

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 813971 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **813971**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D239/91
C07D471/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **10.12.1981**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **10.12.1981**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **13.06.1982**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

12.12.1980 DE P_3046871.4 16.04.1981 DE P_3115447.6

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Dr. Karl Thomae Gesellschaft mit, 7950 Biberach 1, BRD, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Heider, Joachim, BRD, SAKSA, (DE)

2 • Austel, Volkhard, 7950 Biberach 1, SAKSA, (DE)

3 • Eberlein, Wolfgang, BRD, SAKSA, (DE)

4 • Kadatz, Rudolf, BRD, SAKSA, (DE)

5 • Lillie, Christian, Österreich, ITÄVALTA, (AT)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

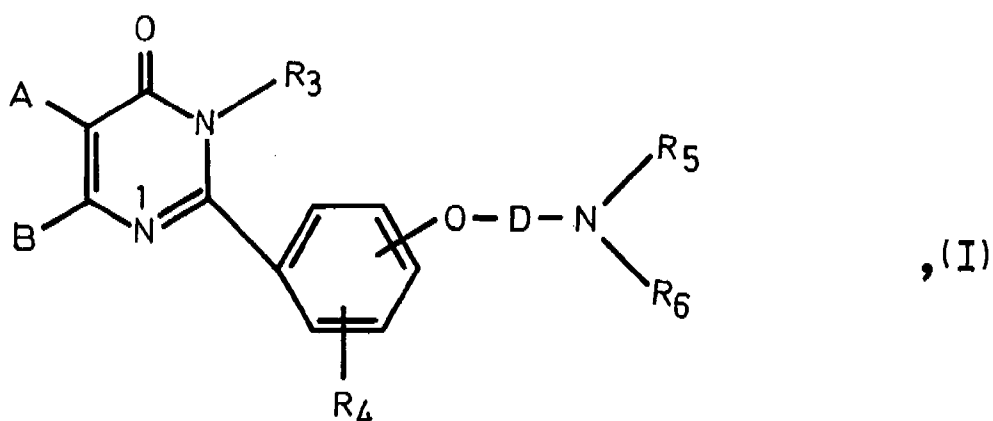
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Uusia pyrimidinoneja, niiden valmistus ja niiden käyttö lääkeaineina.

Nya pyrimidoner, deras framställning och deras användning såsom läkemedel.

Uudet pyrimidinonit, niiden valmistaminen ja niiden käyttö lääkeaineina. - Nya pyrimidinoner, deras framställning och deras användning såsom läkemedel.

Oheisen keksinnön kohteena ovat uudet yleiskaavan I mukaiset pyrimidonit



ja niiden happoadditiosuolat, erityisesti niiden fysiologisesti sopivat happoadditiosuolat epäorgaanisten ja orgaanisten happojen kanssa, sekä näiden yhdisteiden valmistusmenetelmät. Näillä yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, erityisesti verenpainetta alentava, antiarrytminen ja β -reseptoreita salpaava vaikutus.

Edellä olevassa yleiskaavassa I

A ja B tarkoittavat yhdessä kummankin välissä sijaitsevan hiiliatomin kanssa pyridiinirengasta tai fenyylirengasta, joka voi olla substituoitu ryhmällä R_1 ja/tai R_2 , jolloin R_1 on halogeeniatomi, amino- tai nitror ryhmä, alkyyli- tai alkoksiryhmä, jossa kulloinkin on 1 - 3 hiiliatomia, ja

R_2 on 1-3-hiiliatominen alkoksiryhmä,

D on mahdollisesti hydroksiryhmällä substituoitu 3- tai 4-hiiliatominen alkyleeniryhmä,

R_3 ja R_5 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat vetyatomia tai 1-3-hiiliatomista alkyyli-ryhmää,

R_4 on vetyatomi tai 1-3-hiiliatominen alkoksiryhmä ja R_6 on suoraketjuinen tai haarautunut 1-6-hiiliatominen alkyyliryhmä tai mahdollisesti hydroksiryhmällä substituoitu suoraketjuinen tyydytetty alkyleeniryhmä, jossa on 2 - 4 hiiliatomia ja joka on pääteasemassa substituoitu fenyyli- tai fenoksisryhmällä, jolloin fenyyliydin voi kulloinkin olla mono- tai disubstituoitu alkyyli- ja/tai alkoksiryhmällä, joissa on kulloinkin 1 - 3 hiiliatomia.

Ryhmiä A, B, D, R_3 , R_4 , R_5 ja R_6 määritelmien yhteydessä jo mainittuina merkityksinä tulevat kysymykseen seuraavat:

A ja B ovat yhdessä kummankin välissä sijaitsevan hiiliatomin kanssa pyridiini-, fenyyli-, kloorifenyyli-, bromifenyyli-, fluorifenyyli-, aminofenyyli-, nitrofenyyli-, metoksifenyyli-, etoksifenyyli-, propoksifenyyli-, isopropoksifenyyli-, dimetoksifenyyli-, dietoksifenyyli-, metoksi-etoksifenyyli-, metoksi-propoksifenyyli-, etoksi-isopropoksifenyyli-, metoksi-kloorifenyyli-, etoksi-bromifenyyli- tai isopropoksi-fluorifenyylirengas,

D on n-propyleeni-, n-butyleeni-, 2-hydroksi-n-propyleeni-, 2-hydroksi-n-butyleeni- tai 3-hydroksi-n-butyleeniryhmä,

R_3 ja R_5 ovat kulloinkin vetyatomi, metyyli-, etyyli-, propyyli- tai isopropyyli-

R_4 on vetyatomi, metoksi-, etoksi-, propoksi- tai isopropoksisryhmä,

R_6 on metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, isobutyyli-, tert.butyyli-, pentyyli-, neopentyyli-, tert.pentyyli-, heksyyli-, 2-fenyylietyyli-, 3-fenyylipropyyli-, 4-fenyylibutyyli-, 2-hydroksi-3-fenyylipropyyli-, 2-hydroksi-4-fenyylibutyyli-, 3-hydroksi-4-fenyyli-butyyli-, 2-(metoksifenyyli)-etyyli-, 3-(metoksifenyyli)-propyyli-, 4-(metoksifenyyli)-butyyli-, 2-hydroksi-3-(metoksifenyyli)-

propyyli-, 2-(etoksifenyyli)-etyyli-, 3-(isopropoksifenyyli)-
 propyyli-, 2-(dimetoksifenyyli)-etyyli-, 3-(dimetoksife-
 nyyli)-propyyli-, 2-hydroksi-3-(dimetoksifenyyli)-propyyli-,
 2-(metyylifenyli)-etyyli-, 2-(isopropyylifenyli)-etyyli-,
 3-(metyylifenyli)-propyyli-, 2-hydroksi-3-(metyylifenyli)-
 propyyli-, 4-(metyylifenyli)-butyyli-, 2-(dimetyylifenyyli)-
 etyyli-, 3-(dimetyylifenyyli)-propyyli-, 2-hydroksi-3-(dime-
 ttyylifenyyli)-propyyli-, 2-fenoksietyyli-, 3-fenoksipropyy-
 li-, 4-fenoksibutyyli-, 2-hydroksi-3-fenoksipropyyli-,
 2-hydroksi-4-fenoksibutyyli-, 3-hydroksi-4-fenoksibutyyli-,
 2-(metoksifenoksi)-etyyli-, 3-(metoksifenoksi)-propyyli-,
 4-(metoksifenoksi)-butyyli-, 2-(etoksifenoksi)-etyyli-,
 3-(isopropoksifenoksi)-propyyli-, 2-(dimetoksifenoksi)-etyy-
 li-, 3-(dimetoksifenoksi)-propyyli-, 2-hydroksi-3-(dimetoksi-
 fenoksi)-propyyli-, 2-hydroksi-4-(dimetoksifenoksi)-butyyli-,
 2-(metyylifenoksi)-etyyli-, 2-(isopropyylifenoksi)-etyyli-,
 3-(metyylifenoksi)-propyyli-, 2-hydroksi-3-(metyylifenoksi)-
 propyyli-, 4-(metyylifenoksi)-butyyli-, 2-(dimetyylifenoksi)-
 etyyli-, 3-(dimetyylifenoksi)-propyyli-, 2-hydroksi-3-(dime-
 ttyylifenoksi)-propyyli-, 2-(metyylietoksifenyyli)-etyyli-,
 3-(metyyli-metoksifenyyli)-propyyli-, 2-hydroksi-3-(metyyli-
 metoksifenyyli)-propyyli-, 4-(metyyli-metoksifenyyli)-bu-
 tyyli-, 2-(metyyli-etoksifenyyli)-etyyli-, 3-(etyylietoksi-
 fenyyli)-propyyli-, 2-hydroksi-3-(metyyli-propoksifenyyli)-
 propyyli-, 2-(metyyli-metoksifenoksi)-etyyli-, 3-(metyyli-
 metoksifenoksi)-propyyli-, 2-hydroksi-3-(metyyli-metoksi-
 fenoksi)-propyyli-, 4-(metyyli-metoksifenoksi)-butyyli-,
 2-(isopropyyli-metoksifenoksi)-etyyli-, 2-hydroksi-3-
 (metyyli-isopropoksifenoksi)-propyyli- tai 2-hydroksi-3-
 (isopropyyli-isopropoksifenoksi)-propyyli-ryhmä.

Parhaina pidetään kuitenkin yleiskaavan I mukaisia yhdis-
 teitä, joissa

A ja B yhdessä molempien välissä sijaitsevien hiiliatomien
 kanssa merkitsevät pyridiinirengasta tai fenyylirengasta,
 joka voi olla substituoitu ryhmällä R_1 ja/tai R_2 , jolloin

R_1 on klooriatomi, metyyli-, metoksi- tai nitroryhmä ja

R_2 on metoksiryhmä,

D on n-propyleeni-, n-butyleeni-, 2-hydroksi-n-propyleeni-, 2-hydroksi-n-butyleeni- tai 3-hydroksi-n-butyleeniryhmä,

R_3 ja R_5 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat kumpikin 1-3-hiiliatomista alkyyliryhmää tai vetyatomia,

R_4 on vetyatomi tai metoksiryhmä ja

R_6 on 1-4-hiiliatominen alkyyliryhmä, 2-asemassa metoksifenyyli-, dimetoksifenyyli-, metyylifenoksi- tai metoksifenoksiryhmällä substituoitu etyyli- tai metyyli- tai 3-asemassa metoksifenoksi- tai metyylifenoksiryhmällä substituoitu 2-hydroksipropyyliryhmä, ja niiden fysiologisesti sopivat happoadditiosuolat.

Erityisen hyvänä pidetään kuitenkin sellaisia yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa

A ja B tarkoittavat yhdessä kummankin välissä sijaitsevan hiiliatomin kanssa fenyyli-, metoksifenyyli-, dimetoksifenyyli- tai pyridiinirengasta,

D on n-propyleeni- tai 2-hydroksi-n-propyleeniryhmä,

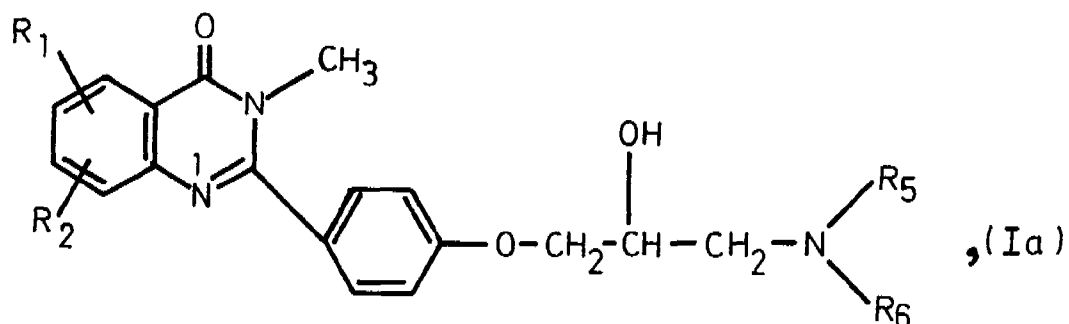
R_3 on vetyatomi tai metyyli- tai etyyli-ryhmä,

R_4 on vetyatomi tai metoksiryhmä,

R_5 on vetyatomi tai 1-3-hiiliatominen alkyyliryhmä ja

R_6 on 1-4-hiiliatominen alkyyliryhmä, 2-asemassa metoksifenyyli-, dimetoksifenyyli-, metyylifenoksi- tai metoksifenoksiryhmällä substituoitu etyyli- tai metyyli- tai 3-asemassa metoksifenoksi- tai metyylifenoksiryhmällä substituoitu

2-hydroksipropyyliryhmä, erityisesti yleiskaavan Ia mukaisia yhdisteitä

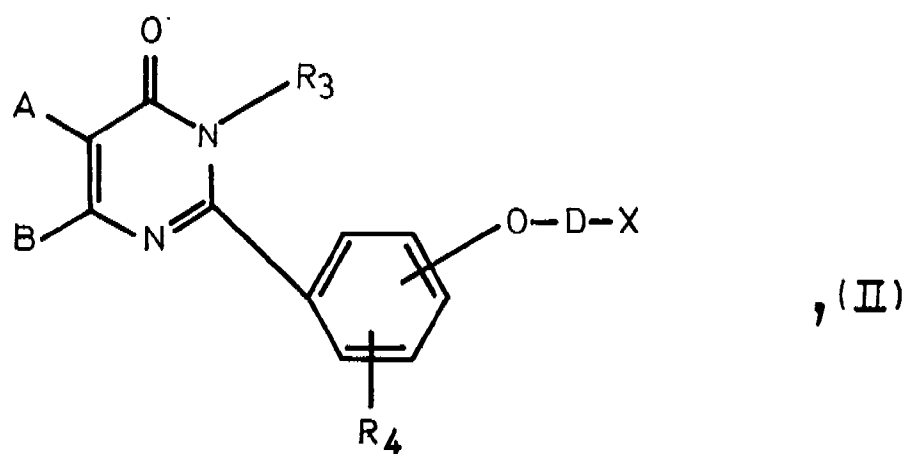


jossa

R_1 6- tai 8-asemassa on metoksiryhmä,
 R_2 on vetyatomi tai 7-asemassa metoksiryhmä ja
 R_5 ja R_6 tarkoittavat yhdessä kummankin välissä sijaitsevan
 typpi-atomin kanssa isopropyyliamino-, tert.butyyliamino-,
 N-metyyli-2-(3,4-dimetoksi-fenyyli)-etyyliamino-, 2-(2-
 metoksifenyyli)-etyyliamino-, 2-(2-metyylifenoksi)-etyyli-
 amino- tai 2-(4-metoksifenoksi)-etyyliaminoryhmää, ja
 niiden fysiologisesti sopivat happoadditiosuolat epäorgaa-
 nisten tai orgaanisten happojen kanssa.

Keksinnön mukaisesti saadaan uudet yhdisteet seuraavilla
 menetelmillä:

a) Yleiskaavan II mukainen propoksifenyyliyhdistös



jossa

R_3 , R_4 , A, B ja D tarkoittavat samaa kuin edellä,
 X on nukleofiilisesti vaihdettavissa oleva ryhmä, kuten
 halogeeniatomi tai
 X tarkoittaa yhdessä ryhmän D β -asemassa sijaitsevan
 vetyatomin kanssa happiatomia, saatetaan reagoimaan yleis-
 kaavan III mukaisen amiinin kanssa



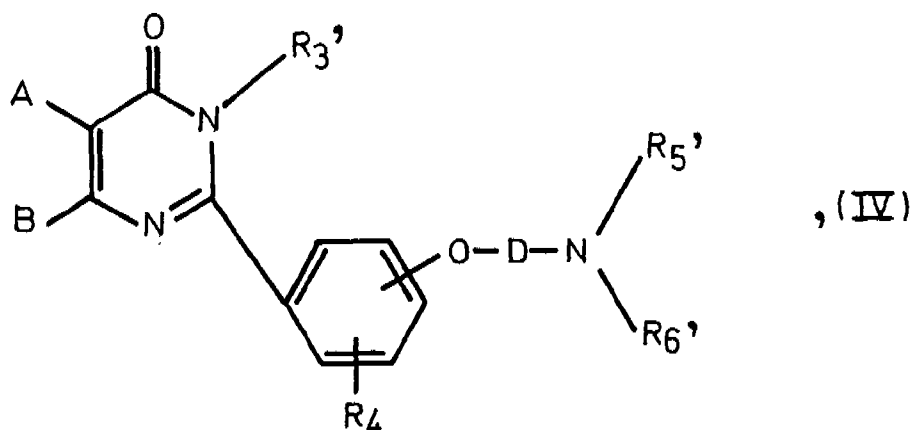
jossa

R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä.

Reaktio tapahtuu mahdollisesti liuottimessa, esimerkiksi
 etanolissa, isopropanolissa, tetrahydrofuraanissa, toluee-
 nissa, dimetyyliformamidissa tai dimetyylisulfoksidissa,
 mahdollisesti happoa sitovan aineen läsnäollessa, esimerkiksi
 alkoholaatin tai alkalikarbonaatin, kuten kalium-tert.buty-
 laatin tai kaliumkarbonaatin läsnäollessa, ja mahdollisesti
 paineastiassa lämpötiloissa välillä 50 ja 200°C, parhaiten
 kuitenkin lämpötiloissa välillä 70 ja 150°C. Reaktio
 suoritetaan kuitenkin erityisen edullisesti käyttämällä
 liuottimena yleiskaavan III mukaisen käytetyn amiinin

ylimäärää.

b) Alkyloidaan yleiskaavan IV mukainen yhdiste



jossa

R_4 , A, B ja D tarkoittavat samaa kuin edellä, vähintään yksi ryhmistä R_3' , R_5' tai R_6' tarkoittaa vetyatomia ja muut ryhmät R_3' , R_5' tai R_6' tarkoittavat samaa kuin ryhmät

R_3 , R_5 tai R_6 edellä, yleiskaavan V mukaisella yhdisteellä



jossa

Z on nukleofiilisesti vaihdettavissa oleva ryhmä, kuten halogeeniatomi tai sulfonyylioksiryhmä, esimerkiksi kloori-, bromi- tai jodiatomi, metyyli-sulfonyylioksi-, p-tolueeni-sulfonyylioksi- tai metoksisulfonyylioksiryhmä, tai Z merkitsee yhdessä ryhmän R_6 β -asemassa sijaitsevan vety-atomin kanssa happiatomia ja

Y tarkoittaa samaa kuin ryhmät R_3 , R_5 ja R_6 edellä lukuunottamatta vetyatomia, tai formaldehydi/muurahaishapolla.

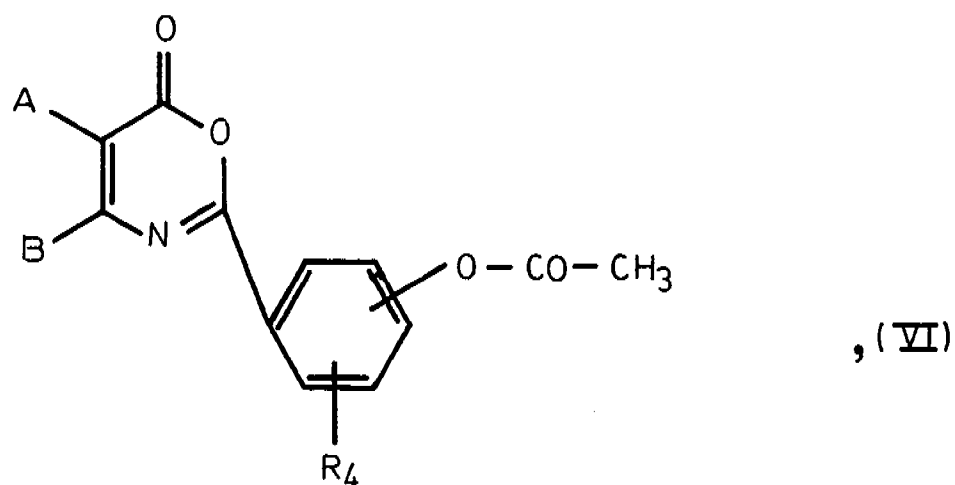
Alkylointi suoritetaan parhaiten liuottimessa, kuten asetonissa, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, dimetyyli-

formamidissa tai dimetyylisulfoksidissa vastaavalla alkyylihalogenidilla, esimerkiksi metyylijodidilla, etyylibromidilla, tert.butyylikloridilla, 2-(2-metoksifenyyli)-etyylibromidilla, 2-(2-metyylifenoksi)-etyylibromidilla tai 1-kloori-2-hydroksi-3-(4-metoksifenoksi)-propanilla, vastaavalla sulfonyylioksiyhdisteellä, esimerkiksi dimetyylisulfaattilla, dietyylisulfaattilla tai tert.butyyli-p-tolueenisulfaattilla tai vastaavalla epoksidilla, esimerkiksi 3-(4-metoksifenoksi)-propyleenioksidilla, mahdollisesti epäorgaanisen tai tertiäärisen orgaanisen emäksen läsnäollessa, esimerkiksi kaliumkarbonaatin, kalium-tert.butylaatin, trietyyliamiinin tai pyridiinin läsnäollessa, jolloin jälkimmäiset voivat toimia myös liuottimena, lämpötiloissa välillä 0 ja 180°C, parhaiten kuitenkin reaktioseoksen kiehumislämpötilassa.

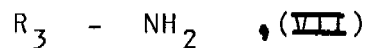
Metylointi voidaan kuitenkin suorittaa myös formaldehydi/muurahaishapolla korotetuissa lämpötiloissa, parhaiten kuitenkin reaktioseoksen kiehumislämpötilassa.

Keksinnön mukaisesti saadut uudet yhdisteet voidaan tämän jälkeen haluttaessa muuntaa happoadditiosuoloikseen, erityisesti fysiologisesti sopiviksi suoloikseen epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa. Happoina tulevat kysymykseen esimerkiksi suolahappo, bromivetyhappo, rikkihappo, fosforihappo, maitohappo, sitruunahappo, viinihappo, oksaalihappo tai maleiinihappo.

Lähtöaineina käytetyt yleiskaavojen II ja III mukaiset yhdisteet saadaan kirjallisuudesta tunnetuilla menetelmillä tai ne ovat tunnettuja kirjallisuudesta. Näin saadaan esimerkiksi yleiskaavan II mukainen yhdiste saattamalla (kts. esim. J. chem. Soc. 1972, 709; DE-OS 2 114 884 ja Syn. Comm. 10, 241-243 (1980)) vastaava yleiskaavan VI mukainen oksatsiini



reagoimaan vastaavan yleiskaavan VII mukaisen amiinin kanssa



minkä jälkeen lohkaistaan asetyyliryhmä ja alkyloidaan vastaavan yleiskaavan VIII mukaisen halogenidin kanssa



joissa

A, B, D, R_3 , R_4 ja X tarkoittavat samaa kuin edellä.

Lähtöaineena käytetty yleiskaavan IV mukainen yhdiste saadaan esimerkiksi saattamalla vastaava pyrimidin-4-oni reagoimaan vastaavan amiinin kanssa.

Kuten jo mainittiin, on uusilla yleiskaavan I mukaisilla yhdisteillä sekä niiden fysiologisesti sopivilla happo-additiosuoloilla epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, erityisesti verenpainetta alentava, antiarrytmien ja β -reseptoreita salpaava vaikutus.

Esimerkiksi seuraavien yhdisteiden biologiset ominaisuudet tutkittiin:

- A = 2-[4-(2-hydroksi-3-tert, butyyliamino-propoksi)-fenyyli-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni,
- B = 2-[4-[2-hydroksi-3-(2-(3,4-dimetoksifenyyli)-N-metyyli-etyyliamino)propoksi]-fenyyli]-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni-dihydrokloridi,
- C = 2-[4-[2-hydroksi-3-(2-(2-metoksifenyyli)-etyyliamino)-propoksi]-fenyyli]-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni-dihydrokloridi,
- D = 2-[4-(2-hydroksi-3-isopropyliamino-propoksi)-fenyyli]-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni,
- E = 2-[4-[2-hydroksi-3-(2-(2-metyylifenoksi)-etyyliamino)-propoksi]-fenyyli]-3-metyyli-6,7-dimetoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni,
- F = 2-[4-[3-(2-hydroksi-3-(3-metyylifenoksi)propyyliamino)-propoksi]-fenyyli]-3-metyyli-8-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni,
- G = 2-[4-(2-hydroksi-3-isopropyliamino-propoksi)-fenyyli]-3-metyyli-3,4-dihydro-pyrido[2,3-e]pyrimidin-4-oni-dihydrokloridi,
- H = 2-[4-(2-hydroksi-3-tert. butyyliamino-propoksi)-fenyyli]-3-metyyli-3,4-dihydro-pyrido[2,3-e]pyrimidin-4-oni-dihydrokloridi,

I = 2-[4-(2-hydroksi-3-isopropyyliamino-propoksi)-fenyyli]-3-metyyli-3,4-dihydro-pyrido[3,4-e]pyrimidin-4-oni-dihydrokloridi, ja

J = 2-[4-(2-hydroksi-3-tert.butyyliamino-propoksi)-fenyyli]-3-metyyli-3,4-dihydro-pyrido[3,4-e]pyrimidin-4-oni-dihydrokloridi

1. Vaikutus verenkiertoon:

Verenkiertokokeet suoritettiin kumpaakin sukupuolta olevilla sekarotuisilla koirilla, joiden paino oli 18 - 29 kg, kloraaloosi-uretaani-nembutaali-narkoosissa (54+270+10 mg/kg i.v.). Eläinten rintakehä avattiin kylkiluiden vasemmasta 4. välistä ja eläimiä hengitettiin huoneilmalla Harvard-respiraattorin avulla.

Valtimoverenpaine määritettiin arteria carotis-valtimosta Statham-painemuuntimen avulla ja sydämen lyöntitaajuus sähköisesti elektrokardiogrammin R-hampaan perusteella.

Paineen suurin nousunopeus (dp/bt max) vasemmassa kammiossa mitattiin Königsberg'in painemittarilla ja Grass'in paine-erovahvistimella.

Kaikki parametrit rekisteröitiin suoran piirturin avulla. Hyytymisen estämiseksi eläimille annettiin intravenöösisti 10 mg/kg polyetyleenisulfonihappo-natriumia liuotettuna 20-prosenttiseen polydioliin. Tutkittavat aineet applikoitiin intravenöösisti 3 - 4 koiraan.

Saadut arvot on esitetty seuraavassa taulukossa:

Aine	Annos mg/kg i.v.	Vaikutus kes- kim.valtimove- renpaineeseen [mm Hg]	Sydämen lyön- titiheyden aleneminen [l/min]	Supistus- kyvyn alenemaa dp/bt max %	Kesto min
A	0,5	-20 / - 8	-21	-33	➤ 55
B	1,0	-16 / -24	-28	-17	45
C	1,0	+ 1 / - 3	-22	-14	➤ 36
D	1,0	- 5 / - 2	-30	-27	➤ 40
E	1,0	-13 / -14	-11	-14	➤ 36
F	1,0	-11 / -18	-23	-23	➤ 63
G	1,0	-16 / -16	-18	-24	➤ 57
H	1,0	-13 / -13	-10	-22	➤ 48
I	1,0	-10 / - 8	- 7	-21	➤100
J	1,0	-11 / -11	- 9	-25	145

2. Vaikutus marsun eristetyn eteisen supitusvoimaan ja
lyöntitiheyteen:

Kokeet suoritettiin 4 - 5 eristetyllä, spotaanisti lyöväällä marsun eteisellä yhdistettä kohti 30-asteisessa tyrodiliuoksessa, jonka läpi kuplitettiin carbogeeniä. Jännitys reskisteröitiin venymäliuskojen avulla isomeerisesti Grass'in polygraafilla. Yhdisteitä lisättiin elinhalteeseen nousevina konsentraatioina kumulatiivisesti. Yksittäisten konsentraatioaskelten välillä oli kulloinkin 10 minuuttia. Huonon vesiliuokoisuuden vuoksi laimennuksen valmistuksessa lähdettiin aina 1-prosenttisista luoksista polydiolissa, jotka

liamennettiin edelleen tyrodiliuokseen. Tällöin saavutetut polydiolin loppukonsentraatiot 1:1000 elinhuuteessa ovat farmakologisesti tehottomia.

Saadut arvot on esitetty seuraavassa taulukossa:

Aine	Supistuskky, %				Lyöntitiheys, %			
	10^{-6}	$3 \cdot 10^{-6}$	10^{-5}	$3 \cdot 10^{-5}$	10^{-6}	$3 \cdot 10^{-6}$	10^{-5}	$3 \cdot 10^{-5}$
A	-4,3	-11,4	-20,8	-46,8	-5,5	- 6,2	-14,0	-32,7
B	-4,7	- 9,0	-27,5	-49,1	-3,6	-12,7	-28,4	-53,3
C	-7,5	-16,5	-34,6	-62,6	-3,5	-10,2	-23,6	-42,5
D	-3,3	- 8,7	-18,0	-35,4	-4,6	-10,6	-24,6	-42,4
E	-3,2	- 9,3	-16,1	-30,6	-3,1	- 6,6	-17,8	-28,5
F	-3,0	- 4,4	- 9,4	-27,3	-4,1	-10,5	-23,3	-38,6

3. Akuutin toksisuuden määrittäminen:

Tutkittavien aineiden akuutti toksisuus määritettiin suuntaa-antavasti hiirillä (tarkkailuaika: 14 päivää) intravenöösien antamisen jälkeen.

Aine	Akuutti toksisuus
A	> 35 mg/kg i.v. (5:stä eläimestä kuoli 0)
B	> 35 mg/kg i.v. (5:stä eläimestä kuoli 0)
C	> 35 mg/kg i.v. (5:stä eläimestä kuoli 0)
E	> 35 mg/kg i.v. (5:stä eläimestä kuoli 0)
F	> 35 mg/kg i.v. (5:stä eläimestä kuoli 0)

Farmakologisten ominaisuuksiensa perusteella sopivat keksinnön mukaisesti valmistetut uudet yhdisteet ja niiden fysiologisesti sopivat happoadditiosuolat siten erityisesti koronaarisairauksien ja korkean verenpaineen hoitoon.

Farmaseuttista käyttöä varten nämä voidaan työstää, mahdollisesti yhdistelmänä muiden tehoaineiden kanssa, tavanomaisiksi galeenisiksi valmistemuodoiksi, kuten tableteiksi, lääkerakeiksi, kapseleiksi, jauheiksi, suspensioiksi, ampulleiksi, tipoiksi tai lääkepuikoiksi. Yksittäisannos on tällöin aikuisilla intravenöösissä applikoinnissa 20 - 50 mg ja oraalisessa applikoinnissa 50 - 250 mg 2 - 3 kertaa päivässä.

Seuraavat esimerkit selventävät keksintöä lähemmin. Uusien yhdisteiden kemiallinen rakenne varmistettiin IR-, UV-, NMR-spektrien ja alkuaineanalyysin avulla.

Esimerkki A

2-(4-hydroksifenyyli)-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydrokinatsolin-4-oni

a) 2-(4-asetoksifenyyli)-6-metoksi-3,1-bentsoksatsin-4-oni

16,7 g (0,1 moolia) 3-metoksiantraliinihappoa liuotetaan 100 ml:aan pyridiiniä ja liuokseen lisätään jäähdyttäen ja sekoittaen 23,8 g (0,1 moolia + 20 %) 4-asetoksibentsoyylidikloridia. Reaktio on tapahtunut 2 tunnin kuluttua loppuun ja reaktioseos kaadetaan jääveteen. Tällöin saostunut sakka erotetaan imulla, kuivataan ja kiteytetään metanolista.

Sulamispiste: 164 - 166°C,

Saanto: 20,2 g (65 % teoreettisesta)

$C_{17}H_{13}NO_5$ (311,28)

Lask.: C 65,59 H 4,21 N 4,50

Saatu: 65,51 4,27 4,58

b) 2-(4-hydroksifenyyli)-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydrokinatsolin-4-oni

6,2 g (0,02 moolia) esimerkin a) mukaisesti saatua tuotetta ja 60 ml 40-prosenttista metyyliamiiniliuosta vedessä

kuumennetaan 120°C:ssa teräspommissa. Reaktio tapahtuu loppuun 3 tunnissa, minkä jälkeen reaktioliuos haihdutetaan tyhjiössä ja saatu raakatuote kiteytetään metanolista.

Sulamispiste: 146 - 147°C

Saanto: 4,8 g (85 % teoreettisesta)

$C_{16}H_{14}N_2O_3$ (282,30)

Lask.: C 68,08 H 5,00 N 9,92

Saatu: 67,95 5,05 9,86

Esimerkki B

2-(4-hydroksifenyyli)-3,5-dimetyyli-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni

a) -2-(4-asetoksifenyyli)-6-metyyli-3,1-bentsoksatsin-4-oni

10 g (0,066 moolia) 5-metyylianttraliinihappoa liuotetaan 65 ml:aan pyridiiniä ja liuokseen lisätään jäähdyttäen ja sekoittaen 15,7 g (0,066 moolia + 20 %) 4-asetoksibentsoyylidikloridia. Reaktio tapahtuu loppuun 2 tunnissa, minkä jälkeen reaktioseos kaadetaan jääveteen. Tällöin saostunut sakka erotetaan imulla, pestään hyvin vedellä ja kuivataan.

Sulamispiste: 182 - 184°C,

Saanto: 17,2 g (88 % teoreettisesta)

$C_{17}H_{13}NO_4$ (295,99)

Lask.: C 69,15 H 4,44 N 4,72

Saatu: 69,15 4,61 4,72

b) 2-(4-hydroksibentsoyyliamino)-5-metyyli-bentsohappo-monoetyyliamidi

10 g (0,034 moolia) esimerkin a) mukaisesti saatua tuotetta ja 100 ml 30-prosenttista metyyliamiiniliuosta vedessä kuumennetaan höyryhauteella. 30 minuutin kuluttua liuos haihdutetaan tyhjiössä ja tällöin saadut valkoiset kiteet kuivataan.

Sulamispiste: 250 - 252°C

Saanto: 9,3 g (97 % teoreettisesta)

$C_{16}H_{16}N_2O_3$ (284,32)

Lask.: C 67,59 H 5,67 N 9,85

Saatu: 67,39 5,88 9,81

c) 2-(4-hydroksifenyyli)-3,6-dimetyyli-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni

5 g (0,018 moolia) esimerkin b) mukaisesti saatua tuotetta, 40 ml etyleeniglykolia ja 0,5 ml N,N-dimetyyliaminoetanolia lämmitetään 180°C :ssa. Reaktio tapahtuu loppuun tunnin kuluessa. Reaktioliuos jäädytetään ja liuokseen lisätään jäävettä, jolloin lopputuote erottuu kiteinä.

Sulamispiste: $228 - 230^{\circ}\text{C}$

Saanto: 4,2 g (89 % teoreettisesta)

$C_{16}H_{14}N_2O_2$ (266,30)

Lask.: C 72,17 H 5,30 N 10,50

Saatu: 72,13 5,27 10,52

Esimerkki C

2-(4-hydroksifenyyli)-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-kintsolin-4-oni

a) 2-(4-asetoksifenyyli)-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni

-30°C :een jäädytetty liuos, joka sisältää 55,5 g (0,332 moolia) 3-metoksiantraniilihappoa 500 ml:ssa pyridiiniä, lisätään -30°C :ssa ja samalla sekoittaen 91 g:aan (0,425 moolia) 4-asetoksifenyyli-metyyli-imidikloridia. Reaktioseosta sekoitetaan tunti 0°C :ssa ja vielä tunti huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen tummanvioletiksi värjäytynyt reaktioseos kaadetaan noin 2,8 litraan jäävettä, jolloin haluttu tuote eroaa violetteina kiteinä. Sakka erotetaan imulla, pestään vedellä ja kuivataan tyhjökuivauskaapissa 80°C :ssa.

Sulamispiste: 164 - 170°C

Saanto: 80,4 g (74,6 % teoreettisesta)

$C_{18}H_{16}N_2O_4$ (324,33)

Lask.: C 66,65 H 4,97 N 8,64

Saatu: 66,29 4,76 8,53

b) 2-(4-hydroksifenyyli)-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni

80,3 g (0,247 moolia) 2-(4-asetoksifenyyli)-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-onia suspendoidaan 800 ml:aan väkevää vesipitoista ammoniakkia ja kuumennetaan höyryhauteella 1 1/2 tuntia, jolloin aluksi muodostuu kirkas liuos, josta noin 60 minuutin kuluttua alkaa erota valkoista sakkaa. 0°C:een jäädyttämisen jälkeen tuote erotetaan imulla, pestään vedellä ja kuivataan kiertoilma-kuivauskaapissa 80°C:ssa.

Sulamispiste: 263 - 268°C

Saanto: 65,7 g (94 % teoreettisesta)

$C_{16}H_{14}N_2O_3$ (282,29)

Lask.: C 68,07 H 5,00 N 9,92

Saatu: 68,25 5,16 9,69

Esimerkki D

2-(4-hydroksi-fenyyli)-3-metyyli-3,4-dihydro-pyrido/2,3-e/-pyrimidin-4-oni

a) -2-(4-asetoksi-fenyyli)-pyrido/5,6-b/-3,1-oksatsin-4-oni

27,6 g (0,2 moolia) 2-amino-nikotiinihappoa suspendoidaan 250 ml:aan pyridiiniä ja suspensioon lisätään jäädyttäen ja sekoittaen 50,0 g (0,25 moolia) 4-asetoksibentsoyylis-kloridia. Reaktio tapahtuu loppuun 2 tunnin kuluessa, minkä jälkeen seos kaadetaan noin 1,5 litraan jäävettä, jolloin haluttu tuote saostuu. Sakka erotetaan imulla, pestään hyvin vedellä ja kuivataan 60°C:ssa tyhjökuivaus-

kaapissa.

Sulamispiste: 193 - 196°C

Saanto: 43,5 g (77 % teoreettisesta)

$C_{15}H_{10}N_2O_4$ (282,25)

Lask.: C 63,82 H 3,57 N 9,92

Saatu: 63,71 3,51 9,87

b) 2-(4-hydroksi-bentsamido)-nikotiinihappo-metyyliamidi

30 g (0,106 moolia) esimerkin a) mukaisesti saatua tuotetta kuumennetaan höyryhauteella 300 ml:ssa 30-prosenttista metyyliamiiniliuosta vedessä. 10 minuutin kuluttua liuos haihdutetaan tyhjiössä ja kiteinen jäännös kiehautetaan noin 300 ml kanssa etanolia ja erotetaan imulla. Saatua sakka kuivataan 60°C:ssa tyhjökuivauskaapissa.

Sulamispiste: 219 - 220°C

Saanto: 19,8 g (73 % teoreettisesta)

$C_{14}H_{13}N_3O_3$ (271,26)

Lask.: C 61,98 H 4,83 N 15,49

Saatu: 61,87 4,69 15,52

c) 2-(4-hydroksi-fenyyli)-3-metyyli-3,4-dihydro-pyrido/2,3-e/-pyrimidin-4-oni

18,5 g (0,068 moolia) esimerkin b) mukaisesti saatua tuotetta, 200 ml etyleeniglykolia ja 4 ml N,N-dimetyyliaminoetanolia kuumennetaan 1 tunti 180°C:ssa. Tämän jälkeen reaktioliuos jäähdytetään ja kaadetaan 1,5 litraan jäävettä. Kiteytynyt lopputuote erotetaan imulla, pestään suurella määrällä vettä ja kuivataan 60°C:ssa tyhjökuivauskaapissa.

Sulamispiste: 156 - 158°C

Saanto: 9,4 g (54,6 % teoreettisesta)

$C_{14}H_{11}N_3O_2$ (253,25)

Lask.: C 66,39 H 4,38 N 16,59

Saatu: 66,43 4,46 16,62

Esimerkki E2-/4-(4-aminobutoksi)-fenyyli/-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-onia) 2-(4-asetoksifenyyli)-6-metoksi-3,1-bentsoksatsin-4-oni

16,7 g (0,1 moolia) 3-metoksiantraniilihappoa liuotetaan 100 ml:aan pyridiiniä ja liuokseen lisätään jäähdyttäen ja sekoittaen 23,8 g (0,1 moolia + 20 %) 4-asetoksibentsoylikloridia. Reaktio on tapahtunut loppuun 2 tunnin kuluttua, jolloin reaktioseos kaadetaan jääveteen. Tällöin saostunut sakka erotetaan imulla, kuivataan ja kiteytetään metanolista.

Sulamispiste: 164 - 166°C

Saanto: 20,2 g (65 % teoreettisesta)

$C_{17}H_{13}NO_5$ (311,28)

Lask.: C 65,59 H 4,21 N 4,50

Saatu: 65,51 4,27 4,58

b) 2-(4-hydroksifenyyli)-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni

6,2 g (0,02 moolia) esimerkin a) mukaisesti saatua tuotetta ja 60 ml 40-prosenttista metyyliamiiniliuosta vedessä kuumennetaan teräspommissa 120°C:ssa. Reaktio tapahtuu loppuun 3 tunnin kuluessa, minkä jälkeen reaktioliuos haihdutetaan tyhjiössä ja saatu raakatuote kiteytetään metanolista.

Sulamispiste: 146 - 147°C

Saanto: 4,8 g (85 % teoreettisesta)

$C_{16}H_{14}N_2O_3$ (282,30)

Lask.: C 68,08 H 5,00 N 9,92

Saatu: 67,95 5,05 9,86

c) 2-/4-(4-klooributoksi)-fenyyli/-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydrokinatsolin-4-oni

4 g (0,014 moolia) esimerkin b) mukaisesti saatua tuotetta liuotetaan 30 ml:aan dimetyylisulfoksidia ja liuokseen lisätään sekoittaen 1,75 g (0,014 moolia + 10 %) kalium-tert.butylaattia. Tämän jälkeen lisätään 4 ml 1-bromi-4-klooributaania ja sekoitetaan huoneen lämpötilassa, kunnes reaktio on kvantitatiivinen. Tämän jälkeen kaadetaan jääveteen, kiteinä saostuva lopputuote erotetaan imulla, pestään hyvin vedellä ja kuivataan.

Sulamispiste: 127 - 130°C,

Saanto: 4,9 g (94 % teoreettisesta)

$C_{20}H_{21}ClN_2O_3$ (372,85)

Lask.: C 64,43 H 5,68 N 7,51 Cl 9,51

Saatu: 64,28 5,61 7,53 9,59

d) 2-/4-(4-aminobutoksi)-fenyyli/-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydrokinatsolin-4-oni

4,5 g (0,012 moolia) esimerkin c) mukaisesti saatua tuotetta lisätään 2,2 g:aan (0,012 moolia - 10 %) 2,4-dimetoksibentsyyliamiinia ja annetaan reagoida 120°C:ssa. Reaktio tapahtuu loppuun 2 tunnissa, minkä jälkeen saatu tuote sekoitetaan 2N suolahapon kanssa huoneen lämpötilassa, tämän jälkeen säädetään alkaliseksi 2N natriumhydroksidilla ja uutetaan metyleenikloridilla. Yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan. Saatu raakatuote puhdistetaan piihappogeelipylväässä (raekoko: 0,2 - 0,5 mm; eluointiaine: metyleenikloridi:metanoli = 19:1), jolloin haihduttamisen jälkeen saadaan väritön öljy.

Saanto: 2,6 g (61 % teoreettisesta)

$C_{20}H_{23}N_3O_3$ (353,42)

Lask.: C 67,97 H 6,56 N 11,89

Saatu: 67,49 6,49 11,73

Esimerkki 1

2-/4-(2-hydroksi-3-tert.butyyliamino-propoksi)-fenyyli-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni

a) 2-/4-(1,2-epoksi-propoksi)-fenyyli/-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni

2,8 g (10 millimoolia) 2-(4-hydroksifenyyli)-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-onia liuotetaan 20 ml:aan dimetyylisulfoksidia ja liuokseen lisätään sekoittaen 1,25 g (10 millimoolia + 20 %) kalium-tert.butylaattia. Sen jälkeen lisätään 2,8 ml epibromihydriiniä ja sekoitetaan huoneen lämpötilassa, kunnes reaktio on kvantitatiivinen. Tämän jälkeen kaadetaan jääveteen ja saatu kiteinen lopputuote erotetaan imulla, pestään hyvin vedellä ja kuivataan. Sulamispiste: 194 - 196°C,

Saanto: 3,0 g (89 % teoreettisesta)

$C_{19}H_{18}N_2O_4$ (338,37)

Lask.: C 67,44 H 5,36 N 8,28

Saatu: 67,41 5,32 8,27

b) 2-/4-(2-hydroksi-3-tert.butyyliamino-propoksi)-fenyyli/-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni

1,7 g (5 millimoolia) esimerkin la) mukaisesti saatua epoksidia ja 17 ml tert.butyyliamiinia kuumennetaan teräspommissa 120°C:ssa. 3 tunnin pituisen reaktioajan jälkeen tislataan ylimääräinen amiini pois tyhjiössä ja saatu öljymäinen jäännös kiteytetään uudelleen asetoni/eetteristä. Sulamispiste: 154 - 156°C,

Saanto: 1,75 g (83 % teoreettisesta)

$C_{23}H_{29}N_3O_4$ (41,51)

Lask.: C 67,13 H 7,10 N 10,21

Saatu: 67,10 7,05 10,19

Esimerkki 2

2-/4-/2-hydroksi-3-(2-(3,4-dimetoksifenyyli)-N-metyyli-etyyliamino)-propoksi/-fenyyli/-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni

1,7 g (5 millimoolia) esimerkissä la saatua 2-/4-(1,2-

epoksi-propoksi)-fenyyli/-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-onia saatetaan reagoimaan 120°C:ssa 1,7 g:n kanssa 2-(3,4-dimetoksifenyyli)-N-metyyli-etyyliamiinia. Reaktion tapahduttua kvantitatiivisesti puhdistetaan näin saatu raakatuote pihappogeelipylväässä (raekoko: 0,2 - 0,5 mm, eluointiaine: metyleenikloridi/metanoli = 19:1). Haihduttamisen jälkeen saatu tuote liuotetaan asetoniin ja dihydrokloridi saostetaan eetteripitoisella suolahapolla.

Dihydrokloridin sulamispiste: 152 - 155°C,

Saanto: 1,7 g (55 % teoreettisesta)

$C_{30}H_{37}Cl_2N_3O_6$ (606,56)

Lask.: C 59,40 H 6,15 N 6,93 Cl 11,69

Saatu: 59,40 6,17 6,93 11,39

Esimerkki 3

2-/4-/3-(2-hydroksi-3-(4-metoksifenoksi)-propyyliamino)- propoksi/-
fenyyli/-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-
4-oni

a) 2-/4-(3-klooripropoksi)-fenyyli/-3-metyyli-6-metoksi-
3,4-dihydrokinatsolin-4-oni

2,8 g (10 millimoolia) (2-(4-hydroksifenyyli)-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-onia liuotetaan 20 ml:aan dimetyylisulfoksidia ja liuokseen lisätään sekoittaen 1,35 g (10 millimoolia + 20 %) kalium-tert.-butylaattia. Tämän jälkeen lisätään 2,8 ml 1-bromi-3-klooripropaania ja sekoitetaan huoneen lämpötilassa, kunnes reaktio on kvantitatiivinen. Tämän jälkeen kaadetaan jääveteen, uutetaan etikkahappoetyyliesterillä ja yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjiössä. Tällöin saatu väritön öljy jähmettyy kiteiseksi ja kiteytetään uudelleen asetoni/eetteristä.

Sulamispiste: 114 - 116°C,

Saanto: 3,1 g (86 % teoreettisesta)

$C_{19}H_{19}ClN_2O_3$ (358,82)

Lask.: C 63,60 H 5,34 N 7,81 Cl 9,88

Saatu: 63,47 5,28 7,88 9,74

b) 2-/4-/3-(2-hydroksi-3-(4-metoksifenoksi)propyyliamino)-propoksi/-fenyyli/-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni

1,8 g (5 millimoolia) esimerkin 3a) mukaisesti saatua propyylikloridia lisätään 1,8 g 2-hydroksi-3-(4-metoksifenoksi)-propyyliamiinia ja annetaan reagoida 140°C:ssa. Kvantitatiivisen reaktion jälkeen puhdistetaan näin saatu raakatuote piihappogeelipylväässä (raekoko: 0,2 - 0,5 mm, eluointiaine: metyleenikloridi/metanoli = 19:1). Haihduttamisen jälkeen saatu väritön öljy kiteytetään asetoni/eetteristä.

Sulamispiste: 134 - 136°C,

Saanto: 1,9 g (73 % teoreettisesta)

$C_{29}H_{33}N_3O_6$ (519,60)

Lask.: C 67,04 H 6,40 N 8,09

Saatu: 66,96 6,41 8,10

Vastaava saanto saadaan, kun reaktio suoritetaan 80°C:ssa etanolissa tai 110°C:ssa toluenissa.

Esimerkki 4

2-/4-(2-hydroksi-3-tert.butyyliamino-propoksi)-fenyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni

a) 2-/4-(1,2-epoksipropoksi)-fenyyli/-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni

4,5 g (16,7 millimoolia) 2-(4-hydroksifenyyli)-6-metoksi-3,4-dihydrokinatsolin-4-onia liuotetaan 50 ml:aan sulfolaania ja liuokseen lisätään sekoittaen 2,55 g (16,7 millimoolia + 10 %) kaliumkarbonaattia. Sen jälkeen, kun on muodostunut

kirkas liuos, lisätään 4,5 ml epibromihydriiniä ja sekoitetaan huoneen lämpötilassa, kunnes reaktio on kvantitatiivinen. Tämän jälkeen kaadetaan jääveteen ja kiteisenä saostunut lopputuote erotetaan imulla, pestään hyvin vedellä ja kuivataan.

Sulamispiste: 102 - 105°C

Saanto: 4,8 g (89 % teoreettisesta)

$C_{18}H_{16}N_2O_4$ (324,34)

Lask.: C 66,66 H 4,97 N 8,64

Saatu: 66,38 4,92 8,57

b) 2-/4-(2-hydroksi-3-tert.butyyliamino-propoksi)-fenyyli/-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni

2,3 g (8,5 millimoolia) esimerkin 4a) mukaisesti saatua epoksidia ja 23 ml tert.butyyliamiinia kuumennetaan teräspommissa 120°C:ssa. 3 tunnin pituisen reaktioajan jälkeen reaktio on tapahtunut loppuun, ylimääräinen amiini tislataan pois ja saatu puhdistamaton kidemassa kiteytetään uudelleen asetoni/eeteristä.

Sulamispiste: 189 - 191°C

Saanto: 2,2 g (64,7 % teoreettisesta).

$C_{22}H_{27}N_3O_4$ (397,46)

Lask.: C 66,48 H 6,85 N 10,57

Saatu: 66,16 6,88 10,38

Esimerkki 5

2-/4-(3-tert.butyyliamino-propoksi)-fenyyli/-8-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni

a) 2-/4-(3-klooripropoksi)-fenyyli/-8-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni

2,7 g (10 millimoolia) 2-(4-hydroksifenyyli)-6-metoksi-3,4-dihydrokinatsolin-4-onia liuotetaan 30 ml:aan sulfolaania ja liuokseen lisätään 1,5 g (10 millimoolia + 10 %) kalium-

karbonaattia. Kirkkaaseen liuokseen lisätään 2,7 ml 1-bromi-3-klooripropaania ja tämän jälkeen sekoitetaan huoneen lämpötilassa, kunnes reaktio on tapahtunut kvantitatiivisesti. Tämän jälkeen kaadetaan jääveteen, uutetaan etikka-happoetyyliesterillä, yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Tällöin saadaan väritön öljy, joka jäähdytettäessä kiteytyy.

Sulamispiste: 50 - 55°C,

Saanto: 3,0 g (88 % teoreettisesta)

$C_{18}H_{17}ClN_2O_3$ (344,80)

Lask.: C 62,70 H 4,97 N 8,12 Cl 10,28

Saatu: 62,45 4,84 8,07 10,09

b) 2-/4-(3-tert.butyyliamino-propoksi)-fenyyli/-8-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni

1,5 g (4,4 millimoolia) esimerkin 5a) mukaisesti saatua tuotetta ja 15 ml tert.butyyliamiinia annetaan reagoida keskenään teräspommissa 120°C:ssa. Reaktion tapahduttua loppuun tislataan ylimääräinen amiini pois tyhjiössä ja jäljelle jäänyt jäännös puhdistetaan piihappogeelipylväässä (raekoko: 0,2 - 0,5 mm, eluointiaine: metyleenikloridi/metanoli = 19:1). Haihduttamisen jälkeen saatu väritön öljy liuotetaan asetoniin ja dihydrokloridi saostetaan eetteripitoisella suolahapolla.

Dihydrokloridin sulamispiste: 133 - 135°C

Saanto: 1,7 g (85 % teoreettisesta)

$C_{22}H_{29}Cl_2N_3O_3$ (454,60)

Lask.: C 58,15 H 6,43 N 9,25 Cl 15,61

Saatu: 58,03 6,40 9,16 15,34

Esimerkki 6

2-/4-/2-hydroksi-3-(2-(2-metoksifenyyli)-etyyliamino)-propoksi/-fenyyli/-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni

Valmistetaan esimerkin 2 mukaisesti 2-/4-(1,2-epoksi-propoksi)-fenyyli/-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-onista ja 2-(2-metoksifenyyli)-etyyliamiinista.

Dihydrokloridin sulamispiste: 156 - 158°C,

Saanto: 41 % teoreettisesta

$C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_5$ (562,50)

Lask.: C 59,79 H 5,91 N 7,47 Cl 12,61

Saatu: 59,80 5,86 7,45 12,49

Esimerkki 7

2-/4-(2-hydroksi-3-dietyyliamino-propoksi)-fenyyli/-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-/4-(1,2-epoksi-propoksi)-fenyyli/-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-onista ja dietyyliamiinista.

Sulamispiste: 123 - 125°C (asetoni/eetteri),

Saanto: 52 % teoreettisesta.

$C_{23}H_{29}N_3O_4$ (411,51)

Lask.: C 67,14 H 7,10 N 10,21

Saatu: 67,09 7,06 10,18

Esimerkki 8

2-/4-(2-hydroksi-3-isopropyyliamino-propoksi)-fenyyli/-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-/4-(1,2-epoksi-propoksi)-fenyyli/-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-onista ja isopropyyliamiinista.

Sulamispiste: 130 - 132°C,

Saanto: 53 % teoreettisesta

$C_{22}H_{27}N_3O_4$ (397,48)

Lask.: C 66,47 H 6,84 N 10,57

Saatu: 66,39 6,86 10,60

Esimerkki 92-/4-(2-hydroksi-3-isopropyliamino-propoksi)-fenyyli/-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni

Valmistetaan esimerkin 4 mukaisesti 2-/4-(1,2-epoksi-propoksi)-fenyyli/-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-onista ja isopropyliamiinista.

Sulamispiste: 198 - 201°C

Saanto: 42 % teoreettisesta

$C_{21}H_{25}N_3O_4$ (383,45)

Lask.: C 65,78 H 6,57 N 10,96

Saatu: 65,59 6,42 10,73

Esimerkki 102-(4-/2-hydroksi-3-(2-(2-metoksifenyyli)-etyyliamino)-propoksi/-fenyyli/-3-metyyli-8-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni

Valmistetaan esimerkin 2 mukaisesti 2-/4-(1,2-epoksi-propoksi)-fenyyli/-3-metyyli-8-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-onista ja 2-(2-metoksifenyyli)-etyyliamiinista.

Dihydrokloridin sulamispiste: 120 - 125°C,

Saanto: 62 % teoreettisesta.

$C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_5$ (562,50)

Lask.: C 59,79 H 5,91 N 7,47 Cl 12,61

Saatu: 59,52 5,86 7,41 12,48

Esimerkki 112-/4-(2-hydroksi-3-dietyyliamino-propoksi)-fenyyli/-3-metyyli-8-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-/4-(1,2-epoksi-propoksi)-fenyyli/-3-metyyli-8-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-onista ja dietyyliamiinista.

Dihydrokloridin sulamispiste: 127 - 133°C,

Saanto: 71 % teoreettisesta

$C_{23}H_{31}ClN_3O_4$ (484,43)

Lask.: C 57,03 H 6,45 N 8,67 Cl 14,64

Saatu: 57,11 6,41 8,63 14,28

Esimerkki 12

2-/4-/2-hydroksi-3-(2-(2-metyylifenoksi)-etyyliamino)-
propoksi/-fenyyli/-3-metyyli-8-metoksi-3,4-dihydro-
kinatsolin-4-oni

Valmistetaan esimerkin 2 mukaisesti 2-/4-(1,2-epoksi-
propoksi)-fenyyli/-3-metyyli-8-metoksi-3,4-dihydro-
kinatsolin-4-onista ja 2-(2-metyylifenoksi)-etyyliamiinista.

Hydrokloridin sulamispiste: 120 - 125°C,

Saanto: 45 % teoreettisesta.

$C_{28}H_{32}ClN_3O_5$ (526,04)

Lask.: C 63,93 H 6,13 N 7,99 Cl 6,73

Saatu: 63,81 6,04 8,03 6,84

Esimerkki 13

2-/4-/3-(2-hydroksi-3-(3-metyylifenoksi)propyyli-
amino)-propoksi/-fenyyli/-3-metyyli-8-metoksi-3,4-dihydro-
kinatsolin-4-oni

Valmistetaan esimerkin 3 mukaisesti 2-/4-(3-kloori-
propoksi)-fenyyli/-3-metyyli-8-metoksi-3,4-dihydro-
kinatsolin-4-onista ja 2-hydroksi-3-(2-metyylifenoksi)-
propyyliamiinista.

Sulamispiste: 138 - 140°C,

Saanto: 63 % teoreettisesta

$C_{29}H_{33}N_3O_5$ (503,60)

Lask.: C 69,16 H 6,60 N 8,34

Saatu: 68,98 6,64 8,33

Esimerkki 14

2-/4-/2-hydroksi-3-(2-(2-metoksisfenyyli)-etyyliamino)-
propoksi/-fenyyli/-3-metyyli-6,7-dimetoksi-3,4-dihydro-kinat-
solin-4-oni

Valmistetaan esimerkin 2 mukaisesti 2-/4-(1,2-epoksi-
propoksi)-fenyyli/-3-metyyli-6,7-dimetoksi-3,4-dihydro-
kinatsolin-4-onista ja 2-(2-metoksisfenyyli)-etyyliamiinista.
Trihydrokloridin sulamispiste: 188 - 192°C,
Saanto: 29 % teoreettisesta.

$C_{29}H_{36}Cl_3N_3O_6$ (628,96)

Lask.: C 55,37 H 5,76 N 6,68 Cl 16,91

Saatu: 55,51 5,75 6,67 16,20

Esimerkki 15

2-/4-/2-hydroksi-3-(2-(2-metyylifenoksi)-etyyliamino)-
propoksi/-fenyyli/-3-metyyli-6,7-dimetoksi-3,4-dihydro-
kinatsolin-4-oni

Valmistetaan esimerkin 2 mukaisesti 2-/4-(1,2-epoksi-
propoksi)-fenyyli/-3-metyyli-6,7-dimetoksi-3,4-dihydro-
kinatsolin-4-onista ja 2-(2-metyylifenoksi)-etyyliamiinista.
Sulamispiste: 195 - 198°C,
Saanto: 13 % teoreettisesta.

$C_{29}H_{33}N_3O_6$ (519,57)

Lask.: C 67,03 H 6,40 N 8,09

Saatu: 67,23 6,53 8,13

Esimerkki 16

Esimerkki 16

2-/4-(3-tert.butyyliamino-propoksi)-fenyyli/-3-metyyli-6,7-
dimetoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni

Valmistetaan esimerkin 3 mukaisesti 2-/4-(3-klooripro-

poksi)-fenyyli/-3-metyyli-6,7-dimetoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-onista ja tert.butyyliamiinista.

Hydrokloridin sulamispiste: 283 - 286°C,

Saanto: 78 % teoreettisesta.

$C_{24}H_{32}ClN_3O_4$ (461,97)

Lask.: C 62,39 H 6,98 N 9,10 Cl 7,67

Saatu: 62,18 6,92 9,15 7,80

Esimerkki 17

2-/4-/3-(2-hydroksi-3-(3-metyylifenoksi)-propyyliamino)-propoksi/-fenyyli/-3-metyyli-6,7-dimetoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni

Valmistetaan esimerkin 3 mukaisesti 2-/4-(3-klooripropoksi)-fenyyli/-3-metyyli-6,7-dimetoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-onista ja 2-hydroksi-3-(2-metyylifenoksi)-propyyliamiinista.

Hydrokloridin sulamispiste: 222°C,

Saanto: 22 % teoreettisesta.

$C_{30}H_{36}ClN_3O_6$ (570,07)

Lask.: C 63,20 H 6,36 N 7,37 Cl 6,22

Saatu: 62,91 6,51 7,27 6,50

Esimerkki 18

2-/3-metoksi-4-(2-hydroksi-3-tert.butyyliaminopropoksi)-fenyyli/-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-/3-metoksi-4-(1,2-epoksi-propoksi)-fenyyli/-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-onista ja tert.butyyliamiinista.

Sulamispiste: 100 - 105°C (asetoni/eetteri)

Saanto: 73 % teoreettisesta

$C_{24}H_{31}N_3O_5$ (441,53)

Lask.: C 65,29 H 7,08 N 9,52

Saatu: 65,27 7,12 9,38

Esimerkki 19

2-/4-(2-hydroksi-3-tert.butyyliaminopropoksi)-fenyyli/-3-metyyli-6-nitro-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-/4-(1,2-epoksi-propoksi)-fenyyli/-3-metyyli-6-nitro-3,4-dihydro-kinatsolin-4-onista ja tert.-butyyliamiinista

Sulamispiste: 267 - 270°C (asetoni/eetteri),

Saanto: 31 % teoreettisesta

$C_{22}H_{26}N_4O_5$ (426,48)

Lask.: C 61,96 H 6,15 N 13,14

Saatu: 61,83 6,07 12,97

Esimerkki 20

2-/4-(2-hydroksi-3-tert.butyyliaminopropoksi)-fenyyli/-3,5-dimetyyli-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-/4-(1,2-epoksi-propoksi)-fenyyli/-3,6-dimetyyli-3,4-dihydro-kinatsolin-4-onista ja tert.butyyliamiinista.

Sulamispiste: 146 - 150°C (asetoni/eetteri),

Saanto: 88 % teoreettisesta

$C_{23}H_{29}N_3O_3$ (395,51)

Lask.: C 69,85 H 7,39 N 10,62

Saatu: 69,58 7,29 10,52

Esimerkki 21

2-/4-(2-hydroksi-3-isopropyyliaminopropoksi)-fenyyli/-3,6-dimetyyli-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-/4-(1,2-epoksi-propoksi)-fenyyli/-3,6-dimetyyli-3,4-dihydro-kinatsolin-4-onista ja isopropyliamiinista.

Sulamispiste: 147 - 153⁰C (asetoni/eetteri),

Saanto: 87 % teoreettisesta

C₂₂H₂₇N₃O₃ (381,48)

Lask.: C 69,27 H 7,14 N 11,02

Saatu: 69,21 7,23 11,07

Esimerkki 22

2-/4-(2-hydroksi-3-tert.butyyliaminopropoksi)-fenyyli/-3-metyyli-6-kloori-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-/4-(1,2-epoksi-propoksi)-fenyyli/-3-metyyli-6-kloori-3,4-dihydro-kinatsolin-4-onista ja tert.-butyyliamiinista.

Sulamispiste: 166 - 168⁰C (asetoni/eetteri)

C₂₂H₂₆ClN₃O₃ (415,92)

Lask.: C 63,53 H 6,30 N 10,10 Cl 8,52

Saatu: 64,18 5,79 10,67 8,40

Esimerkki 23

2-/4-(3-dietyyliamino-propoksi)-fenyyli/-3-metyyli-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni-hydrojodidi

0,9 g (0,0025 moolia) 2-/4-(3-dietyyliamino-propoksi)-fenyyli/-3,4-dihydro-kinatsolin-4-onia liuotetaan sekoittaen 60⁰C:ssa 10 ml:aan dimetyylisulfoksidia, jäädytetään huoneen lämpötilaan ja lisätään 0,34 g (0,003 moolia) kalium-tert.butylaattia. 15 minuutin kuluttua lisätään tipottain 0,9 ml metyylijodidia, sekoitetaan vielä 2 tuntia huoneen lämpötilassa ja reaktioseos kaadetaan 100 ml:aan asetonia. Sekoittamalla ja lisäämällä noin 20 ml eetteriä eroaa haluttu tuote valkoisina kiteinä, jotka erotetaan imulla, pestään eetterillä ja kuivataan

kiertoilma-kuivauskaapissa 50°C:ssa.

Sulamispiste: 218 - 222°C,

Saanto: 0,8 g (67 % teoreettisesta)

$C_{22}H_{27}N_3O_2 \times H_2O$ (493,38)

Lask.: C 53,55 H 5,71 N 8,51 H 25,72

Saatu: 53,58 6,00 8,21 25,50

Esimerkki 24

2-/4-(2-hydroksi-3-isopropyyliamino-propoksi)-fenyyli/-3-metyyli-3,4-dihydro-pyrido/2,3-e/pyrimidin-4-oni-dihydro-kloridi

a) 2-/4-(1,2-epoksi-propoksi)-fenyyli/-3-metyyli-3,4-dihydro-pyrido/2,3-e/pyrimidin-4-oni

9,4 g (0,037 moolia) 2-(4-hydroksi-fenyyli)-3-metyyli-3,4-dihydro-pyrido/2,3-e/pyrimidin-4-onia liuotetaan 100 ml:aan dimetyylisulfoksidia ja liuokseen lisätään sekoittaen 4,5 g (0,04 moolia) kalium-tert.-butylaattia. Sen jälkeen, kun on syntynyt kirkas liuos, lisätään 9,4 ml epibromihydriiniä ja sekoitetaan vielä yksi tunti huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen kaadetaan 600 ml:aan jäävettä ja kiteisenä saostuva tuote erotetaan imulla ja kuivataan tyhjökuivauskaapissa 40°C:ssa.

Sulamispiste: 92 - 95°C,

Saanto: 9,3 g (81 % teoreettisesta)

$C_{17}H_{15}N_3O_3$ (309,31)

Lask.: C 66,00 H 4,89 N 13,58

Saatu: 66,13 4,96 13,42

b) 2-/4-(2-hydroksi-3-isopropyyliamino-propoksi)-fenyyli-3-metyyli-3,4-dihydro-pyrido/2,3-e/pyrimidin-4-oni-dihydro-kloridi

2,9 g (0,009 moolia) esimerkin 24a mukaisesti saatua tuotetta ja 30 ml isopropyyliamiinia saatetaan reagoimaan

teräspommissa 120°C:ssa. Reaktion tapahduttua loppuun tislataan ylimääräinen amiini pois tyhjiössä ja jäljelle jäänyt jäännös puhdistetaan piihappogeelipylväässä (raekoko: 0,2 - 0,5 mm; eluointiaine: metyleenikloridi/metanoli = 19:1). Haihduttamisen jälkeen saatu väritön öljy liuotetaan 50 ml:aan asetonia ja dihydrokloridi saostetaan eetteripitoisella suolahapolla.

Dihydrokloridin sulamispiste: 142 - 145°C. Saanto: 2,0 g (50 % teoreettisesta)

$C_{20}H_{26}Cl_2N_4O_3$ (441,37)

Lask.: C 54,42 H 5,94 N 12,69 Cl 16,07

Saatu: 54,20 6,11 12,87 16,00

Esimerkki 25

2-/4-(2-hydroksi-3-tert.butyyliamino-propoksi)-fenyyli/-3-metyyli-3,4-dihydro-pyrido/2,3-e/pyrimidin-4-oni-dihydro-kloridi

Valmistetaan esimerkin 24 mukaisesti 2-/4-(1,2-epoksi-propoksi)-fenyyli/-3-metyyli-3,4-dihydro-pyrido/2,3-e/pyrimidin-4-onista ja tert.butyyliamiinista.

Dihydrokloridin sulamispiste: 168 - 171°C,

Saanto: 34 % teoreettisesta

$C_{21}H_{28}Cl_2N_4O_3$ (455,37)

Lask.: C 55,38 H 6,19 N 12,30 Cl 15,57

Saatu: 55,30 6,25 12,26 15,52

Esimerkki 26

2-/4-/2-hydroksi-3-(2-(4-metoksi-fenoksi)-etyyliamino)-propoksi/-fenyyli/-3-metyyli-3,4-dihydro-pyrido/2,3-e/pyrimidin-4-oni

Valmistetaan esimerkin 24 mukaisesti 2-/4-(1,2-epoksi-propoksi)-fenyyli/-3-metyyli-3,4-dihydro-pyrido/2,3-e/pyrimidin-4-onista ja 2-(4-metoksi-fenoksi)-etyyliamiinista.

Sulamispiste: 132 - 135°C,

Saanto: 17 % teoreettisesta

$C_{26}H_{28}N_4O_5$ (476,51)

Lask.: C 65,53 H 5,92 N 11,75

Saatu: 65,42 6,06 11,87

Esimerkki 27

2-/4-(2-hydroksi-3-isopropyliamino-propoksi)-fenyyli/-3-metyyli-3,4-dihydro-pyrido/3,4-e/pyrimidin-4-oni-dihydrokloridi

Valmistetaan esimerkin 24 mukaisesti 2-/4-(1,2-epoksi-propoksi)-fenyyli/-3-metyyli-3,4-dihydro-pyrido/3,4-e/pyrimidin-4-onista ja isopropyliamiinista.

Dihydrokloridin sulamispiste: 122 - 125°C,

Saanto: 68 % teoreettisesta

$C_{20}H_{26}ClN_4O_3$ (441,35)

Lask.: C 54,42 H 5,94 N 12,69 Cl 16,06

Saatu: 54,39 5,88 12,74 16,02

Esimerkki 28

2-/4-(2-hydroksi-3-tert.butyyliamino-propoksi)-fenyyli/-3-metyyli-3,4-dihydro-pyrido/3,4-e/pyrimidin-4-oni-dihydrokloridi

Valmistetaan esimerkin 24 mukaisesti 2-/4-(1,2-epoksi-propoksi)-fenyyli/-3-metyyli-3,4-dihydro-pyrido/3,4-e/pyrimidin-4-onista ja tert.butyyliamiinista.

Dihydrokloridin sulamispiste: 171 - 173°C,

Saanto: 66,6 % teoreettisesta

$C_{21}H_{28}Cl_2N_4O_3$ (455,37)

Lask.: C 55,38 H 6,19 N 12,30 Cl 15,57

Saatu: 55,24 6,24 12,43 15,70

Esimerkki 29

2-/4-/4-(2-hydroksi-3-(4-metoksifenoksi)propyyliamino)-
butoksi/-fenyyli/-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-
4-oni

2,5 g (0,007 moolia) 2-/4-(4-aminobutoksi)-fenyyli/-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-2-onia ja 1,5 g (0,007 moolia + 20 %) 1,2-epoksi-3-(4-metoksi)-fenoksi)propaania saatetaan reagoimaan 120°C:ssä. Reaktio tapahtuu loppuun 3 tunnin kuluessa, minkä jälkeen näin saatu raakatuote puhdistetaan pihappogeelipylvässä (raekoko: 0,2 - 0,5 mm; eluointiaine: metyleenikloridi/metanoli = 49:1). Haihduttamisen jälkeen saatu kellertävä öljy liuotetaan asetoniin ja hydrokloridi saostetaan eetteripitoisella suolahapolla.

Hydrokloridin sulamispiste: 105 - 107°C,

Saanto: 2,3 g (57 % teoreettisesta)

$C_{30}H_{36}ClN_3O_6$ (570,08)

Lask.: C 63,20 H 6,36 N 7,37 Cl 6,22

Saatu: 63,12 6,18 7,28 6,14

Esimerkki 30

2-/4-/3-(2-hydroksi-3-(4-metoksifenoksi)propyyliamino)-
propoksi/-fenyyli/-8-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni

a) 2-/4-(3-klooripropoksi)-fenyyli/-8-metoksi-3,4-dihydro-
kinatsolin-4-oni

2,7 g (10 millimoolia) 2-(4-hydroksifenyyli)-8-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-onia liuotetaan 30 ml:aan sulfolaania ja liuokseen lisätään 1,5 g (10 millimoolia + 10 %) kalium-karbonaattia. Kirkkaaseen liuokseen lisätään 2,7 ml 1-bromi-3-klooripropaania ja sen jälkeen sekoitetaan huoneen lämpötilassa, kunnes reaktio on kvantitatiivinen. Tämän jälkeen kaadetaan jääveteen, uutetaan etikkahappoetyyli-

terillä, yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan. Tällöin saadaan väritön öljy, joka kiteytyy jäähdytettäessä.

Sulamispiste: 50 - 55°C,

Saanto: 3,0 g (88 % teoreettisesta)

$C_{18}H_{17}ClN_2O_3$ (344,80)

Lask.: C 62,70 H 4,97 N 8,12 Cl 10,28

Saatu: 62,45 4,84 8,07 10,09

b) 2-/4-/3-(2-hydroksi-3-(4-metoksifenoksi)propyyliamino)-propoksi/-fenyyli/-8-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni

1,5 g (4,4 millimoolia) esimerkin 30a mukaisesti saatua ainetta ja 1,05 g (4,4 millimoolia + 10 %) 2-hydroksi-3-(4-metoksifenoksi)-propyyliamiinia saatetaan reagoimaan 120°C:ssa. Kvantitatiivisen reaktion jälkeen puhdistetaan näin saatu raakatuote piihappogeelipylväässä (raekoko: 0,2 - 0,5 mm; eluointiaine: metyleenikloridi/metanoli = 19:1). Haihduttamisen jälkeen saatu keltainen öljy liuotetaan asetoniin ja hydrokloridi saostetaan eetteripitoisella suolahapolla.

Dihydrokloridin sulamispiste: 190 - 193°C,

Saanto: 1,4 g (56 % teoreettisesta)

$C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_6$ (578,60)

Lask.: C 58,12 H 5,75 N 7,26 Cl 12,26.

Saatu: 58,34 5,71 7,34 11,98

Esimerkki 31

2-/4-(2-hydroksi-3-tert.butyyliamino-propoksi)-fenyyli/-3-isopropyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni

Valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti 2-/4-(1,2-epoksi-propoksi)fenyyli/-3-isopropyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-onista ja tert.butyyliamiinista.

Sulamispiste: 145 - 147°C,

Saanto: 78 % teoreettisesta

$C_{25}H_{33}N_3O_4$ (439,56)

Lask.: C 65,62 H 7,41 N 9,18

Saatu: 65,49 7,88 9,20

Esimerkki 32

2-/4-/2-hydroksi-3-(2-(3,4-dimetoksifenyyli)-N-propyyli-
etyyliamino)-propoksi/-fenyyli/-3-metyyli-6-metoksi-3,4-
dihydro-kinatsolin-4-oni

Valmistetaan esimerkin 2 mukaisesti 2-/4-(1,2-epoksi-
propoksi)-fenyyli/-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-
kinatsolin-4-onista ja 2-(3,4-dimetoksifenyyli)-N-propyyli-
etyyliamiinista.

Sulamisalue: 112 - 117°C,

Saanto: 40 % teoreettisesta

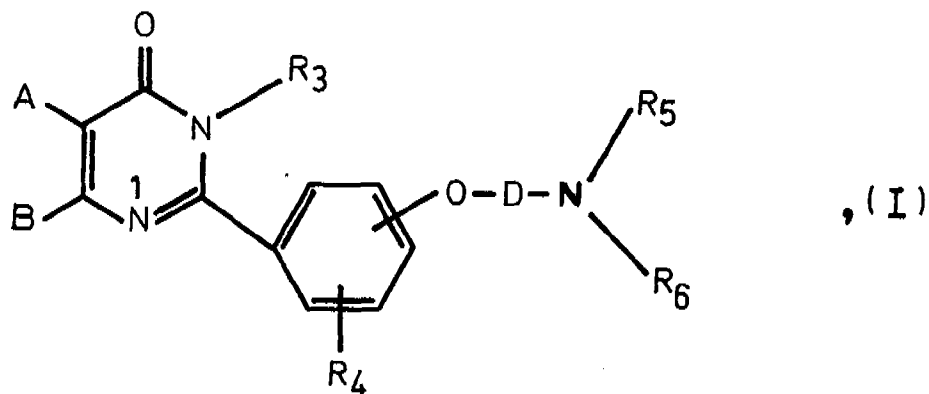
$C_{32}H_{41}Cl_2N_3O_6$ (634,61)

Saanto: C 60,56 H 6,51 N 6,62 Cl 11,17

Saatu: 58,59 6,79 6,70 11,15

Patenttivaatimukset

Tarvikkeiden testit arvokkaita
 1. Menetelmä valmistaa ~~uusia~~ yleiskaavan (I) mukaisia pyrimidinoneja



jossa

A ja B tarkoittavat yhdessä kummankin välissä sijaitsevan hiiliatomin kanssa pyridiinirengasta tai fenyylirengasta, joka voi olla substituoitu ryhmällä R_1 ja/tai R_2 , jolloin R_1 on halogeeniatomi, amino- tai nitroryhmä, alkyyli- tai α -alkoksyryhmä, jossa kulloinkin on 1 - 3 hiiliatomia, ja

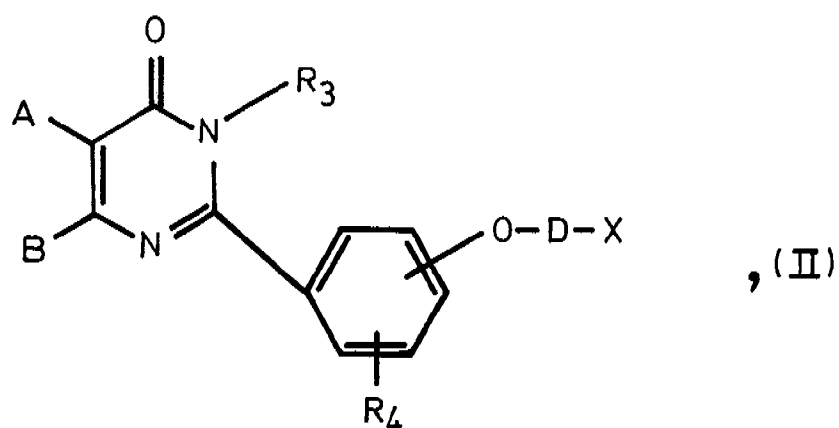
R_2 on 1-3-hiiliatominen alkoksyryhmä,

D on mahdollisesti hydroksiryhmällä substituoitu 3- tai 4-hiiliatominen alkyleeniryhmä,

R_3 ja R_5 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat vetyatomia tai 1-3-hiiliatomista alkyyli-ryhmää,

R_4 on vetyatomi tai 1-3-hiiliatominen alkoksyryhmä ja

R_6 on suoraketjuinen tai haarautunut 1-6-hiiliatominen alkyyli-ryhmä tai mahdollisesti hydroksiryhmällä substituoitu suoraketjuinen tyydytetty alkyleeniryhmä, jossa on 2 - 4 hiiliatomia ja joka on pääteasemassa substituoitu fenyyli- tai fenoksyryhmällä, jolloin fenyyliydin voi kulloinkin olla mono- tai disubstituoitu alkyyli- ja/tai alkoksyryhmällä, joissa on kulloinkin 1 - 3 hiiliatomia, ja niiden happoadditiosuoloja, t u n n e t t u siitä, että
 a) yleiskaavan II mukainen propoksifenyylijohdos



jossa

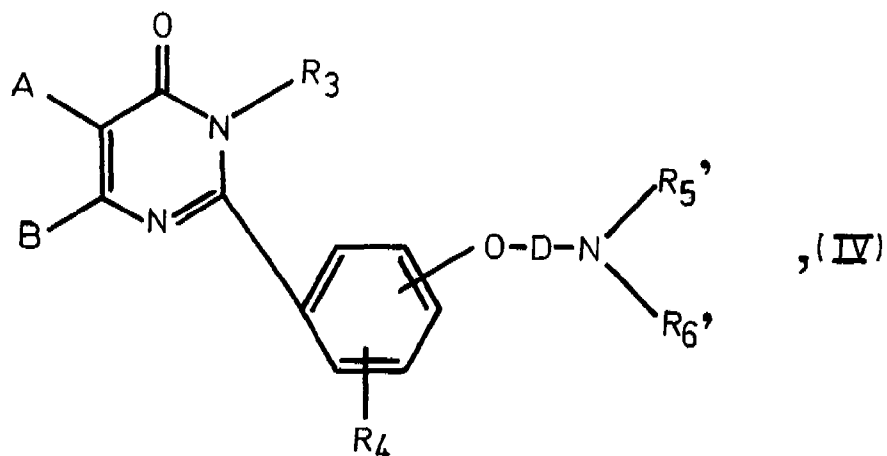
R_3 , R_4 , A, B ja D tarkoittavat samaa kuin edellä,
X on nukleofiilisesti vaihdettavissa oleva ryhmä, kuten
halogeeniatomi tai

X tarkoittaa yhdessä ryhmän D β -asemassa sijaitsevan
vetyatomin kanssa happiatomia, saatetaan reagoimaan yleis-
kaavan (III) mukaisen amiinin kanssa



jossa

R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä tai
b) alkyloidaan yleiskaavan IV mukainen yhdiste



jossa

R_4 , A, B ja D tarkoittavat samaa kuin edellä, vähintään yksi ryhmistä R_3' , R_5' tai R_6' tarkoittaa vetyatomia ja muut ryhmät R_3' , R_5' tai R_6' tarkoittavat samaa kuin ryhmät

R_3 , R_5 tai R_6 edellä, yleiskaavan V mukaisella yhdisteellä



jossa

Z on nukleofiilisesti vaihdettavissa oleva ryhmä tai Z tarkoittaa yhdessä ryhmän R_6 kanssa β -asemassa sijaitsevan vetyatomin kanssa happiatomia ja Y tarkoittaa samaa kuin ryhmät R_3 , R_5 ja R_6 edellä lukuunottamatta vetyatomia, tai formaldehydi/muurahaishapolla ja tämän jälkeen näin saatu yleiskaavan (I) mukainen yhdiste haluttaessa muunnetaan happoadditiosuolakseen, erityisesti fysiologisesti sopivaksi happoadditiosuolakseen epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa.

~~2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,~~

t u n n e t t u siitä, että yhdiste on 2-/4-(2-hydroksi-3-tert.butyyliamino-propoksi)-fenyyli/-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni ja sen happoadditiosuolat.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdiste on 2-/4-/2-hydroksi-3-(2-(3,4-dimetoksifenyyli)-N-metyyli-etyyliamino)propoksi/-fenyyli/-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni ja sen happoadditiosuolat.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdiste on 2-/4-/2-hydroksi-3-(2-(2-metoksifenyyli)-etyyliamino)propoksi/-fenyyli/-3-metyyli-6-metoksi-3,4-dihydro-kinatsolin-4-oni ja sen happoadditiosuolat.

5. Patenttivaatimuksen 1a mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan lämpötiloissa välillä 50 ja 200°C, parhaiten kuitenkin lämpötiloissa välillä 70 ja 150°C.

6. Patenttivaatimuksen 1a ja 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan happoa sitovan aineen läsnäollessa.

7. Patenttivaatimusten 1a, 5 ja 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan liuotuksessa.

8. Patenttivaatimuksen 1b mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan liuotuksessa.

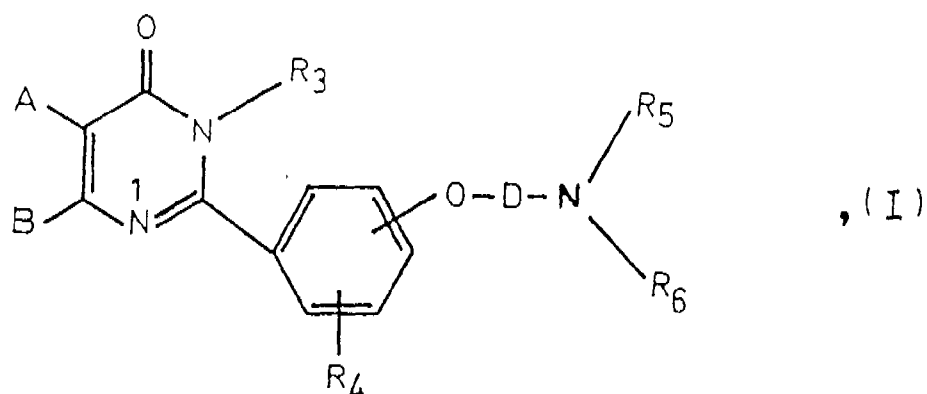
9. Patenttivaatimusten 1b ja 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan lämpötiloissa välillä 0 ja 180°C, parhaiten kuitenkin

~~reaktioseoksen kiehumislämpötilassa.~~

10. Patenttivaatimusten 1b, 8 ja 9 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan epäor-
~~gaanisen tai tertiäärisen orgaanisen emäksen läsnäollessa.~~

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya pyrimidoner enligt den allmänna formeln (I)



vari

A och B tillsammans med de två mellanliggande kolatomerna kan vara en pyridinring eller en fenylring, eventuellt substituerad med en grupp R_1 och/eller R_2 , varvid R_1 är en halogenatom, amino- eller nitrogrupp, alkyl- eller alkoxygrupp, i vart fall med 1 - 3 kolatomer,

och

R_2 är en alkoxygrupp med 1 - 3 kolatomer,

D är eventuellt en med en hydroxygrupp substituerad 3- eller 4- atoms alkylengrupp,

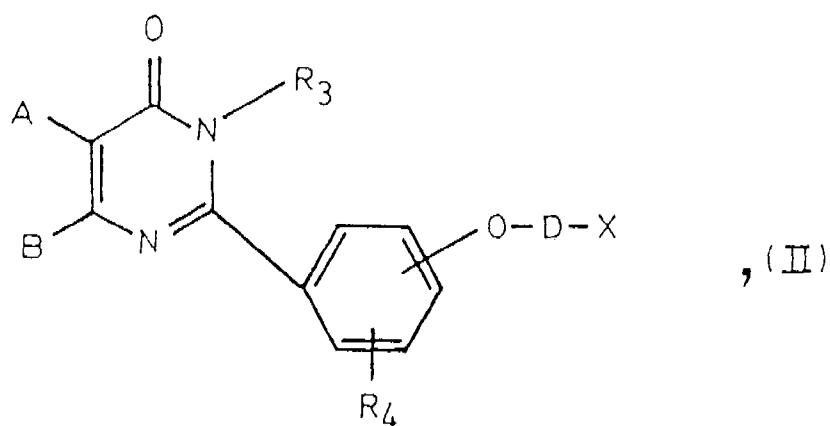
R_3 och R_5 , vilka kan vara likadana eller olika, avser en väteatom eller en 1 - 3-atoms alkylgrupp,

R_4 är en väteatom eller en 1 - 3-kolatoms alkoxygrupp och

R_6 är en 1-6-kolatoms alkylgrupp med rak kedja eller förgrenad eller eventuellt en med hydroxygrupp substituerad, mättad alkylengrupp med rak kedja, som har 2 - 4 kolatomer och som i ändställningen är substituerad med en fenyl- eller fenoxigrupp, varvid fenylkärnan i vart fall kan vara mono- eller disubstituerad med alkyl- och/eller alkoxygrupper, i vart fall med 1 - 3 kolatomer, samt deras syraadditionssalter,

k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) ett propoxyfenylderivat enligt den allmänna formeln II



vari

R_3 , R_4 , A, B, och D avser detsamma som ovan,
 X är en nukleofilt utbytbar grupp, såsom t.ex. en
 halogenatom eller

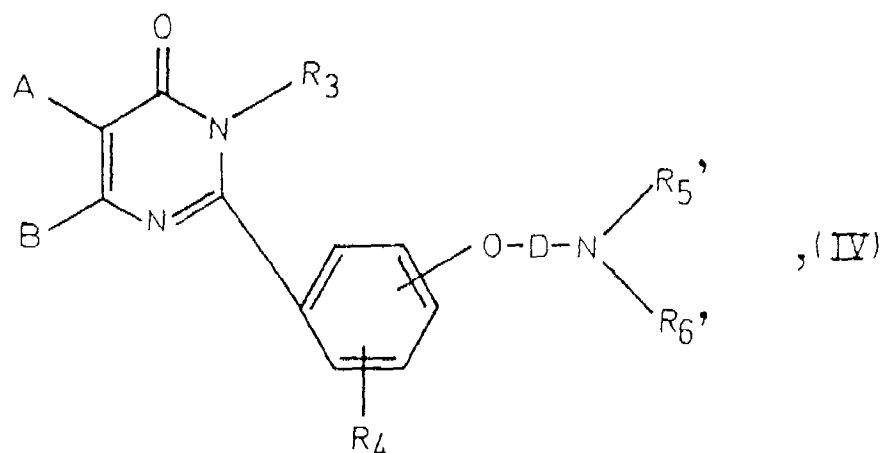
X tillsammans med en i gruppen D i β -ställning belägen
 väteatom avser en syreatom, bringas att reagera med en
 amin enligt den allmänna formeln (III)



vari

R_5 och R_6 avser detsamma som ovan eller

b) en förening enligt den allmänna formeln IV



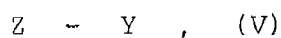
vari

R_4 , A, B och D avser detsamma som ovan,

åtminstone en av grupperna R_3' , R_5' , eller R_6' avser

en väteatom och de övriga grupperna R_3' , R_5' eller R_6' avser detsamma som grupperna

R_3 , R_5 eller R_6 ovan, alkyleras med en förening enligt den allmänna formeln



vari

Z är en nukleofilt utbytbar grupp eller

Z tillsammans med en i β -ställning i gruppen R_6 belägen väteatom avser en syreatom och

Y avser detsamma som grupperna R_3 , R_5 eller R_6 ovan förutom en väteatom, eller med formaldehyd/myrsyra och därefter överföres vid behov den sålunda erhållna föreningen enligt den allmänna formeln (I) till sitt syraadditionssalt, speciellt till sitt fysiologiskt lämpliga syraadditionssalt med oorganiska eller organiska syror.

~~2. Förfarande enligt patentkrav 1,~~

~~k ä n n e t e c k n a t därav, att föreningen är 2-/4-(2-hydroxy-3-tert.butylamino-propoxy)-fenyl/-3-metyl-6-metox-3,4-dihydro-kinazolin-4-on och dess syraadditionssalter.~~

3. Förfarande enligt patentkrav 1,

k ä n n e t e c k n a t därav, att föreningen är 2-/4-/2-hydroxy-3-(2-(3,4-dimetoxifenyl)-N-metyl-etylamin)propoxy/-fenyl/-3-metyl-6-metox-3,4-dihydro-kinazolin-4-on och dess syraadditionssalter.

4. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att föreningen är 2-/4-/2-hydroxy-3-(2-(2-metoxifenyl)-etylamin)propoxy/-fenyl/-3-metyl-6-metox-3,4-dihydro-kinazolin-4-on och dess syraadditionssalter.

5. Förfarande enligt patentkrav 1a), k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utföres vid temperaturer mellan 50 och 200°C, företrädesvis dock vid temperaturer mellan 70 och 150°C.

6. Förfarande enligt patentkrav 1a och 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utföres i närvaro av ett syrabindande medel.

7. Förfarande enligt patentkrav 1a, 5 och 6, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utföres i ett lösningsmedel.

8. Förfarande enligt patentkrav 1b, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utföres i ett lösningsmedel.

9. Förfarande enligt patentkrav 1b och 8, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utföres vid temperaturer mellan 0 och 180°C, företrädesvis dock vid reaktionsblandningens kokpunkt.

10. Förfarande enligt patentkrav 1b, 8 och 9, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utföres i närvaro av en oorganisk eller tertiär organisk bas.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI P 63 393 (C07 D 217/24)

CH

DE H 1939 109 (s. 1, 5 ja 6, 12 p 7/01), H 2 700 193 (s. 1, 16-19,
C07 D 235/26) ja H 3 016 828 (s. 1, 2, 19-21, C07 D 235/14)

DK

FR

GB

NO

SE

US P 3 265 697 (260-256, 4)

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

*Journal of Medicinal Chemistry, vol. 15, maaliskuu
1972, Crowther et al., s. 260-266 (erit. s. 264).*

24. 10. 1988

TVK

Allekirjoitus