



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU 64366
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti myönnetty 10.11.1983
Patent beviljad

(51) Kv.kl.³/Int.Cl.³ C 07 D 405/12

(21) Patentihakemus — Patentansökning	783347
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	02.11.78
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag	02.11.78
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	06.05.79
(44) Nähtäväksi panon ja kuuljulkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	29.07.83
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	05.11.77
Englanti-England(GB) 46128/77	

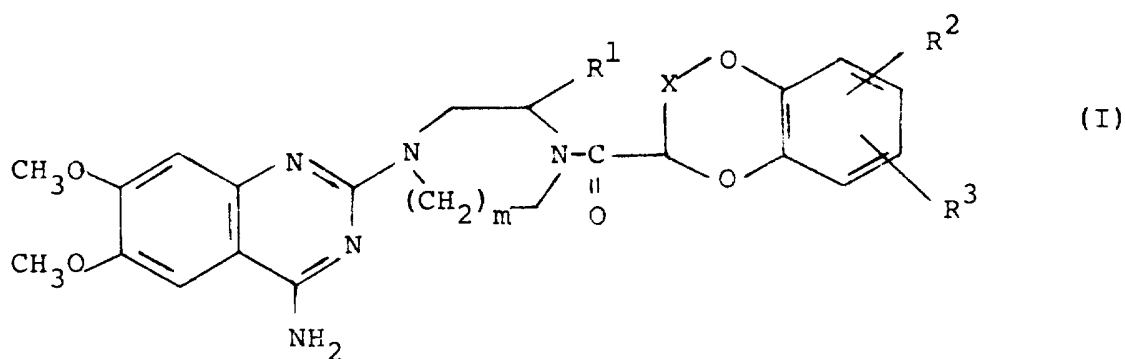
(71) Pfizer Corporation, Calle 15 1/2, Avenida Santa Isabel, Colon,
Panama(PA)

(72) Simon Fraser Campbell, Kingsdown, Deal Kent, Englanti-England(GB)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Analogiamenetelmä antihypertensiivisten kinatsoliinijohdannaisien valmistamiseksi - Analogiförfarande för framställning av antihypertensiva kinazolinderivat

Keksintö koskee analogiamenetelmää antihypertensiivisten kinatsoliinijohdannaisien valmistamiseksi, joilla on kaava (I)



jossa

m on 1 tai 2, X on $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ tai $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

R^1 on vety tai alempi alkyyl

ja R^2 ja R^3 , jotka voivat olla samanlaiset tai erilaiset, tarkoittavat molemmat vetyä, alempaa alkyylä, alempaa alkoksia, halogeenia tai alempaa alkanoyyliä, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happo-additiosuolojen valmistamiseksi.

Valmistettavat kaavan I mukaiset yhdisteet ovat 4-amino-2-(piperatsin-1-yyli tai homopiperatsin-1-yyli)kinatsoliinin uusia johdannaisia. Tällaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia sydänverisuonijärjestelmän säätelijöinä ja erikoisesti hypertension käsittelyssä.

Tässä patenttijulkaisussa "halogeeni" tarkoittaa fluoria, klooria, bromia tai jodia. Termi "alempi" alkyyli- tai alkoksiryhmästä puhuttaessa osoittaa, että tällainen suoraketjuinen tai haarautunut ryhmä sisältää 1-6 hiiliatomia, edullisesti 1-4 hiiliatomia. Termi "alempi" alkanoyyliryhmästä puhuttaessa tarkoittaa, että tällainen suoraketjuinen tai haarautunut ryhmä sisältää 2-6 hiiliatomia, edullisesti 2-4 hiiliatomia.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja ovat sellaiset, jotka on muodostettu happojen kanssa, jotka muodostavat myrkyttömiä, farmaseuttisesti hyväksyttäviä anioneja sisältäviä happoadditiosuoloja, kuten hydrokloridi-, hydrobromidi-, sulfaatti- tai bisulfaatti-, fosfaatti- tai hapan fosfaatti-, asetaatti-, maleaatti-, fumaraatti-, sukkinatti-, laktaatti-, tartraatti-, sitraatti-, glukonaatti-, sakkaraatti-, ja p-tolueeni-sulfonaattisuolat.

Erään edullisen yhdisteryhmän muodostavat kaavan I mukaiset yhdisteet, joita kaavassa m on 1, X on $-\text{CH}_2-$ tai $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, R_1 on vety.

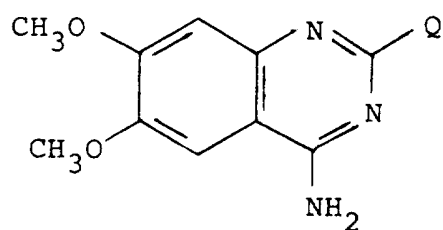
Edullisin yhdiste on 4-amino-2-(1,4-bentsodioksaani-2-karbonyyli)piperatsin-1-yyli-7,6,7-dimetoksikinatsoliini.

Keksinnön mukaiset yhdisteet, jotka sisältävät yhden tai useampia asymmetrisiä keskuksia, esiintyvät yhtenä tai useampana enantiomeeriparina ja tällaiset parit tai yksityiset isomeerit voivat olla erotettavissa fysikaalisilla menetelmillä, esim. sopivien suolojen jakokiteytyksellä. Uudet yhdisteet käsittävät sekä erotetut parit että niiden seokset raseemisina seoksina tai erotettuina d- ja l-optisesti aktiivisina isomeerisina muotoina.

Kun X tarkoittaa ryhmää $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ on cis- ja trans-isomeeria mahdollinen.

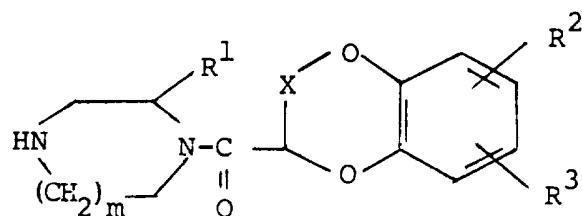
Keksinnön mukaiselle menetelmälle kaavan I mukaisten kinatsoliinijohdannaisten valmistamiseksi, on tunnusomaista, että

(A) kinatsoliini, jolla on kaava (II)



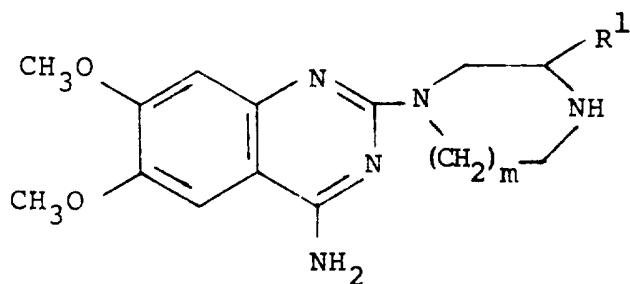
(II)

jossa Q tarkoittaa helposti lähtevää ryhmää, kuten klooria, bromia, jodia, alempaa alkoksia tai alempaa alkyylitioa, saatetaan reagoimaan piperatsiinin tai homopiperatsiinin kanssa, jolla on kaava (III)



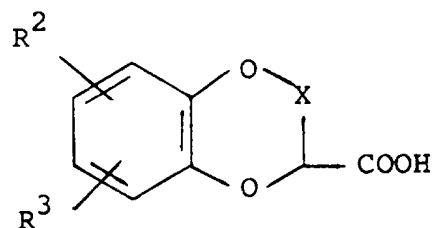
(III)

jossa X, R¹, R², R³ ja m merkitsevät samaa kuin edellä, tai (B) kinatsoliini, jolla on kaava (VI)



(VI)

jossa R¹ ja m merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (VII)



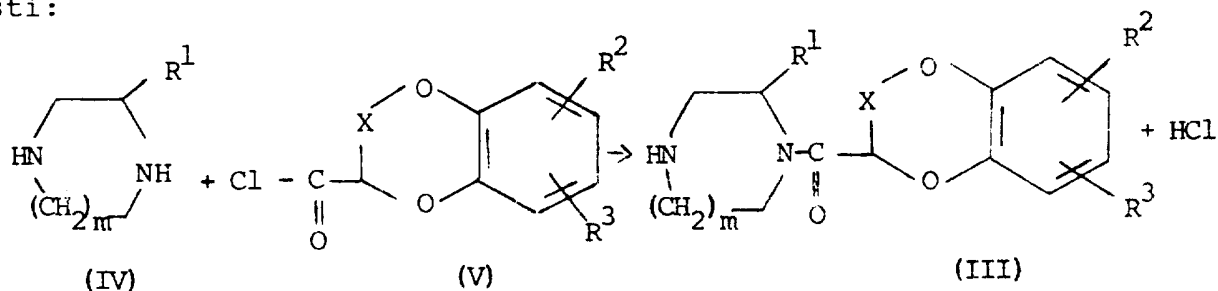
(VII)

jossa X, R² ja R³ merkitsevät samaa kuin edellä, tai sen kanssa asyloivana aineena funktionaalisen ekvivalentin kanssa,

ja haluttaessa menetelmiä (A) ja (B) seuraa saadun kaavan (I) mukaisen tuotteen muuttaminen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi reaktiossa myrkyttömän hapon kanssa.

Menetelmän (A) reaktiosta seuraa HQ:n eliminaatio. Q on edullisesti kloori tai bromi. Tämä reaktio suoritetaan tyypillisesti lämmittämällä reagoivia aineita esim. lämpötilassa välillä 80 - 150°C esim. palautusjäähdyttäen inertissä orgaanisessa liuottimessa esim. n-butanolissa. Kun reaktio on oleellisesti päättynyt, tuote voidaan eristää ja puhdistaa tavanomaisilla menetelmillä. Esimerkiksi tyypillisessä menettelyssä reaktioseos jäähdytetään ja saatu raakatuote kerätään, pestään esim. kylmällä n-butanolilla ja kuivataan. Raakatuote voidaan puhdistaa tyypillisellä menettelyllä liuottamalla se kuumaan dimetyyliformamidin vesiliuokseen, suodattamalla ja väkevöimällä suodatettu liuos esim. tyhjiössä. Sitten liuos jäähdytetään ja eetteriä lisätään puhtaan tuotteen saostamiseksi, joka voidaan suodattaa ja pestä eetterillä.

Kaavojen (II) ja (III) mukaiset välituotteet ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai ne voidaan valmistaa alalla aikaisemmin tunnettujen kanssa analogisilla menetelmillä. Esimerkiksi kaavan (III) mukaiset välituotteet voidaan valmistaa seuraavan reaktiomenettelyn mukaisesti:

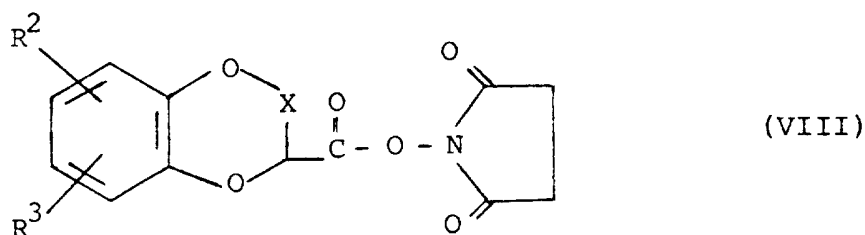


Kaavojen (IV) ja (V) mukaiset välituotteet ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai ne voidaan valmistaa tavanomaisilla menetelmillä. Kun X on ryhmä -CH(CH₃)-, ovat yhdisteen (V) cis- ja trans-isomeerit mahdollisia. Näiden isomeerien seosta voidaan käyttää, mutta haluttaessa pääasiallisesti cis- tai trans-lopputuotetta, voidaan sopiva cis- tai trans-lähtöaine yleensä valmistaa sopivalla, vastaavan metyyli- tai etyyliesterin kromatografisella käsittelyllä, jota seuraa muuttaminen happokloridiksi.

Menetelmässä (B) kaavan (VII) mukaisen karboksyylihapon kanssa asyloivana aineena funktionaalisena ekvivalenttina on esim. kaavan (VII) mukaisen yhdisteen happokloridi tai -bromidi, "aktivoitu" esteri tai seosanhidridi.

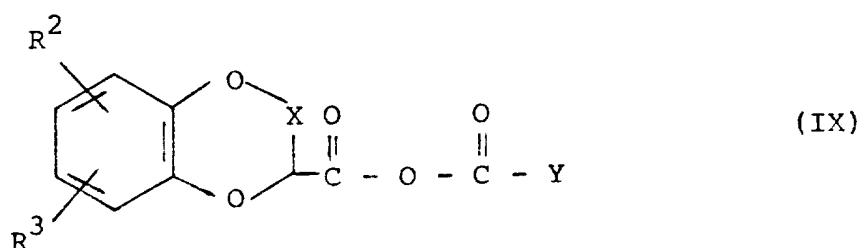
Happokloridit tai bromidit voidaan valmistaa tavanomaisilla menetelmillä, esim. saattamalla vapaa happo reagoimaan vastaavasti tionyylikloridin tai -bromidin kanssa.

Edullinen "aktivoitu" esteri on kaavan (VIII)



mukainen meripihkahappoimidoesterei, joka jälleen voidaan valmistaa tavanomaisilla menetelmillä, esim. saattamalla vapaa happo reagoimaan N-hydroksimeripihkahappoimidin kanssa dehydratoivan aineen läsnäollessa, esim. disykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa. Toinen edullinen "aktivoitu" esteri on ftaalimidoesterei.

Sopivat seosanhidrideillä on kaava (IX)



jossa Y on alempi alkyyli- tai alempi alkoksiryhmä, edullisimmin t-butyli- tai iso-butoksiryhmä. Ne voidaan valmistaa tavanomaisilla menetelmillä, esim. saattamalla vapaa happo reagoimaan sopivan alemman alkanoyylikloridin tai alemman alkyyliklooriformiaatin kanssa vastaavasti, esim. pivaloyylikloridi tai iso-butyliklooriformiaatti, emäksen, kuten trietyyliamiinin läsnäollessa.

Kun käytetään yhdisteen (VII) vapaan hapon muotoa, olisi reaktio yleensä suoritettava dehydratoivan aineen, kuten disykloheksyyli-karbodi-imidin läsnäollessa.

Kaavan (VII) mukaiset yhdisteet saatetaan edullisesti reagoimaan happokloridiensa tai -bromidiensa muodossa.

Tyypillisessä menettelyssä käytettäessä yhdisteen (VII) happokloridia, happokloridi sopivassa liuottimessa, esim. metyleenikloridissa, lisätään tipoittain kinatsoliinin (VII) sekoitettuun suspensioon sopivassa liuottimessa, esim. metyleenikloridissa. Seosta voidaan sitten sekoittaa muutaman tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja saatu kiinteä aine suodatetaan sitten pois ja puhdistetaan tavanomaisilla tavoilla.

Kun X on ryhmä $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, on cis-trans-isomeeria mahdollinen, kuten menetelmässä (A).

Kaavan (VI) ja (VII) mukaiset välituotteet voidaan valmistaa tavanomaisilla menetelmillä.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat voidaan valmistaa tavanomaisilla menetelmillä, esim. saattamalla vapaa emäs reagoimaan sopivan hapon kanssa inertissä orgaanisessa liuottimessa ja ottamalla saatu suolasakka talteen suodattamalla. Tarvittaessa tuote voidaan sitten puhdistamiseen kiteyttää uudelleen. Usein kuitenkin menetelmissä (A) ja (B) saatu tuote on jo happoadditiosuolan muodossa.

Keksintö sisältää myös kaavan (I) mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät bioedeltäjät ja mainitut niiden suolat.

Termi "farmaseuttisesti hyväksyttävä bioedeltäjä" vaatii hiukan selitystä. Farmaseuttisessa kemiassa on tietenkin yleinen käytäntö selvittää lääkeaineen jokin haitallinen fysikaalinen tai kemiallinen ominaisuus muuttamalla lääkeaine kemialliseksi johdannaisekseen, jossa tätä haitallista ominaisuutta ei ole, mutta joka annettaessa eläimelle tai ihmiselle muuttuu takaisin emäaineeksi. Esimerkiksi ellei lääkeaine absorboidu hyvin eläimelle tai potilaalle annettaessa suun kautta, voi olla mahdollista muuttaa lääkeaine kemialliseksi johdannaisekseen, joka absorboituu hyvin ja joka seerumissa tai kudoksissa muuttuu takaisin emäaineeksi. Jälleen, jos lääkeaine on epästabiili liuoksessa, voi olla mahdollista valmistaa lääkeaineen kemiallinen johdannainen, joka on stabiili ja voidaan antaa liuoksessa, mutta joka muuttuu ruumiissa emäainetta tuottaen. Farmaseuttinen kemisti on hyvin selvillä mahdollisuudesta selvittää luontaisista haitoista lääkeaineessa kemiallisilla muunnoksilla, jotka ovat vain väliaikaisia ja ovat eläimelle tai potilaalle annettaessa palautuvia.

Tämän patenttijulkaisun tarkoituksissa termi "farmaseuttisesti hyväksyttävä bioedeltäjä" kaavan (I) mukaiselle yhdisteelle tarkoittaa yhdistettä, jonka rakennekaava on erilainen kuin kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, mutta joka siitä huolimatta annettaessa eläimelle tai ihmiselle muuttuu potilaan ruumiissa kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden antihypertensiivistä aktiivisuutta osoittaa niiden kyky alentaa tajuissaan olevien spontaanisti hypertensiivisten rottien ja tajuissaan olevien renaalisti hypertensiivisten koirien verenpainetta annettaessa suuhun annoksina enintään 5 mg/kg.

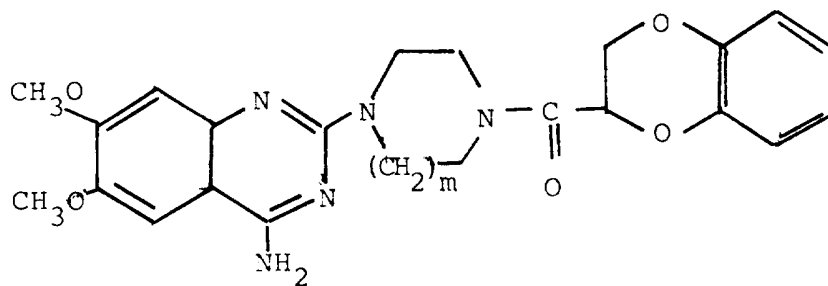
Taulukoissa I ja II esitetään terapeuttisia koetuloksia, jotka on saatu keksinnön mukaisille yhdisteille käyttämällä seuraavaa koemenetelmää:

Tutkittavia yhdisteitä annettiin oraalisesti 5,0 mg/kg hypertensiivisille rotille, joita oli kussakin ryhmässä kuusi kappaletta. Systolinen paine ja sydämen lyöntitiheys saatiin käyttämällä häntään kiinnitettyä verenpainemittaria ja oskilloskooppiin liitettyä säädettävän kapasitanssin muutinta. Rottia pidettiin lämpimässä häkissä 33°C:ssa 20-30 minuuttia ennen verenpaineen mittausta. Verenpaine ja sydämen lyöntitiheys mitattiin ennen tutkittavan yhdisteen antamista ja sitten 1, 2, 4 ja 6 tuntia tutkittavan yhdisteen antamisen jälkeen, kun tutkittava yhdiste annettiin rotille oraalisesti letkulla. Ennen tutkittavan yhdisteen antamista kaikkien koe-eläinten systolisen paineen vertailuarvo oli yli 160 mmHg. Normaali verenpaine rotalla on 130 mmHg.

Taulukoissa esitetään maksimaalinen prosentuaalinen verenpaineen aleneminen (mmHg) ja se on laskettu seuraavasti:

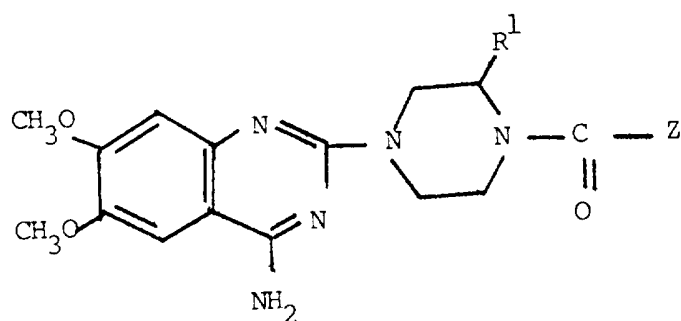
$$\frac{\left[\begin{array}{l} \text{maksimaalinen todellinen} \\ \text{verenpaineen aleneminen} \end{array} \right]}{\text{Vertailuverenpaine} - 130} \times 100 \%$$

Vertailuverenpaine - 130

Taulukko I

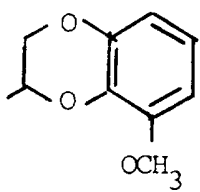
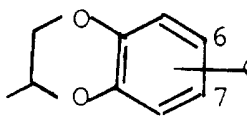
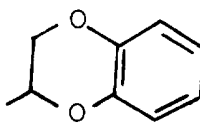
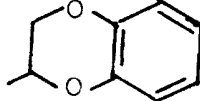
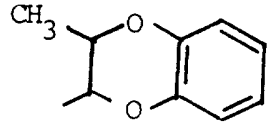
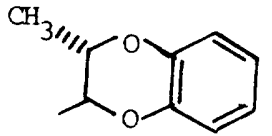
m	Maksimaalinen prosentuaalinen verenpaineen alenema (mmHg)
1	77
2	72

Taulukko II

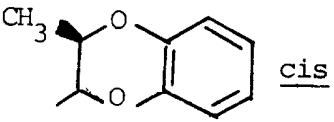
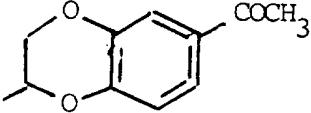
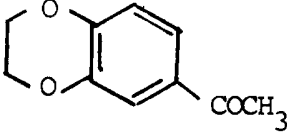
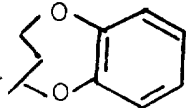
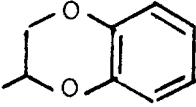


R^1	Z	Maksimaalinen prosen- tuaalinen verenpaineen alenema (mmHg)
H		119
H	 (8- ja 5- isomeerien seos)	81
H		67
H		116

Taulukko II (jatkuu)

R^1	Z	Maksimaalinen prosen- tuaalinen verenpaineen alenema (mmHg)
H		58
H	 (6- ja 7- isomee- rien seos)	100
H	 (-)	83
H	 (+)	109
H	 cis, trans- seos	102
H	 <u>trans</u>	72

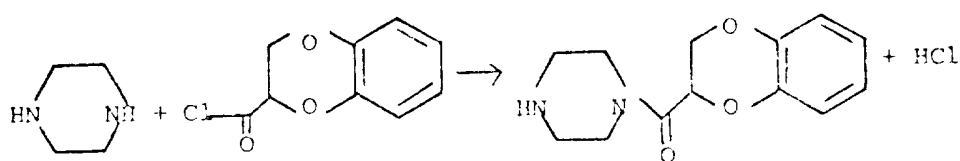
Taulukko II (jatkuu)

R^1	Z	Maksimaalinen prosentuaalinen verenpaineen alenema (mmHg)
H		90
H		92
H		85
H		79
CH_3		56

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa yksin, mutta yleensä niitä annetaan seoksina farmaseuttisen kantaja-aineen kanssa, joka on valittu silmällä pitäen aiottua antotapaa ja tavallista farmaseuttista käytäntöä. Esimerkiksi ne voidaan antaa suuhun tablettien muodossa, jotka sisältävät täyteaineita, kuten tärkkelystä tai laktoosia, tai kapsелеissa joko yksin tai seoksina täyteaineiden kanssa tai eliksiirien tai suspensioitten muodossa, jotka sisältävät maku- tai väriaineita. Ne voidaan ruiskuttaa parenteraalisesti esimerkiksi lihakseen, laskimoon tai ihon alle. Parenteraalisesti annettaessa niitä käytetään parhaiten steriilin vesiliuoksen muodossa, joka voi sisältää muita liuennelaineita, esimerkiksi riittävästi suolaa tai glukoosia tekemään liuoksen isotoniseksi.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa ihmisille hypertension käsittelemiseksi, joko suun kautta tai parenteraalisesti ja suun kautta se voidaan antaa annostasoilla noin alueella 1 - 20 mg/päivä keskimääräiselle aikuiselle potilaalle (70 kg), annettuna yhteinä annoksena tai enintään kolmena jaettuna annoksena. Laskimon annettavat annostasot olisivat odotetusti välillä $1/5$ - $1/10$ päivittäisestä annoksesta suun kautta. Siten keskimääräiselle aikuiselle potilaalle yksittäinen suun kautta otettava annos tabletin tai kapselin muodossa on suunnilleen alueella 1 - 50 mg aktiivista yhdistettä. Käsiteltävän henkilön painosta ja tilasta sekä valitusta antotavasta johtuen näitä annosmääriä voidaan muuttaa.

Seuraavassa kuvataan menetelmässä käytettävien lähtöaineiden valmistusta:

Valmistus 1(A) N-(1,4-bentsodioksaani-2-karbonyyli)piperatsiini

Piperatsiinin (11,88 g) ja natriumasetaatin (20,30 g) suspensio-
ta veden (70 ml) ja asetonin (95 ml) seoksessa sekoitettiin
10-15°C:ssa, sitten lisättiin väkevää kloorivetyhappoa (noin 35 ml),
kunnes liuoksen pH oli 1,5. 1,4-bentsodioksaani-2-karbonyyliklori-
dia (31,0 g) ja natriumhydroksidia (5N, noin 45 ml) lisättiin sit-
ten annoksittain pitäen lämpötilan välillä 10 - 15°C, natriumhydrok-
sidin pitäessä pH välillä 1,7 - 2,2. Kun lisäys oli täydellinen,
pH säädettiin 2,0:ksi lisäämällä natriumhydroksidia ja suspensiota
sekoitettiin vielä 30 minuutin ajan. Vettä lisättiin, kunnes saa-
tiin homogeeninen liuos, asetoni poistettiin tyhjössä, ja jäljelle
jäänyt vesiliuos uutettiin kloroformilla (3 x 200 ml). Vesifaasi
tehtiin emäksiseksi pH:n 8 - 9 natriumhydroksidilla (5N), uutettiin
uudelleen kloroformilla (3 x 200 ml) ja uutteen pestiin vedellä,
kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin tyhjössä. Öljymäinen jäännös
liuotettiin etyyliasetaattiin, käsiteltiin kloorivedyn eetteriliuok-
sella, haihdutettiin tyhjössä ja kiinteä jäännös jauhettiin eette-
rin kanssa, jota seurasi uudelleen kiteytys metanolista, jolloin
saatiin N-(1,4-bentsodioksaani-2-karbonyyli)piperatsiinihydroklori-
dia (4,85 g), sp. 265 - 267°C.

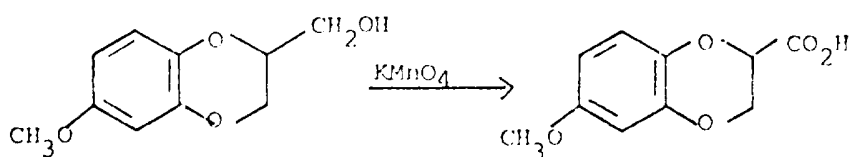
Analyysi %:

Saatu:

C, 54,6; H, 5,5; N, 9,7

Laskettu C₁₃H₁₆N₂O₃·HCl:lle

C, 54,8; H, 6,0; N, 9,8.

Valmistus 26-metoksi-1,4-bentsodioksaani-2-karboksyylihappo

Hienoksi jauhettua kaliumpermanganaattia (5,02 g) lisättiin neljäs-
sä annoksessa sekoitettuun 2-hydroksimetyyli-6-metoksi-1,4-bentso-
dioksaanin (4,52 g) suspensioon kaliumhydroksidiliuoksessa
(1,47 g, 42 ml:ssa vettä) 5°C:ssa. Reaktion aikana lämpötila pidet-
tiin välillä 5 - 15°C, lisäyksen loputtua sekoittamista jatkettiin
huoneen lämpötilassa 4 tunnin ajan, sitten reaktioseos jätettiin
seisomaan yöksi.

Mangaanidioksidi poistettiin suodattamalla, kiinteä aine pes-
tiin vedellä ja yhdistetty vesifaasi tehtiin happamaksi (pH 1)
väkevällä kloorivetyhapolla, jäähdytettiin, uutettiin sitten klo-
roformilla. Yhdistetyt kloroformiuutteet pestiin natriumhydroksidi-
liuoksella (5N, 2 x 40 ml), sitten emäksinen faasi pestiin edelleen
kloroformilla, jäähdytettiin, tehtiin happamaksi (pH 1) väkevällä
kloorivetyhapolla ja uutettiin uudelleen kloroformilla. Tämä jälkim-
mäinen kloroformiliuos pestiin vedellä, kuivattiin (Na₂SO₄) ja haih-
dutettiin, jolloin jäljelle jäi raaka jäännös 6-metoksi-1,4-bentso-
dioksaani-2-karboksyylihappoa (2,33 g). Näyte kiteytettiin uudelleen
vedestä, sp. 120 - 121°C.

Analyysi %:

Saatu

C, 57,1; H, 4,8

Laskettu C₁₀H₁₀O₅: lle

C, 57,1; H, 4,8.

Valmistus 38- ja 5-(seos)-isopropyyli-1,4-bentsodioksaani-2-karboksyylihappo

(A) Sekoitettua 3-isopropyylikatekolon (23 g) liuosta asetonissa (250 ml) kuumennettiin palautusjäähdyttään, sitten lisättiin kaliumkarbonaattia (28 g). Heterogeenistä seosta keitettiin palautusjäähdyttään edelleen 15 minuutin ajan, jota seurasi metyyli-2,3-dibromipropionaatin (10 g) lisäys tipoittain. Vielä kolme erää kaliumkarbonaattia (28 g) ja metyyli-2,3-dibromipropionaattia (10 g) lisättiin samalla tavalla, sitten seosta sekoitettiin palautusjäähdyttään 12 tunnin ajan. Sitten seos haihdutettiin, jäännös laimennettiin vedellä (700 ml), uutettiin kloroformilla ja yhdistetyt uutteen pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin. Jäljelle jäänyt öljy tislattiin. Saatiin metyyli-8(5)-isopropyyli-1,4-bentsodioksaani-2-karboksyylaattia (29,3 g), kp. $115 - 120^\circ\text{C}/0,07 \text{ kPa}$. C^{13} nmr-spektroskopia vahvisti tuotteen 8-(71 %) ja 5-(29 %) isomeerien seokseksi.

(B) Yllä valmistettua tuotetta (29,0 g) natriumhydroksidiliuoksessa (160 ml, 2,5N) kuumennettiin 100°C :ssa 1/2 tunnin ajan, sitten liuos jäähdytettiin ja tehtiin happamaksi väkevällä kloorivetyhappolla. Seos uutettiin kloroformilla (3 x 200 ml), yhdistetyt uutteen kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin tyhjöissä, jolloin jäljelle jäi öljy (18 g), joka kiinteytyi seisoessaan. Uudelleen kiteytys metanolista tuotti 8- ja 5-isopropyyli-1,4-bentsodioksaani-2-karboksyylilihappojen seoksen, sp. $86 - 88^\circ\text{C}$.

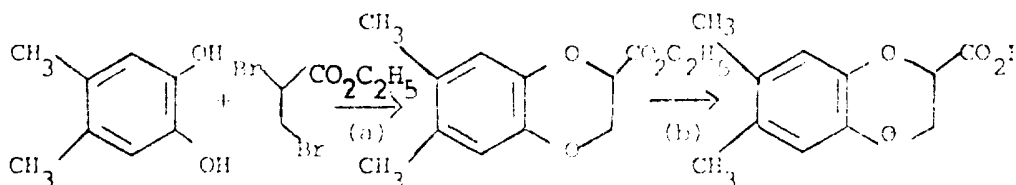
Analyysi %:

Saatu:	C, 64,7; H, 6,3
Laskettu $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$:lle	C, 64,9; H, 6,3.

Korkeapainenestekromatografia osoitti, että tuote oli 8-(86 %) ja 5-(13 %) isomeerien seos. [Spektria Physics 3 500 CS-laite; kolonni, 25,4 mm x 6,35 mm (1' x 1/4") 0.D. μ Bondapak C-18; eluentti, asetonitriili (1)/0,15M kaliumvetyfosfaattipuskuri pH 3,5 (2); virtausnopeus, 14 ml/min; paine 4139 kPa.]

Valmistus 48- ja 5-metyyli-1,4-bentsodioksaani-2-karboksyylihappojen seos

Kaliumpermanganaattia (23,15 g) lisättiin kolmessa annoksessa sekoitettuun 8- ja 5-metyyli-2-hydroksimetyyli-1,4-bentsodioksaani-seoksen (20 g) suspensioon kaliumhydroksidiliuoksessa (6,5 g 187 ml H_2O :ssa) $5^{\circ}C$:ssa. Reaktiolämpötila pidettiin $15^{\circ}C$ alla ja kun lisäys oli lopetettu, reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 4 tunnin ajan. Manganidioksidi poistettiin suodattamalla, suodos jäähdytettiin, tehtiin happamaksi väkevällä kloorivetyhapolla ja öljymäinen tuote, joka erottui edelleen jäähdytettäessä, uutettiin kloroformilla. Kloroformiuutteet pestiin 5N natriumhydroksidiliuoksella, emäksinen kerros pestiin kloroformilla ja tehtiin sitten happamaksi väkevällä kloorivetyhapolla pH:hon 1. Hapan liuos uutettiin kloroformilla, yhdistetyt uutteet pestiin suolavedellä, kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin tyhjöissä, jolloin jäljelle jäi 8- ja 5-metyyli-1,4-bentsodioksaani-2-karboksyylihappojen seos (7,3 g) siirappimaisena jäännöksenä, jolla oli yhdenmukaiset spektroskooppiset ominaisuudet. Pieni näyte esteröitiin diatsometaanin kanssa ja se osoittautui kaasukromatografisesti olevan isomeeriseos (5:2).

Valmistus 56,7-dimetyyli-1,4-bentsodioksaani-2-karboksyylihappo

(A) Sekoitettua 4,5-dimetyyli-1,4-bentsodioksaani-2-karboksyylihappojen seosta (7,0 g) liuosta kuivassa asetonissa (45 ml) kuumennettiin palautusjäähdyttämällä, sitten lisättiin kaliumkarbonaattia (5 g), jota seurasi etyyliidibromipropionatin (3,5 g) lisäys tipoitain. Sitten lisäystoimitus toistettiin edelleen kolme kertaa 1 1/4 tunnin aikana, sitten reaktioseosta sekoitettiin palautusjäähdyttämällä edelleen 3 3/4 tunnin ajan. Jäähdytyksen jälkeen seos suodatettiin, kiinteät aineet pestiin hyvin asetonilla, sitten yhdistetty suodos väkevöitiin tyhjöissä. Vettä (35 ml)

lisättiin, saatu kiinteä aine kerättiin, pestiin bensiinillä, otettiin sitten eetteriin. Eetteriliuos pestiin vedellä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin etyyli-6,7-dimetyyli-1,4-bentsodioksaani-2-karboksylaattia (10,17 g), sp. 70 - 71°C.

Analyysi %

Saatu C, 65,7; H, 6,8
Laskettu $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$:lle C, 66,1; H, 6,8.

(B) Yllä valmistetun esterin (5,0 g) hydrolyysi natriumhydroksidin (10 %, 13 ml) kanssa etanolissa (125 ml) analogisille yhdisteille kuvatulla tavalla suoritettuna (J.A.C.S., 77, (1956), 5374 tuotti raakaa 6,7-dimetyyli-1,4-bentsodioksaani-2-karboksyylihappoa (4,04 g). Näyte kiteytettiin uudelleen vedestä, sp. 150-151°C.

Analyysi %

Saatu: C, 63,9; H, 6,0
Laskettu $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$:lle C, 63,5; H, 5,8.

Valmistus 6

6,7-dikloori-1,4-bentsodioksaani-2-karboksyylihappo

Etyyli-6,7-dikloori-1,4-bentsodioksaani-2-karboksylaatin (5,0 g) hydrolyysi natriumhydroksidin (10 %, 10,9 ml) kanssa etanolissa (50 ml) tuotti 6,7-dikloori-1,4-bentsodioksaani-2-karboksyylihappoa (3,4 g), sp. 155 - 158°C, jolla oli autenttisen näytteen kanssa yhdenmukainen nmr-spektri ja identtinen R_f (ohutkerroskromatografiassa).

Valmistus 7

8-metoksi-1,4-bentsodioksaani-2-karboksyylihappo

8-metoksi-1,4-bentsodioksaani-2-karboksamidia (2,41 g) 50 % kloorivetyhapossa (35 ml) sekoitettiin 100°C:ssa 1 tunnin ajan. Saatuu liuos jäädytettiin, laimennettiin vedellä (200 ml), uutettiin kloroformilla (3 x 100 ml), sitten uutteen kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin tyhjössä. Kiinteä jäännös (1,8 g) kiteytettiin uudelleen vedestä (sp. 75 - 78°C), sitten etyyliasetaatti/heksaanista, jolloin saatiin 8-metoksi-1,4-bentsodioksaani-2-karboksyylihappoa, sp. 131 - 132°C.

Analyysi %

Saatu: C, 56,9; H, 4,8
Laskettu $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_5$:lle C, 57,1; H, 4,8.

Valmistus 85-metoksi-1,4-bentsodioksaani-2-karboksyylihappo

Tämä yhdiste valmistettiin valmistuksen 7 menetelmällä lähtien 5-metoksi-1,4-bentsodioksaani-2-karboksamidista. Tuote kiteytettiin vedestä, sp. 85 - 87°C, sitten etyyliasetaatihexaanista, jolloin saatiin 5-metoksi-1,4-bentsodioksaani-2-karboksyylihappoa, sp. 139 - 141°C.

Analyysi %:

Saatu: C, 56,9; H, 4,8

Laskettu $C_{10}H_{10}O_5$:lle C, 57,1; H, 4,8.

Valmistus 96-asetyyli-1,4-bentsodioksaani-2-karboksyylihappo

Jones'in reagenssia (11,6 ml) lisättiin tipoittein sekoitettuun 6-asetyyli-2-hydroksimetyyli-1,4-bentsodioksaanin (4,0 g) liuokseen asetonissa (70 ml) 10-15°C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 18 tunnin ajan, sitten se laimennettiin isopropanoli/vesi/kloroformilla, orgaaninen kerros erotettiin ja haihdutettiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin uudelleen kloroformiin, uutettiin kyllästetyllä natriumkarbonaattiliuoksella (2 x 30 ml), sitten emäksinen faasi pestiin kloroformilla, jäähdytettiin ja tehtiin happamaksi pH:hon 1 väkevällä kloorivetyhapolla. Hapan liuos uutettiin kloroformilla, yhdistetyt uuteet pestiin kyllästetyllä suolavedellä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin 6-asetyyli-1,4-bentsodioksaani-2-karboksyylihappoa (1,56 g), sp. 159 - 162°C. Näyte kiteytettiin uudelleen etanoli/etyyliasetaatista, sp. 174 - 175°C.

Analyysi %:

Saatu: C, 59,0; H, 4,8

Laskettu $C_{11}H_{10}O_5$:lle C, 59,5; H, 4,5.

Valmistus 107-asetyyli-1,4-bentsodioksaani-2-karboksyylihappo

(A) Metyyli-2,3-dibromipropionaatin (13 ml) liuos asetonissa (50 ml) lisättiin tipoittein 1/2 tunnin aikana sekoitettiin 3,4-dihydroksi asetofenonin (15,1 g) ja vedettömän kaliumkarbonaatin (28 g) suspensioon asetonissa (100 ml), jota kuumennettiin palautusjäähdyttäen. Seosta sekoitettiin palautusjäähdyttäen 4 tunnin ajan, sitten se haihdutettiin tyhjössä ja jäännös jaettiin kloroformiin ja veteen. Kloroformiuutteet pestiin vedellä, kuivattiin

(MgSO₄) ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi 6- ja 7-asetyyli-1,4-bentsodioksaani-2-karboksyylihappojen metyyliestereitten seos (18 g) suhteessa 2:1 määritettynä C¹³-nmr-spektroskopiolla. Tämän raakatuotteen näyte kiteytettiin uudelleen isopropanolista, sp. 68 - 80°C.

Analyysi %:

Saatu: C, 60,7; H, 4,9

Laskettu C₁₂H₁₂O₅:lle C, 61,0; H, 5,1.

(B) Natriumhydroksidin vesiliuos (1,2 g, 5 ml:ssa vettä) lisättiin sekoitettuun kohdan (A) tuotteen (7 g) liuokseen etanolissa (25 ml) 15°C:ssa. Reaktiolämpötila pidettiin 25°C alapuolella 1/2 tunnin ajan, sitten seos haihdutettiin tyhjöissä, jäännös jauhettiin vedessä, tehtiin happamaksi väkevällä kloorivetyhapolla ja uutettiin kloroformilla. Yhdistetyt kloroformiuutteet kuivattiin (MgSO₄), haihdutettiin tyhjöissä ja jäännös (1,46 g) kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatti/metanolista, jolloin saatiin 7-asetyyli-1,4-bentsodioksaani-2-karboksyylihappoa, sp. 167-168°C.

Analyysi%:

Saatu: C, 59,0; H, 4,5

Laskettu C₁₁H₁₀O₅:lle C, 59,5; H, 4,5.

Korkeapainenestekromatografia (HPLC) osoitti ~96 % isomeeri-puhtauden [Spektrian Physics 3 500 CS laite; kolonni 25,4 x 6,4 mm O.D., µ-Bondapak C-18; eluentti, asetonitriili (1)/0,05M kaliumfosfaattipuskuri pH 4,5 (2); virtausnopeus 0,6 ml/min. paine 5381 kPa.]

Hapan vesifaasi haihdutettiin tyhjöissä jäännös uutettiin metanolilla, yhdistetyt uutteet haihdutettiin tyhjöissä ja tuote (5,5 g) kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatti/metanolista, jolloin saatiin 6-asetyyli-1,4-bentsodioksaani-2-karboksyylihappoa. HPLC osoitti vain yhden aineosan vastaavan autenttista valmistuksen 9 mukaan valmistettua näytettä.

Valmistus 11

(A) (+) 1,4-bentsodioksaani-2-karboksyylihappo

1,4-bentsodioksaani-2-karboksyylihappoa (21,6 g) ja (+) dehydroabietyyliamiinia (34,26 g) sekoitettiin keskenään kuumassa teollisessa metyloidussa väkiviinassa (1000 ml), sitten sen annettiin seistä huoneen lämpötilassa 24 tunnin ajan. Muodostunut sakka -

(20 g) otettiin talteen, suodos väkevöitiin 600 ml:ksi ja jätettiin 48 tunniksi, jolloin muodostui lisää kiinteää ainetta (4 g). Yhdistetty tuote (24 g, sp. 204-210°C) kiteytettiin toistuvasti teollisesta väkiviivasta-metanolista vakiosp:hen 229 - 230°C (3,0 g), sitten emäliuokset kahdesta viimeisestä uudelleen kiteytyksestä yhdistettiin, tilavuus pienennettiin ja kiinteä tuote (5,6 g) otettiin talteen. Tämä suola muutettiin vapaaksi karboksyylihapoksi (5,5 g), $\alpha_D + 60,1^\circ$ (1 % kloroformissa) tavallisella tavalla, sitten se kiteytettiin kahdesti uudelleen tluenenista, jolloin saatiin (+)1,4-bentsodioksaani-2-karboksyylihappoa (0,23 g), sp. 98-99°C, $\alpha_D = + 62,1^\circ$ (1 % liuos kloroformissa).

Analyysi %:

Saatu: C, 60,3; H, 4,4
Laskettu $C_9H_8O_4$:lle C, 60,0; H, 4,5.

(B) (-) 1,4-bentsodioksaani-2-karboksyylihappo

Alkuperäiset emäliuokset (600 ml) edellisestä kokeesta haihdutettiin tyhjössä ja öljymäinen jäännös otettiin asetoniin (250 ml), asetettiin sitten sivuun, kunnes kiteytyminen oli täydellinen. Kiinteä tuote (10,0 g) otettiin talteen, kiteytettiin asetonista, sitten suola (6,0 g) muutettiin vapaaksi hapoksi tavallisella tavalla käyttäen laimeaa rikkihappoa. Raakatuote otettiin kloroformiin, kromatografoitiin silikageelillä (10 x 50 mm pylväskoko), eluoitiin kloroformilla, haihdutettiin tyhjössä, sitten kiteytettiin tolueenista, jolloin saatiin (-)-1,4-bentsodioksaani-2-karboksyylihappoa (0,90 g), sp. 98 - 99°C, $\alpha_D = -66,1^\circ$ (1 % liuos kloroformissa).

Analyysi %:

Saatu: C, 59,9; H, 4,5
Laskettu $C_9H_8O_4$:lle C, 60,0; H, 4,5.

Valmistus 12

N-(1,4-bentsodioksaani-2-karbonyyli)homopiperatsiini

Tämä yhdiste valmistettiin kuten valmistuksessa 1 käyttäen homopiperatsiinia piperatsiinin tilalla. Näyte hydrokloridisuolasta kiteytettiin uudelleen metanolista, sp. 189°C.

Analyysi %:

Saatu: C, 56,2; H, 6,2; N, 9,3
Laskettu $C_{14}H_{18}N_2O_3 \cdot HCl$:
lle C, 56,3; H, 6,4; N, 9,4.

Valmistus 136- ja 7-(seos)kloori-1,4-bentsodioksaani-2-karboksyylihappo

(A) Kloorikaasua johdettiin sekoitettuun jääkylmään metyyli-1,4-bentsodioksaani-2-karboksylaatin (10 g) liuokseen kloroformissa (100 ml) alumiinikloridin läsnäollessa (0,06 g). Reaktio lopetettiin 20 minuutin kuluttua, sitten liuokseen johdettiin typpeä, se pestiin vedellä, natriumbikarbonaattiliuoksella, sitten jälleen vedellä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin jäljelle jäi metyyli-6- ja 7-kloori-1,4-bentsodioksaani-2-karboksylaattien seos (12 g) (1:1 seos C^{13} -nmr-spektroskopiolla).

(B) Yllä valmistetun tuotteen (1,4 g) näyte etanolissa (20 ml) käsiteltiin natriumhydroksidin liuoksella (0,25 g) vedessä (1 ml) huoneen lämpötilassa, jolloin muodostui musta värjäntyminen. 48 tunnin seisotuksen jälkeen huoneen lämpötilassa seos väkevöitiin tyhjössä, laimennettiin vedellä, uutettiin kloroformilla ja kloroformikerros hävitettiin. Vesifaasi tehtiin happamaksi väkevällä kloorivetyhapolla, uutettiin kloroformilla, sitten yhdistetyt uutteen kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin 6- ja 7-kloori-1,4-bentsodioksaani-2-karboksyylihappojen seos (1,0 g), sp. 145 - 146°C, jolla oli yhdenmukaiset spektroskopiset ominaisuudet.

Valmistus 142-metyyli-1,4-bentsodioksaani-1-karboksyylihappo

Jones'in reagenssia (33,3 ml) lisättiin tipoittein sekoitettuun 2-hydroksimetyyli-2-metyyli-1,4-bentsodioksaanin (5 g) liuokseen asetonissa (300 ml) 5°C:ssa, sitten reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan. Isopropanolia (10 ml) lisättiin sitten, jota seurasi vesi (200 ml), sitten uutettiin laimealla natriumbikarbonaattiliuoksella ja vesifaasia pestiin edelleen kloroformilla. Vesifaasi tehtiin sitten happamaksi kloorivetyhapolla, uutettiin kloroformilla, yhdistetyt uutteen pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin 2-metyyli-1,4-bentsodioksaani-2-karboksyylihappoa (1,7 g). Näyte kiteytettiin uudelleen tolueenista, sp. 133-134°C.

Analyysi %:

Saatu	C, 61,8; H, 5,2
Laskettu $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4$:lle	C, 61,9; H, 5,2.

Valmistus 15

cis- ja trans-etyyli-3-metyyli-1,4-bentsodioksaani-2-karboksylaatti

Nämä yhdisteet erotettiin toisistaan preparatiivisen HPLC:n avulla ja tunnistettiin nmr-spektroskopisesti julkaistujen tietojen mukaan (katso esim. J.Med.Chem., 10, (1967), 880. Kukin isomeeri hydrolysoitiin vastaavaksi hapoksi, joka muutettiin happokloridiksi enempää tunnistamatta.

Valmistus 16

4-amino-6,7-dimetoksi-2-(3-metyylipiperatsin-1-yyli)kinatsoliini

4-amino-2-kloori-6,7-dimetoksikinatsoliinia (8,05 g) ja 2-metyylipiperatsiinia (10 g) kuumennettiin palautusjäähdyttären butanolissa 15 tunnin ajan. Reaktioseos haihdutettiin sitten tyhjiössä ja jäljelle jäänyt öljy otettiin kloroformiin (200 ml), pestiin vedellä (4 x 50 ml), kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin tyhjiössä. Jäljelle jäänyt öljy (13 g) kiteytettiin uudelleen isopropanolista, jolloin saatiin 4-amino-6,7-dimetoksi-2-(3-metyylipiperatsin-1-yyli)kinatsoliinihiemihiydraattia (3,0 g), sp. 185-187°C.

Analyysi %:

Saatu:

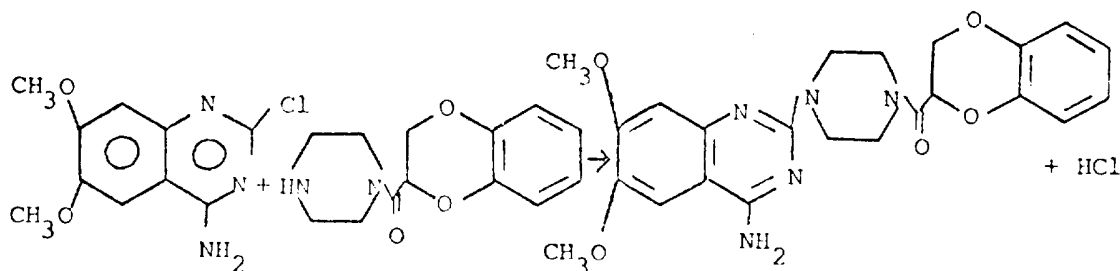
C, 58,1; H, 6,8; N, 22,8

Laskettu $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$:lle C, 57,7; H, 7,1; N, 22,4.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä.

Esimerkki 1

4-amino-2- $\overline{4}$ -(1,4-bentsodioksaani-2-karbonyyli)piperatsin-1-yyli $\overline{7}$ -
6,7-dimetoksikinatsoliini



4-amino-2-kloori-6,7-dimetoksikinatsoliinia (140 g) ja N-(1,4-bentsodioksaani-2-karbonyyli)piperatsiinia (150 g) sekoitettiin keskenään palautusjäähdyttären n-butanolissa (2 l) 3 1/2 tunnin ajan. Seos jäähdytettiin sitten 80°C:een, kiinteä tuote otettiin talteen, pestiin kylmällä n-butanolilla (2 x 250 ml) ja kuivatettiin. Raaktuote liuotettiin kuumaan (80°C) dimetyyliformamidiin (530 ml) ja veteen (130 ml), suodatettiin, väkevöitiin tyhjiössä noin 300 ml:ksi, jäähdytettiin sitten ja lisättiin eetteriä (1,8 l). Näin saatu kiinteä tuote otettiin talteen ja pestiin eetterillä, jolloin saatiin 4-amino-2- $\overline{4}$ -(1,4-bentsodioksaani-2-karbonyyli)piperatsin-1-yyli $\overline{7}$ -6,7-dimetoksikinatsoliinihydrokloridia (215 g), sp. 289 - 290°C.

Analyysi %:

Saatu C, 56,9; H, 5,4; N, 14,4

Laskettu

C₂₃H₂₅N₅O₅·HCl:lle C, 56,6; H, 5,4; N, 14,4.

Esimerkki 2

4-amino-2- $\overline{4}$ -(1,4-bentsodioksaani-2-karbonyyli)homopiperatsin-1-
yyli $\overline{7}$ -6,7-dimetoksikinatsoliini

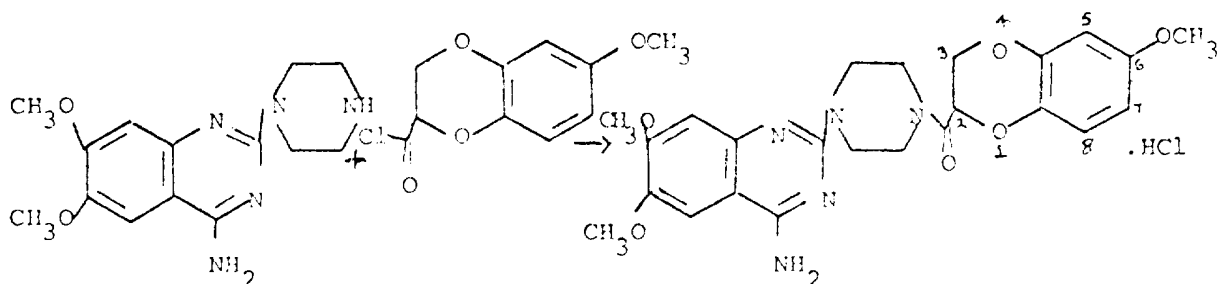
4-amino-2-kloori-6,7-dimetoksikinatsoliinia (1,58 g) ja N-(1,4-bentsodioksaani-2-karbonyyli)homopipertasiinia (2,0 g) kuumennettiin palautusjäähdyttären n-butanolissa (114 ml) 60 tunnin ajan. Seos jäähdytettiin sitten, butanoli poistettiin tyhjössä ja kiinteä jäännös jauhettiin eetterin kanssa, otettiin kuumaan metanoliin, suodatettiin ja jäähdytettiin. Kiinteä tuote otettiin talteen, sitten jäljelle jäänyt liuos haihdutettiin tyhjössä ja jäännös otettiin kuumaan isopropanoliin, jäähdytettiin, suodatettiin, sitten haihdutettiin uudelleen tyhjössä. Jäännös yhdistettiin alkuperäiseen kiinteään tuotteeseen, käsiteltiin kylmällä metanolilla ja kiteytettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin 4-amino-2- $\overline{4}$ -(1,4-bentsodioksaani-2-karbonyyli)homopiperatsin-1-yyli $\overline{7}$ -6,7-dimetoksikinatsoliinihydrokloridia (0,57 g), sp. 250 - 251°C.

Analyysi %:

Saatu	C, 57,2; H, 5,4; N, 13,8
Laskettu $C_{24}H_{27}N_5O_5 \cdot HCl$:lle	C, 57,4; H, 5,6; N, 14,0

Esimerkki 3

4-amino-2- $\bar{4}$ -(6-metoksi-1,4-bentsodioksaani-2-karbonyyli)piperatsin-
1-yyli $\bar{7}$ -6,7-dimetoksinatsoliini



6-metoksi-1,4-bentsodioksaani-2-karbonyylikloridin (2,17 g) (valmistettu haposta ja tionyylikloridista) liuos dikloorimetaanissa (25 ml) lisättiin tipoittein sekoitettuun 4-amino-2-piperatsin-1-yyli-6,7-dimetoksi-kinatsoliinin (2,48 g) suspensioon metyleenikloridissa (50 ml) huoneen lämpötilassa. Kun lisäys oli päättynyt, seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 4 tunnin ajan, sitten se suodatettiin ja kiinteä aine suspendoitiin kaliumkarbonaatin vesiliuokseen ja uutettiin kloroformilla. Yhdistetyt uutteen pestiin vedellä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin kiinteä jäännös (4,15 g) joka kromatografoitiin piihapolla (160 g) ja eluoitiin kloroformilla, sitten kloroformi-metanolilla (2 1/2 %). Samanlaiset fraktiot (ohutkerroskromatografiasta) yhdistettiin, haihdutettiin tyhjiössä, sitten jäännös otettiin etyyliasetaatti-metanoliin ja sitä käsiteltiin kloorivedyn eetteriliuoksella. Eetterin lisäys, jota seurasi jäähdytys, tuotti kiinteän aineen, joka otettiin talteen ja kiteytettiin metanolista, jolloin saatiin 4-amino-2- $\bar{4}$ -(6-metoksi-1,4-bentsodioksaani-2-karbonyyli)piperatsin-1-yyli $\bar{7}$ -6,7-dimetoksinatsoliinihydrokloridihydraattia (0,95 g), sp. 220 - 222°C.

Analyysi %:

Saatu

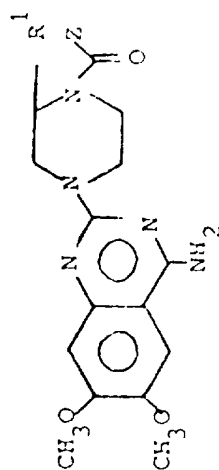
C, 53,3; H, 5,5; N, 13,4

Laskettu $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_6 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$:lle

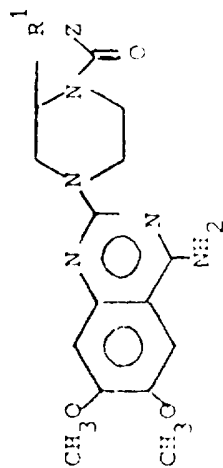
C, 53,8; H, 5,6; N, 13,1.

Esimerkit 4-19

Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkissä 3 kuvatulla tavalla lähtien 4-amino-2-piperatsin-1-yyli (tai 2- β -metyyli-piperatsin-1-yyli)-6,7-dimetoksi-kinatsoliinista ja sopivasta karbonyylikloridista.

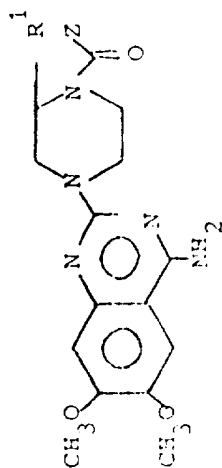


Esim. n:o	Z	R ¹	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyysi % (Teoreettinen suluissa)		
				C	H	N
4	 (8- ja 5-isomeerien seos)	H	Hydrokloridi, hemihydraatti 238-240°	56,2 (56,4)	5,4 5,7	13,9 13,7)
5	 (8- ja 5-isomeerien seos)	H	Hydrokloridi, hemihydraatti 225-230°	58,0 (57,9)	6,2 6,2	13,3 13,0)
6	 (8- ja 5-isomeerien seos)	H	Hydrokloridi, hemihydraatti 286-288°	57,5 (57,2)	5,8 6,0	13,3 13,3)

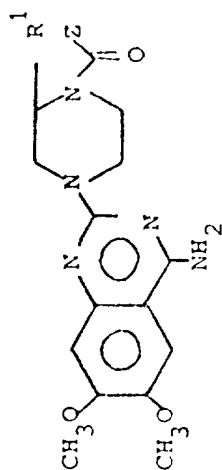


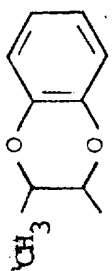
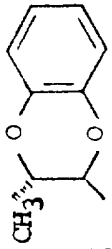
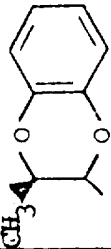
Esim. n:o	Z	R ¹	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyysi % (Teoreettinen suluissa)		
				C	H	N
7		H	Hydrokloridi nemihydraatti 268-270°	54,1 (54,7)	5,5 5,5	13,9 13,3)
8		H	Hydrokloridi hydraatti 230 (haj.)	53,4 (53,8)	5,3 5,6	12,8 13,1)
9		H	Hydrokloridi hydraatti 280-281°	52,3 (52,0)	4,8 4,9	12,8 13,2)

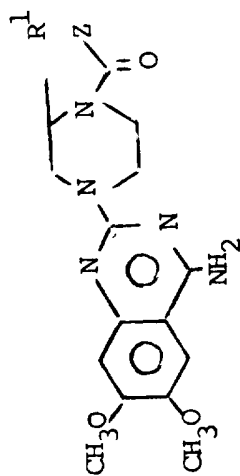
(6- ja 7-isomeerien seos)



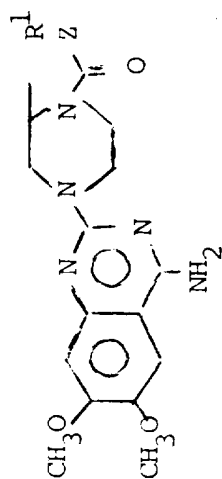
Esim. n:o	Z	R ¹	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyysi % (teoreettinen suluissa)		
				C	H	N
10		H	Hemihydraatti 242-243°	52,5 (52,2)	4,3 4,6	13,2 13,2)
11	(-)	H	Hydrokloridi 279 - 280° $\alpha_D^{20} = -99,3^\circ$ (0,4% DMF:ssä)	56,5 (56,6)	5,6 5,4	14,1 14,4)
12	(+)	H	Hydrokloridi 284 - 286° $\alpha_D^{20} = +95^\circ$ (0,4% DMF:ssä)	56,2 (56,6)	5,4 5,4	14,5 14,4)



Esim. n:o	Z	R ¹	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyysi % Teoreettinen suluiissa)		
				C	H	N
13	 cis, trans seos	H	Hydrokloridi hydraatti 237-240°	55,0 (55,4	5,5 5,8	13,6 13,5)
14	 trans	H	Hydrokloridi hydraatti 242-243°	55,8 (55,4	5,7 5,8	13,1 13,5)
15	 cis	H	Hydrokloridi dihydraatti 214-215°	54,0 (53,6	5,5 6,0	12,7 13,0)



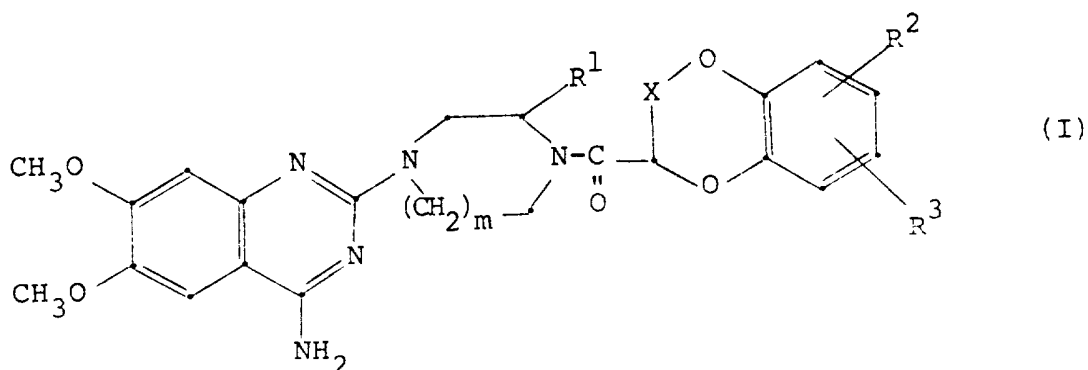
Esim. n:o	Z	R ¹	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyysi (teoreettinen suluissa)		
				C	H	N
16		H	Hydrokloridi henihydraatti	55,6	5,2	13,0
				55,7	5,4	13,0)
17		H	Hydrokloridi hydraatti	54,4 (54,8	5,2 5,5	12,8 12,8)



Esim. n:o	Z	R ¹	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyyysi % (teoreettinen suluissa) C H N
18		H	Hydrokloridi seskvi-metano- laatti 205-207°	55,3 (55,7) 6,1 6,2 12,9 12,7)
19		CH ₃	Oksalaatti seskvihydraatti 176-179°	53,8 (53,6) 5,4 5,5 11,6 12,0)

Patenttivaatimukset:

1. Analogiamenetelmä antihypertensiivisten kinatsoliini-johdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava (I)

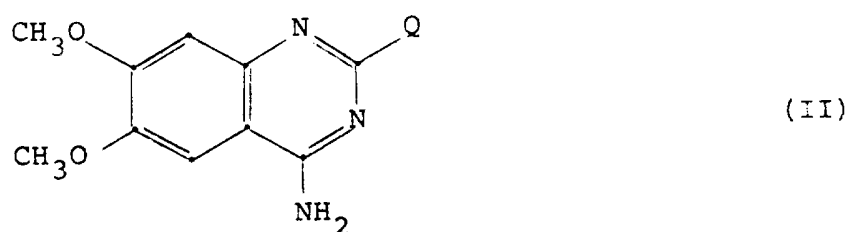


jossa

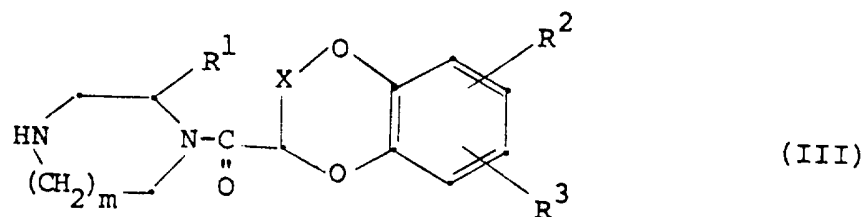
m on 1 tai 2, X on $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ tai $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 R^1 on vety tai alempi alkyyli

ja R^2 ja R^3 , jotka voivat olla samanlaiset tai erilaiset, tarkoittavat molemmat vetyä, alempaa alkyyliä, alempaa alkoksia, halogeenia tai alempaa alkanoyyliä, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n -
 n e t t u siitä, että

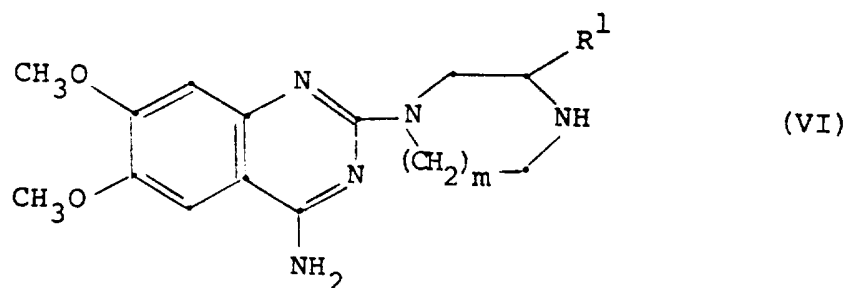
(A) kinatsoliini, jolla on kaava (II)



jossa Q tarkoittaa helposti lähtevää ryhmää, kuten klooria, bromia, jodia, alempaa alkoksia tai alempaa alkyyliä, saatetaan reagoimaan piperatsiinin tai homopiperatsiinin kanssa, jolla on kaava (III)



jossa X, R^1 , R^2 , R^3 ja m merkitsevät samaa kuin edellä, tai
(B) kinatsoliini, jolla on kaava (VI)



jossa R^1 ja m merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoi-
maan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (VII)

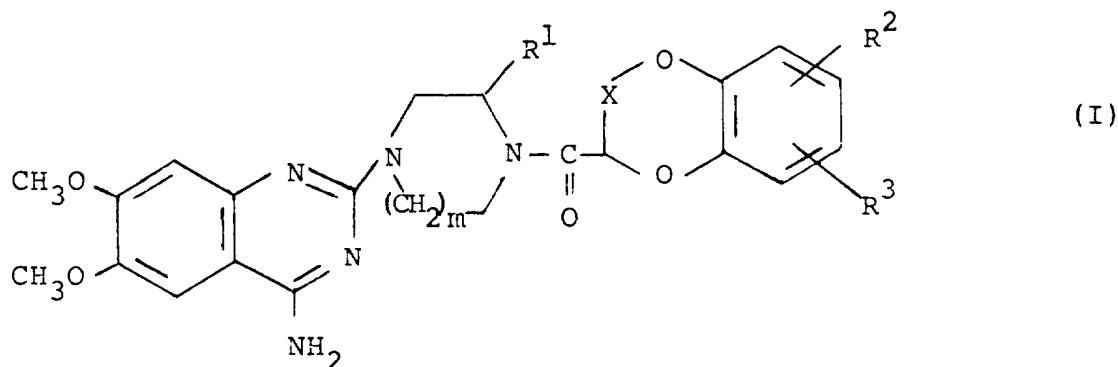


jossa X, R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin edellä, tai sen kans-
sa asyloivana aineena funktionaalisen ekvivalentin kanssa,
ja haluttaessa menetelmiä (A) ja (B) seuraa saa-
dun kaavan (I) mukaisen tuotteen muuttaminen farmaseuttisesti
hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi reaktiossa myrkyttömän
hapon kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tun-
nettu siitä, että menetelmässä (B) funktionaalinen ekvi-
valentti on kaavan (VII) mukaisen yhdisteen happokloridi tai
-bromidi tai meripihkahappoimidoesteri.

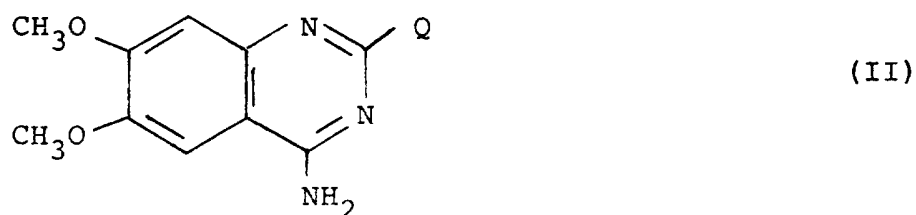
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä,
tunnettu siitä, että m on 1 ja R^1 , R^2 ja R^3 ovat ve-
tyjä ja X on $-CH_2-$.

1. Analogiförfarande för framställning av antihypertensiva kinazolinderivat med formeln (I)

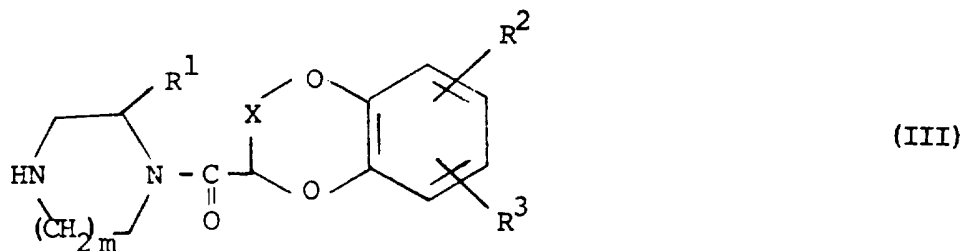


vari m är 1 eller 2, X är $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, R^1 är väte eller lägre alkyl och R^2 och R^3 , som kan vara identiska eller olika, betecknar båda väte, lägre alkyl, lägre alkoxi, halogen eller lägre alkanoyl, och farmaceutiskt godtagbara syra-additionssalter därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att

(A) ett kinazolin med formeln (II)



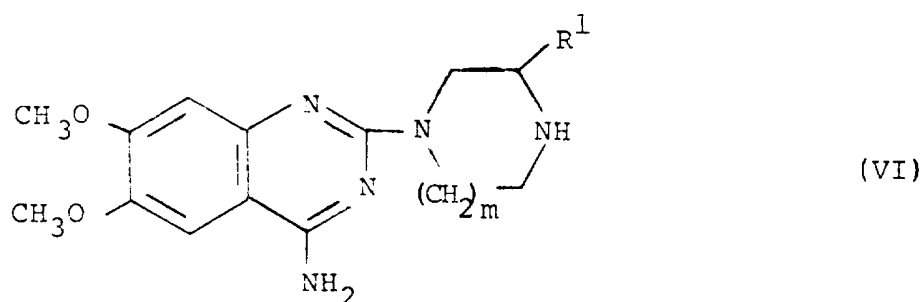
vari Q betecknar en lätt avgående grupp, såsom klor, brom, jod, lägre alkoxi eller lägre alkyltio, omsättes med ett piperazin eller homopiperazin med formeln (III)



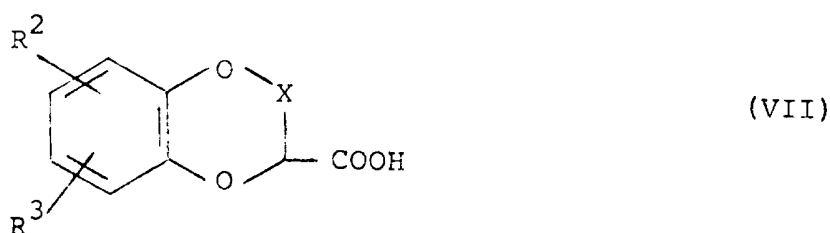
vari X , R^1 , R^2 , R^3 och m betecknar det samma som ovan, eller

(B) ett kinazolin med formeln (VI)

64366



vari R^1 och m betecknar det samma som ovan, omsättes med en förening med formeln (VII)



vari X , R^2 och R^3 betecknar det samma som ovan, eller med dess funktionella ekvivalent som acylerande medel,

och, ifall önskvärt, efterföljer förfaranden (A) och (B) omvandlingen av den erhållna produkten med formeln (I) till ett farmaceutiskt godtagbart syra-additionssalt genom reaktion med en giftfri syra.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att i förfarandet (B) är den funktionella ekvivalenten en syraklorid eller -bromid eller succinimidoester av föreningen med formeln (VII).

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att m är 1 och R^1 , R^2 och R^3 är väte och X är $-CH_2-$.

Viltejulkaisuja-Anförda publikationer

Merck Index 7509.