenteessa vaikuttaa voimakkaasti yhdisteiden farmakologisiin ominaisuuksiin. Ko. US-patenttijulkaisussa, erikoisesti palstalla 1 ja palstoilla 3 ja 4 on mainittu, että yhdisteillä on erittäin voimakas keskushermostojärjestelmän toimintaa heikentävä vaikutus, eri-
20 koisesti niillä on havaittu olevan antagonistinen vaikutus deoksipinefriinin ja klooripromagiinin kaltaiseen rauhoittavaan aktiivisuuteen. Sitä vastoin esillä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä ei ole havaittu olevan rauhoittavaa vaikutusta niillä annoksilla, joita ko. US-julkaisun mukai-
25 sesti on käytetty. Tällainen farmakologinen aktiivisuusprofiili on erikoisen edullinen käytettäessä yhdisteitä hypotensiivisenä lääkkeenä.

Samantyyppisiä yhdisteitä tunnetaan myös US-patenttijulkaisusta 3 274 194 (FI-patenttihakemus 1 709/66), jossa
30 palstalla 2 on mainittu, että yhdisteet ovat käyttökelpoisia anti-inflammatorisina ja sedatiivisina aineina. Julkaisussa ei kuitenkaan ole mitään mainintaa yhdisteiden hypotensiivisistä aktiivisuudesta.

Julkaisussa EP-A 40 793 on kuvattu yhdisteitä, joilla
35 on esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden tavoin hypotensiivistä aktiivisuutta. Tässä julkaisussa kuvatut yh-

disteet eroavat kuitenkin selvästi kemialliselta rakenteeltaan esillä olevan keksinnön mukaisista yhdisteistä, yhteistä on ainoastaan tavanomainen kinatsoliinidioni-osa. Tästä julkaisusta ei käy ilmi sellaisia yhdisteitä, jotka sisältäisivät 4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyliryhmän, joka on tunnusomainen rakenne esillä olevan keksinnön mukaisissa yhdisteissä.

Keksinnön mukaisen yhdisteen (I) hypotensiivinen vaikutus sekä akuutti myrkyllisyys tutkittiin seuraavissa kokeissa.

Koe

a) Hypotensiivinen vaikutus. Yhdisteen nro 3-b jauhemassa (valmistettu esimerkissä 3, tässä patenttijulkaisussa myöhemmin kuvatulla tavalla) liuotettiin tislattuun veteen. Jäniskoiria, jotka oli nukutettu natriumpentobarbitaalin suonensisäisen injektion avulla ja joiden rintakehä oli avattu antaen keinotekoista hengitystä, käsiteltiin suonensisäisesti annoksilla 1-30 $\mu\text{g/kg}$ yhdistettä nro 3-b. Keskimääräinen systeeminen verenpaine laski 20-40 mmHg noin yhden tunnin aikana. Sydämen lyöntinopeus laski vähän. Kun yhdistettä nro 3-b (1 mg/kg) annettiin jäniskoirien duodenumiin, systeeminen verenpaine ja sydämen lyöntinopeus lasivat vastaavasti noin 30 mmHg ja 10 %. Vaikutukset kestivät ainakin 7 tuntia. Systeeminen verenpaine mitattiin paineensiirtojärjestelmän avulla, joka oli yhdistetty katetriin, joka oli sijoitettu reisivaltimeen. Sydämen lyöntinopeus mitattiin kardiometrin avulla.

b) Akuutti toksisuus: Neljälle SD-kannan rotalle annettiin suun kautta yhdistettä nro 3-b. Kaikki eläimet jäivät eloon käytettäessä annostasoa 2 g/kg. Tästä pääteltiin, että yhdisteen nro 3-b LD_{50} oli enemmän kuin 2 g/kg.

Suoritettiin myös terapeuttisia vertailukokeita, joissa verrattiin edellä mainitun US-patenttijulkaisun 3 274 194 esimerkin 3 mukaisen yhdisteen ja toisaalta esillä olevan keksinnön esimerkin 3 (b) mukaisen yhdisteen hypotensiivistä vaikutusta. Testiyhdisteiden hypotensiivistä vaikutusta

ja sen kestoä tutkittiin antamalla testiyhdisteitä oraalisesti nukutetuille spontaanisti hypertensiivisille rotille (SHR). Kunkin koe-eläimen aorttaan asennettiin kanyyli verenpaineen mittausta varten, ja päivän tai kahden kuluttua kanyylin asentamisesta tutkittavaa yhdistettä annettiin koe-eläimille annoksena 1-30 mg/kg. Sen jälkeen verenpainearvot mitattiin jatkuvasti. Tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa:

Taulukko

10

15

20

Yhdiste	Annos (mg/kg)	Systeeminen verenpaine (keskiarvo)	
		Verenpaineen lasku (keskiarvo $\pm$ S.E.)	Kesto (tuntia)
Esimerkki 3 (b)	10	32,5 $\pm$ 6,3	>24
U.S.P. 3274194 Esimerkki 3	10	21,3 $\pm$ 2,8	>6

(n=3-5)

Kuten taulukosta ilmenee, keksinnön mukaisen yhdisteen hypotensiivinen aktiivisuus on huomattavasti voimakkaampi kuin US-patenttijulkaisun 3 274 194 mukaisen yhdisteen.

Lisäksi keksinnön mukaisella yhdisteellä hypotensiivinen vaikutus kestää kauemmin. Oletetaan, että tämä lisääntynyt aktiivisuus aiheutuu fenyyli-piperatsiinin fenyylin o-asemassa olevasta metoksiryhmästä. Mistään alan aikaisemmasta kirjallisuudesta ei ilmene, että tällainen substituutiotyyppi saisi aikaan hypotensiivisen aktiivisuuden nousun ja pitemmän vaikutusajan.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä.

Esimerkki 1

a) 1-(2-metoksifenyyli)-4-[2-(2-aminobentsyyli)amino-
 etyyli]piperatsiinin ja trietyyliamiinin (2,2 g) seos liuo-
 tettiin metyleenikloridin (50 ml), ja syntyvä liuos lisät-
 5 tiin pisaroittain liuokseen, jossa oli trikloorimetyylikloo-
 riformaattia (0,989 g) metyleenikloridissa (20 ml), sekoit-
 taen samalla -5 ja 5°C:n välillä. Sitten seos asteittain
 kuumennettiin huoneenlämpötilaan, jossa sitä pidettiin 1-2
 tunnin ajan reaktion aikaan saamiseksi. Sen jälkeen kun
 10 reaktio oli päättynyt, reaktioseokseen lisättiin kyllästet-
 tyä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta, ja syntyvä seos
 uutettiin metyleenikloridilla, metyleenikloridikerros pestiin
 kahdesti vedellä ja kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaa-
 tin päällä. Liuotin väekvöitiin tyhjössä, ja jäännökseen
 15 lisättiin isopropanolia, jolloin saatiin 2,28 g kiteistä
 3-[2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2,4-
 (1H,3H)kinatsoliinidionia, jonka sulamispiste oli 217-218°C
 (uudelleenkiteytetty kloroformieetteristä).

Alkuaineanalyysi:

20 Laskettu $C_{21}H_{24}N_4O_3$: C 66,30, H 6,36, N 14,73 (%)
 Määritetty: C 66,00, H 6,31, N 14,60 (%)

b) 1-(2-metoksifenyyli)-4-[2-(2-aminobentsoyyli)amino-
 etyyli]piperatsiinia (3,54 g) sekä ureaa (1,2 g) liuotet-
 tiin dimetyyliformamidiin (20 ml), ja syntyvää liuosta kuu-
 25 mennettiin, siten että ulkoinen lämpötila oli 140-180°C,
 5-8 tunnin ajan. Reaktion päätyttyä reaktioseokseen lisät-
 tiin vettä (200 ml), ja syntyvä kiteinen aine poistettiin
 suodattamalla. Kiteyttämällä dioksaanista saatiin 3-[2-[4-(2-
 metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2,4-(1H,3H)-kinatso-
 30 liinidioni (3,5 g) neulasina. Sen fysikokemialliset tiedot
 olivat samat kuin kohdissa a) saadulla tuotteella.

Esimerkki 2

Toistamalla esimerkin 1-a) mukainen menetelmä valmis-
 tettiin seuraavat kolme yhdistettä:

35 a) 8-metyyli-3-[2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsi-
 nyyli]etyyli]-2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidioni, jonka sulamis-

piste oli 219°C (uudelleen kiteytetty kloroformieetteristä);

b) 6-metyyli-3-[2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidioni, jonka sulamispiste oli 208°C (uudelleen kiteytetty kloroformieetteristä);

5 ja

c) 7-kloori-3-[2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidioni, jonka sulamispiste oli (hajoten ja metanolista uudelleen kiteytettynä) 224°C.

Esimerkki 3

10 a) 3-[2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidioni, joka oli saatu esimerkistä 1, liuotettiin kloroformiin, ja kun liuos kyllästettiin kloorivetykaasulla, kiteinen dihydrokloridi muodostui, sp. 265-266°C (hajonnut).

15 b) Yllä kohdassa a) saatu dihydrokloridi liuotettiin kylmään veteen, ja seisotettaessa muodostui kiteinen monohydrokloridi, sp. 268-269°C (hajoten ja vedestä uudelleen kiteytettynä).

Alkuaineanalyysi:

20 Laskettu $C_{21}H_{24}N_4O_3 \cdot HCl$ (1/2 H_2O):lle:

C 59,22, H 6,15, N 13,15 (%)

Määritetty: C 59,02, H 5,91, N 13,05 (%)

Esimerkki 4

25 Esimerkissä 1 saatu 3-[2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidioni (7,61 g) lietettiin kloroformimetanoliin. Maleiinihapon lisäyksen jälkeen (2,32 g) lietettä palautusjäähdytettiin, kunnes maleiinihappo oli täysin liuennut. Reaktion päättämisen jälkeen liuotin väkevöitiin tyhjössä, ja metanolia

30 lisättiin jäännökseen, jolloin saatiin 3-[2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidionin monomaleiinihapposuola, jonka sulamispiste oli 199°C (hajoten ja metanolista uudelleen kiteytettynä).

Alkuaineanalyysi:

35 Laskettu $C_{21}H_{24}N_4O_3 \cdot C_4H_4O_4$:lle:

C 60,48, H 5,68, N 11,28 (%)

Määritetty: C 60,36, H 5,69, N 11,31 (%)

Esimerkki 5

3-(2-kloorietyyli)-2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidioni (1,57 kg), 1-(2-metoksifenyyli)-piperatsiinin (1,334 kg), natriumjodidin (1,05 kg) ja kaliumkarbonaatin (0,49 kg) seos
5 liuotettiin dimetyyliformamidiin (7 000 ml), ja liuosta kuumennettiin 7 tunnin ajan liuoksen lämpötilassa 80-85°C. Reaktion päätyttyä seos jäähdytettiin lisäämällä vettä (2,5 l) ja jäätä (5 kg). Jäähdytetty seos jätettiin 24 tunniksi, ja syntyvä kiteinen aine koottiin, pestiin vedellä
10 ja kuivattiin lämmöllä 3-[2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidionin (2,3 kg) saamiseksi. Sen fysikokemialliset tiedot olivat samat kuin tuotteella, joka oli saatu esimerkissä 1.

Esimerkki 6

15 Lietteeseen, jossa oli 60 % natriumhydridiä (0,44 g) dimetyyliformamidissa (50 ml), lisättiin 3-[2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidionia (3,80 g) pieninä annoksina typpivirran alla, ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 minuutin ajan ja
20 50°C:ssa 10 minuuttia. Huoneen lämpötilaan suoritettun jäähdyttämisen jälkeen seokseen lisättiin liuos, jossa oli etyyli-7-bromiheptanoaattia (2,37 g) dimetyyliformamidissa (20 ml), ja syntyvää seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön yli. Liuotin poistettiin tislaamalla tyhjössä, ja syntyvä jäännös uutettiin kloroformilla. Kloroformikerros pestiin vedellä ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Kun liuotin poistettiin tislaamalla tyhjössä, saatiin öljymäinen aine ja pihappogeelillä suoritettulla pylväskromatografialla (eluoitu kloroformimetanolilla, 25:1-seoksella) saatiin
30 vaaleankeltainen öljymäinen 1-(6-etoksikarbonyyliheksyyli)-3-[2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2,4-(1H,3H)-kinatsolidiinidioni (3,62 g). Öljymäinen aine liuotettiin etanoliin (50 ml), ja kloorivetykaasua johdettiin liuokseen noin 5 minuutin ajan. Tislaamalla suoritettun
35 liuottimen poiston jälkeen kiteinen jäännös uudelleen kiteytettiin etanolin ja n-heksaanin seoksesta, jolloin saa-

tiin 1-(6-etoksikarbonyyliheksyyli)-3-[2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidionin dihydrokloridin (3,45 g) värittämiä neulasia, joiden sulamispiste oli 109-111°C.

5 Alkuaineanalyysi:

Laskettu $C_{30}H_{40}N_4O_5 \cdot 2HCl$ (1/2 H_2O):lle:
C 58,25, H 7,01, N 9,06 (%)

Määritetty: C 58,48, H 6,91, N 9,09 (%)

Esimerkki 7

10 Seuraavat yhdisteet a)-k) valmistettiin toistamalla esimerkin 6 mukainen menetelmä. Yhdisteet i)-k) saatiin puhtaissa muodoissaan mieluummin kuin hydrokloridimuodoissa.

a) 1-(5-etoksikarbonylipentyyli)-3-[2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidionin dihydrokloridi, sulamispiste 101°C (uudelleen kiteytetty etanolieetteristä).

Alkuaineanalyysi:

Laskettu $C_{29}H_{38}N_4O_5 \cdot 2HCl$:lle:
C 58,48, H 6,77, N 9,41 (%)

20 Määritetty: C 58,76, H 6,80, N 9,97 (%)

b) 1-(4-etoksikarbonylibutyyli)-3-[2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidionin dihydrokloridi, sulamispiste 140°C (etanolieetteristä uudelleen kiteytetty).

25 Alkuaineanalyysi:

Laskettu $C_{28}H_{36}N_4O_5 \cdot 2HCl$ (1/2 H_2O):lle:
C 56,95, H 6,66, N 9,49 (%)

Määritetty: C 57,12, H 6,53, N 9,48 (%)

c) 1-(3-etoksikarbonylipropyyli)-3-[2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidionin dihydrokloridi, jonka sulamispiste on 184°C (hajoten ja etanoli-n-heksaanista uudelleen kiteytetty).

Alkuaineanalyysi:

Laskettu $C_{27}H_{34}N_4O_5 \cdot 2HCl$ (1/2 H_2O):lle:
C 56,25, H 6,47, N 9,72 (%)

35

Määritetty: C 55,95, H 6,13, N 10,02 (%)

d) 1-(6-metoksikarbonyyli-2-heksynyli)-3-[2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidionin dihydrokloridi, sulamispiste 128°C (hajoten: etanoli-n-heksaanista uudelleen kiteytetty).

5 Alkuaineanalyysi:

Laskettu $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 2\text{HCl}$ ($1/2 \text{H}_2\text{O}$):lle:

C 58,00, H 6,21, N 9,33 (%)

Määritetty: C 57,81, H 5,91, N 9,23 (%)

e) 1-heptyyli-3-[2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidionin dihydrokloridi, jonka sulamispiste on $114-116^{\circ}\text{C}$ (uudelleen kiteytetty etanoli-n-heksaanista).

Alkuaineanalyysi:

Laskettu $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$:lle:

15 C 60,97, H 7,31, N 10,16 (%)

Määritetty: C 61,36, H 7,31, N 10,68 (%)

f) 1-pentyyli-3-[2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidionin dihydrokloridi, jonka sulamispiste on 148°C (uudelleen kiteytetty metanolieetteristä).

Alkuaineanalyysi:

Laskettu $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$:lle:

C 59,65, H 6,93, N 10,70 (%)

Määritetty: C 59,94, H 6,88, N 10,41 (%)

25 g) 1-(3-butenyyli)-3-[2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidionin dihydrokloridi, jonka sulamispiste on 157°C (uudelleen kiteytetty metanolieetteristä).

Alkuaineanalyysi:

30 Laskettu $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$ ($1/2 \text{H}_2\text{O}$):lle:

C 58,14, H 6,44, N 10,85 (%)

Määritetty: C 58,61, H 6,35, N 10,62 (%)

h) 1-isopropyli-3-[2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidionin dihydrokloridi, jonka sulamispiste on 178°C (hajoten: uudelleen kiteytetty etanoli-n-heksaanista).

Alkuaineanalyysi:

Laskettu $C_{24}H_{30}N_4O_3 \cdot 2HCl$ ($1/2 H_2O$):lle
C 57,14, H 6,59, N 11,11 (%)

Määritetty: C 57,10, H 6,35, N 10,92 (%)

- 5 i) 1-metyyli-3-[2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidioni, jonka sulamispiste on $154-155^{\circ}C$ (uudelleen kiteytetty etanolieetteristä).

Alkuaineanalyysi:

Laskettu $C_{22}H_{26}N_4O_3$:lle:

10 C 66,99, H 6,64, N 14,20 (%)

Määritetty: C 66,91, H 6,66, N 14,17 (%)

- j) 1-(3-okso-trans-1-oktenyyli)-3-[2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidioni (öljynä).

15 Alkuaineanalyysi:

Laskettu $C_{29}H_{36}N_4O_4$:lle:

C 69,02, H 7,19, N 11,10 (%)

Määritetty: C 68,72, H 7,21, N 10,98 (%)

- 20 k) 1-(5-oksoheksyyli)-3-[2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidioni (öljynä).

Alkuaineanalyysi:

Laskettu $C_{27}H_{34}N_4O_4$:lle:

C 67,76, H 7,16, N 11,71 (%)

25 Määritetty: C 67,46, H 6,90, N 11,41 (%)

Esimerkki 8

- 1-(3-etoksikarbonyylipropyyli)-3-[2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidioni (4,53 g), joka oli saatu esimerkissä 7-c), liuotettiin etanoliin (40 ml). Sen jälkeen kun oli lisätty 2N natriumhydroksidin vesiliuosta jäädyttään samalla avulla, syntyvää seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 tunnin ajan. Liuotin poistettiin tislamalla tyhjössä, ja jäännös liuotettiin veteen (20 ml). Kun liuoksen pH säädettiin 7:ään
- 30 10 %:isella suolahapon vesiliuoksella, muodostui kiteinen
- 35 aine. Se poistettiin suodattamalla ja uudelleen kiteytettiin

etanolin ja n-heksaanin seoksesta, jotta saatiin 1-(3-karboksipropyli)-3-[2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidioni (2,52 g), jonka sulamispiste on 182°C (hajonnut).

5 Alkuaineanalyysi:

Laskettu $C_{25}H_{30}N_4O_5$:lle:

C 64,36, H 6,48, N 12,01 (%)

Määritetty: C 64,11, H 6,48, N 11,87 (%)

Esimerkki 9

- 10 1-(3-okso-trans-1-oktonyyli)-3-[2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidioni (1,80 g), joka oli saatu esimerkissä 7-j), liuotettiin etanoliin (20 ml). Natriumboorihydridin lisäyksen jälkeen (163 mg) seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tunnin
- 15 ajan. Sitten seoksen pH säädettiin 7:ksi suolahapon 10 %:isella vesiliuoksella ja liuotin poistettiin tislaamalla tyhjössä. Jäännös uutettiin kloroformilla, ja kloroformikeros pestiin vedellä ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Kun liuotin oli poistettu tislaamalla tyhjössä, saatiin öljymäinen tuote (1,7 g), ja siitä 500 mg puhdistettiin piihappogeelin avulla preparatiivisella TCL:llä (kehitetty kloroformietanolin 20:1-seoksella). Syntyvä kiteinen aine uudelleen kiteytettiin bentseenin ja n-heksaanin seoksesta, jolloin saatiin 1-(3-hydroksi-trans-1-oktenyyli)-3-[2-[4-(2-
- 25 metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidioni värittömiä, neulamaisia kiteitä (350 mg), joiden sulamispiste oli 118-119°C.

Alkuaineanalyysi:

Laskettu $C_{29}H_{38}N_4O_4$:lle:

30 C 68,75, H 7,56, N 11,06 (%)

Määritetty: C 69,02, H 7,58, N 11,02 (%)

Esimerkki 10

- Lietteeseen, jossa oli 60 %:sta natriumhydridiä (0,44 g) dimetyyliformamidissa (50 ml), lisättiin 3-[2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2,4-(1H,3H)-
- 35 kinatsoliinidionia (3,80 g) pienissä erissä typpivirran al-

la, ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 minuutin ajan ja 80°C:ssa 10 minuutin ajan. Huoneen lämpötilaan suoritettua jäähdyttämisen jälkeen seokseen lisättiin liuos, jossa oli 1-asetoksi-5-klooripropaania (1,98 g) dimetyyli-
 5 formamidissa (10 ml) ja natriumjodidia (1,8 g), ja syntyvää seosta pidettiin 80°C:ssa 2 tunnin ajan. Reaktion päätyttyä lisättiin vettä (30 ml), ja liuotin poistettiin tislamalla tyhjössä. Jäännös uutettiin kloroformilla, ja kloroformikerros pestiin vedellä ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Poistettaessa liuotin tislamalla tyhjössä muodostui öljymäinen
 10 aine, ja tämä puhdistettiin pihappogeelipylväskromatografian avulla (eluoitu kloroformimetanolin 100:1-seoksella), jolloin saatiin 1-(5-asetoksipentyyli)-3-[2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidionia vaaleankeltaisena öljynä. Tämä liuotettiin metanoliin (50 ml), ja sen jälkeen kun oli lisätty suuri ylimäärä natriumhydroksidin vesiliuosta, seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yhden tunnin ajan. Reaktion päätyttyä liuotin poistettiin tislamalla ja syntyvä jäännös uutettiin kloro-
 20 formilla. Kloroformikerros pestiin vedellä ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Poistamalla liuotin tyhjössä suoritettua tislauksen avulla saatiin 1-(5-hydroksipentyyli)-3-[2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidionin vaaleankeltainen öljy. Tämä liuotettiin metanoliin (noin 50 ml), ja liuokseen johdettiin kloorivetykaasua noin 5 minuutin ajan. Sitten liuotin poistettiin tislamalla tyhjössä ja syntyvä kiteinen jäännös uudelleen kiteytettiin veden, metanolin ja dietyylieetterin seoksesta, jolloin saatiin 1-(5-hydroksipentyyli)-3-[2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidionin dihydrokloridin neulamaista ainetta (2,1 g), jonka
 30 sulamispiste oli 154-156°C.

Alkuaineanalyysi:

Laskettu $C_{26}H_{34}N_4O_4 \cdot 2HCl$ (1/2 H_2O):lle:
 35 C 56,93, H 6,80, N 10,21 (%)
 Määritetty: C 57,35, H 6,73, N 10,37 (%)

Esimerkki 11

Seuraavat yhdisteet valmistettiin toistamalla esimerkin 10 mukainen menetelmä.

1-(2-hydroksietyyli)-3-[2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidionin dihydrokloridi, jonka sulamispiste on 210°C (uudelleen kiteytetty vesi-etanoli-eetteristä).

Alkuaineanalyysi:

Laskettu $C_{23}H_{28}N_4O_4 \cdot 2HCl (1/2 H_2O)$:lle:
C 54,55, H 6,17, N 11,06 (%)

Määritetty: C 54,43, H 6,17, N 10,79 (%)

Esimerkki 12

7-kloori-6-sulfamoyyli-isatoiinihapon anhydridin (7,45 g) sekä 1-(2-aminoetyyli)-4-(2-metoksifenyyli)piperatsiinin (6,64 g) seosta liuotettiin metanoliin (100 ml), ja syntyvää seosta palautusjäähdytettiin 3 tunnin ajan typ-pivirran alla. Reaktion päätyttyä liuotin poistettiin tislamalla tyhjössä ja jäännös uudelleen kiteytettiin metanoliasetonista ja kuivattiin, jolloin saatiin 2-amino-4-kloori-5-sulfamoyyli-N-[2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]bentsamidi. Tämän bentsamidijohdannaisen (1,32 g) liuosta etikkahapossa (20 ml) lisättiin pisaroittain fosgeenin (2,33 g) liuokseen tolueenissa (10 ml), samalla sekoittaen, huoneen lämpötilassa. Sitten seosta palautusjäähdytettiin yhden tunnin ajan ja se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Syntynyt kiteinen aine suodatettiin ja lietetttiin metanolin (10 ml) ja veden (10 ml) seokseen, ja sen jälkeen kun kloorivetykaasua laskettiin suspensioon noin 5 minuutin ajan, liuotin poistettiin tislamalla tyhjössä, jolloin saatiin kiteinen jäännös. Se uudelleen kiteytettiin vesi-metanoli-eetteristä, jolloin saatiin 7-kloori-6-sulfamoyyli-3-[2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]etyyli]-2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidionin hydrokloridia (200 mg), joka sulamispiste oli 266-268°C (hajoten).

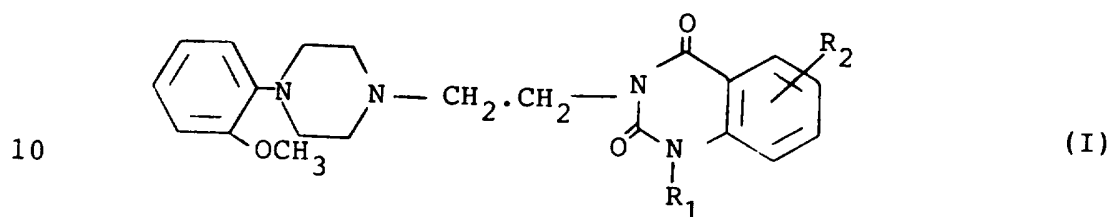
Alkuaineanalyysi:

Laskettu $C_{21}H_{24}ClN_5O_5S \cdot HCl \cdot (1/2 H_2O)$:lle:
C 46,76, H 4,86, N 12,98 (%)

Määritetty: C 46,47, H 4,86, N 12,22 (%)

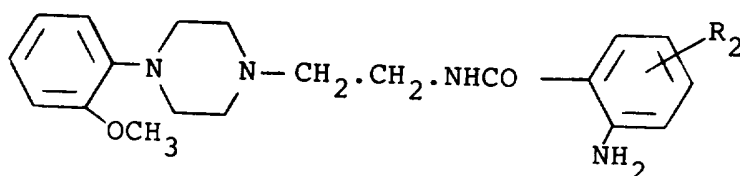
Patenttivaatimus

Menetelmä kaavan (I) mukaisten terapeuttisesti käyttökelpoisten 3-[2-[4-(2-metoksifenyyli)-1-piperatsinyyli]-etyyli]-2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidionijohdannaisten valmistamiseksi,

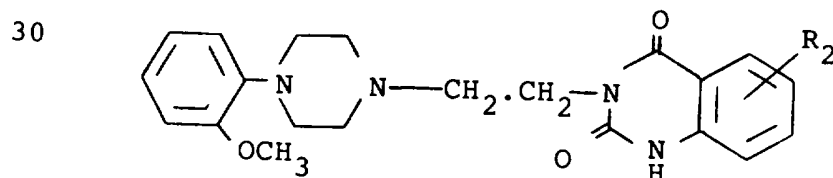


jossa kaavassa R_1 on vetyatomi tai suora- tai haaraketjuinen, tyydyttynyt tai tyydyttymätön alkyyliryhmä, jossa on 1-8 hiiliatomia, ja joka voi olla missä asemassa tahansa
15 substituoitu hydroksyyli-, karboksyyli-, alempi-alkoksikarbonyyli- tai oksoryhmillä; ja R_2 on vetyatomi, halogeeniatomi, alempi alkyyliryhmä tai sulfamoyyli-ryhmä, t u n n e t t u siitä, että

20 a) seuraavan kaavan mukainen fenyylipiperatsiini



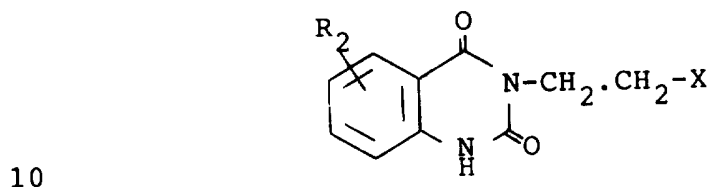
25 jossa kaavassa R_2 on edellä määriteltä, saatetaan reagoidaan trikloorimetyyliklooriformiaatin, urean tai fosgeenin kanssa inertin orgaanisen liuottimen läsnäollessa, jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava



jossa R_2 merkitsee samaa kuin edellä, ja mahdollisesti annetaan näin saadun yhdisteen reagoida kaavan R_1 '-X mukaisen
35 yhdisteen kanssa, jossa R_1 ' on suora- tai haaraketjuinen

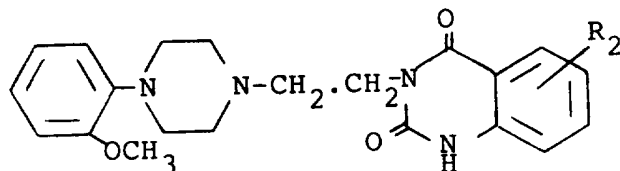
tyydyttynyt tai tyydyttymätön alkyyli-ryhmä, jossa on 1-8 hiiliatomia, ja joka voi olla missä tahansa asemassa substituoitu hydroksyyli-, karboksyyli-, alempi-alkoksikarbonyyli- tai okso-ryhmillä; ja X on halogeeniatomi, tai

- 5 b) seuraavan kaavan mukainen kinatsolinidioni-johdannainen



jossa kaavassa R_2 on sama kuin edellä ja X on halogeeniatomi, saatetaan reagoimaan 1-(2-metoksifenyyli)piperatsiinin kanssa, jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava

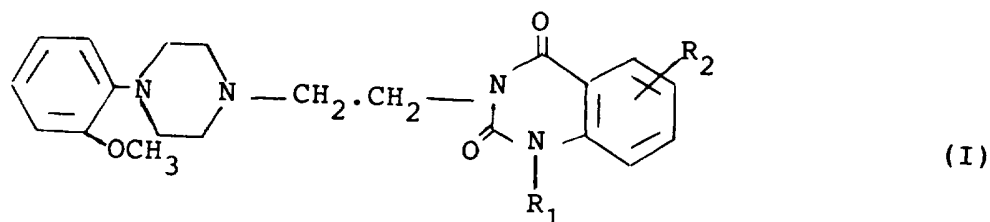
15



- 20 jossa R_2 merkitsee samaa kuin edellä, ja mahdollisesti annetaan näin saadun yhdisteen reagoida kaavan R_1 '-X mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R_1 ja X merkitsevät samaa kuin edellä.

Patentkrav

Förfarande för framställning av terapeutiskt använd-
bara 3-[2-[4-(2-metoxifenyl)-1-piperazinyl]etyl]-2,4-(1H,3H)-
5 kinazolindionderivat med formeln (I),

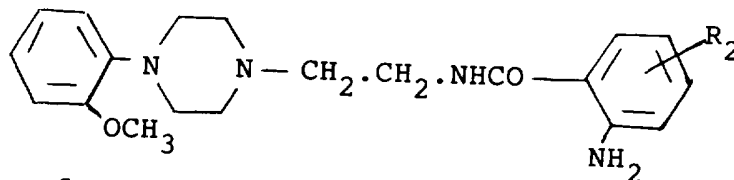


10

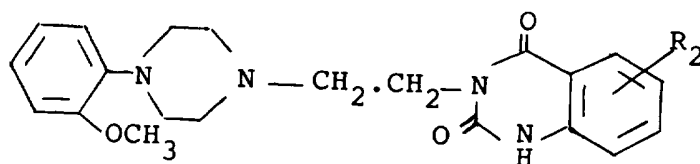
i vilken formel R_1 är en väteatom eller en rakkedjad eller
förgrenad, mättad eller omättad alkylgrupp, som innehåller
1-8 kolatomer och som kan vara substituerad i vilken som
helst ställning med hydroxyl-, karboxyl-, lägre-alkoxikarbo-
15 nyl- eller oxogrupper; och R_2 är en väteatom, en halogenatom,
en lägre alkylgrupp eller en sulfamoylgrupp, k ä n n e t e c -
k n a t därav, att

a) ett fenylpiperazin med den följande formeln

20



i vilken formel R_2 har definierats ovan, omsätts med triklor-
metylklorformiat, karbamid eller fosgen i närvaro av ett inert
25 organiskt lösningsmedel för erhållande av en förening med för-
meln

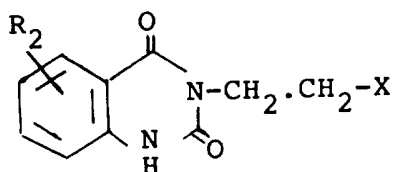


30

vari R_2 har samma betydelse som ovan, och eventuellt omsätts
den så erhållna föreningen med en förening med formeln $R_1'-X$,
där R_1' är en rakkedjad eller förgrenad, mättad eller omättad
alkylgrupp, som innehåller 1-8 kolatomer och som kan vara subs-
35 tituerad i vilken som helst ställning med hydroxyl-, karboxyl-,
lägre-alkoxikarbonyl- eller oxogrupper; och X är en halogen-
atom, eller

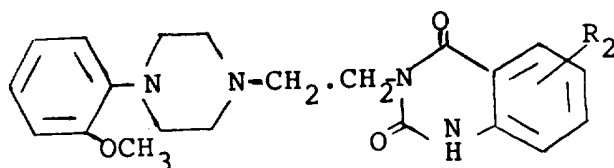
b) ett kinazolindion-derivat med den följande formeln

5



10

i vilken formel R_2 är samma som ovan och X är en halogenatom, omsätts med 1-(2-metoxifenyl)piperazin för erhållande av en förening med formeln



15

vari R_2 har samma betydelse som ovan, och eventuellt omsätts den så erhållna föreningen med en förening med formeln $R_1'-X$, där R_1 och X har samma betydelse som ovan.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patentansökningar: 1709/66 (C 07 d 51/48).
 Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: EP 40793 (C 07 D 239/96).
 Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 57 937 (C 07 D 239/96).