



NORGE
[NO]

STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 139735

(51) Int. Cl.² C 07 D 471/04

(21) Patentsøknad nr. 741231

(22) Inngitt 04.04.74

(23) Løpedag 04.04.74

(41) Alment tilgjengelig fra 15.10.74

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 22.01.79

(30) Prioritet begjært 13.04.73, USA, nr. 351025

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive pyrimido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on-derivater.

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

(72) Oppfinner
THOMAS HENRY ALTHUIS, Groton,
LEONARD JOSEPH CZUBA, New London,
SAUL BERNARD KADIN, New London,
HANS-JURGEN ERNST HESS, Old Lyme,
alle: CT, USA.

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

(56) Anførte publikasjoner
Ingen.

Foreliggende oppfinnelse vedrører fremstilling av et kondensert heterocyklisk ringsystem hvor et kinolin-ringsystem er kondensert med et pyrimidin-2-karboksylsyre-4(3H)-on eller et derivat derav, som kan anvendes som anti-allergiske midler. Oppfinnelsen vedrører nærmere bestemt fremstilling av derivater av pyrimido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on-2-karboksylsyre og estere og farmasøytisk aksepterbare salter derav som er nyttige som inhibitorer for allergiske reaksjoner og spesielt allergisk bronkialastma.

Allergiske reaksjoner, symptomer som kommer av en antigen-antistoff-reaksjon, åpenbarer seg på en rekke måter og i forskjellige organer og vev. En av de mest invalidiserende og svekkende av de allergiske reaksjoner er astma, en funksjonell tilstand av bronki som er karakterisert ved periodiske og spasmodiske angrep av kort pust, pipende atmatisk lyd, hoste og oppspytning av slim.

Det har vært gjort mange forsøk på å finne frem til legemidler for å lette symptomene ved denne unormale fysiologiske tilstand. Så tidlig som i 1910 rapporterte Matthews, Brit. Med. J., 1, 441 (1910) bronkodilatorvirkninger av epinefrin. Siden dengang har Chen and Schmidt, J. Pharmacol. Exper. Therap., 24, 339 (1924) angitt anvendelsen av alkaloidet efedrin som en oral, effektiv bronkodilatator med det samme virkningsspektrum som epinefrin.

I 1940 anga Konzett, Arch. Exp. Path. Pharmacol. 197, 27 (1940) virkningene av den kraftig virkende aerosolbronkodilatator isoproterenol. Cullum et al., Brit. J. Pharmacol. Exp. 35, 141 (1969) meddelte farmakologien av solbutamol, en kraftig virkende bronkodilatator med forlenget virkning og som er virksom både via oral og aerosol-administrering. Mange bronkodilatatorpreparater inneholder teofyllin. Disse er vanligvis mindre virksomme enn de sympatomimetiske aminer, slik som isoproterenol og solbutamol og er uvirksomme ved aerosoladministrering.

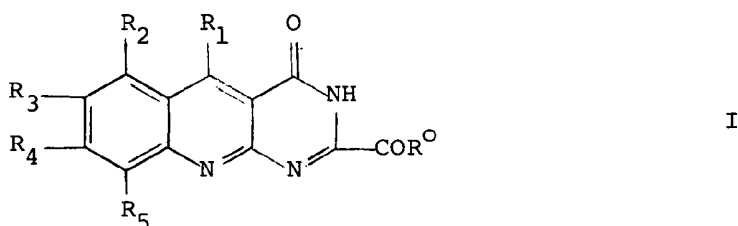
Cox og medarbeidere har nylig, Adv. in Drug Res., 5, 115 (1970) beskrevet farmakologien til dinatriumkromoglykat [1,3-bis-(2-karboksykromon-5-yloksy)-2-hydroksypropan, Intal], et middel som er nyttig for behandling av bronkialastma. Det er ikke en bronkodilatator, men formidler sine terapeutiske virkninger ved hjelp av en enestående virkningsmekanisme. Det mangler oral virkning og administreres, for optimale resultater, ved inhalering som et fast inhaleringsmiddel.

Det er beskrevet pyrimido[4,5-b]kinoliner (1,3-diaza-akridiner) (J. Chem. Soc., 727 (1927); J. Hetero. Chem. 7, 99 (1970); J. Am. Chem. Soc. 78, 5108 (1956) og J. Chem. Soc., 552 (1948). Ingen av disse inneholder imidlertid en karboksygruppe eller funksjonelt derivat derav, dvs. en ester, amid, syreklorid, med unntagelse av 2,4-dihydroksy-pyrimido[4,5-b]kinolin-5-karboksylsyre, dens metylester, amid og syreklorid; 1,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimido[4,5-b]kinolin-2,4-dion-5-karboksylysyremetylester, og 10-metyl-2,3,4,10-tetrahydro-pyrimido[4,5-b]kinolin-2,4-dion-5-karboksylsyre og dens metylester. Produktene ble undersøkt som potensielle riboflavin-antagonister. Taylor et al., J. Am. Chem. Soc. 78, 5108 (1956) omtaler 2-metylpyrimido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on. Ingen 2-karboksy-substituerte derivater er beskrevet i litteraturen.

Det kjente pyrimido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on gir når den undersøkes ved hjelp av den beskrevne passive kutane anafylaksi-testen (PCA) bare 33% beskyttelse hos rotter ved 3,0 mg/kg via den intravenøse administreringsvei. Det er sammenlignet med forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse av marginell verdi som et antiallergimiddel.

Skjønt de tidligere nevnte midler representerer viktige bidrag når det gjelder behandlingen av astma, har mange av disse den uønskede bivirkning at de er hjertestimulerende.

Det har nå vist seg at kondenserte pyrimidiner med formel:



og farmasøytisk godtagbare kationiske salter derav, har kraftige allergivirkninger i pattedyr, også mennesker, ved hjelp av en Intal-lignende mekanisme. I motsetning til Intal, er mange av disse forbindelser virksomme via intraperitoneal og oral administrering, såvel som ved inhalering og intravenøs administrering.

I formelen ovenfor er

R^O hydroksy eller alkoksy;

R_1 hydrogen, alkyl eller fenyl; og

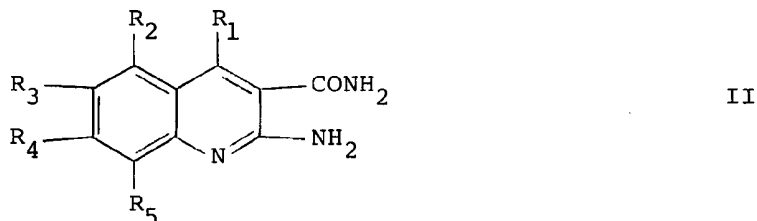
hver av R_2 , R_3 , R_4 og R_5 hydrogen, alkyl, alkoksy, halogen, benzyloksy, metyltio eller metylsulfinyl; eller

R_2 og R_3 eller R_3 og R_4 danner sammen metylendioksy eller etylen-dioksy.

Betegnelsene "alkyl" og "alkoksy" omfatter alkyl og alkoksygrupper med fra 1 til 4 karbonatomer, og betegnelsen "halogen" omfatter klor, brom, fluor og jod.

Forbindelsene med den angitte formel I er nye forbindelser.

Ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles de nye forbindelser med formel I ved at et 2-aminokinolin-3-karboksamid med formelen:



139738

4

hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og R_5 er som ovenfor angitt, omsettes med en forbindelse med formelen:



hvor R^O er som ovenfor angitt, og X er halogen eller R^O , og når R^O skal være hydroksy, hydrolyseres alkoksygruppen, og eventuelt omdannes den fremstillede forbindelse til et fysiologisk godtagbart salt derav.

Med betegnelsen "farmasøytisk godtagbare kationiske salter" menes slike salter som alkalimetallsalter, f.eks. natrium og kalium; jordalkalimetallsalter slik som kalsium og magnesium; aluminiumsalter, ammoniumsalter og salter med organiske baser f.eks. aminer slik som trietylamin, tri-n-butylamin, piperidin, trietanolamin, dietylamin-etylamin, N,N'-dibenzyletylendiamin og pyrrolidin.

De følgende forbindelser er av særlig betydning:

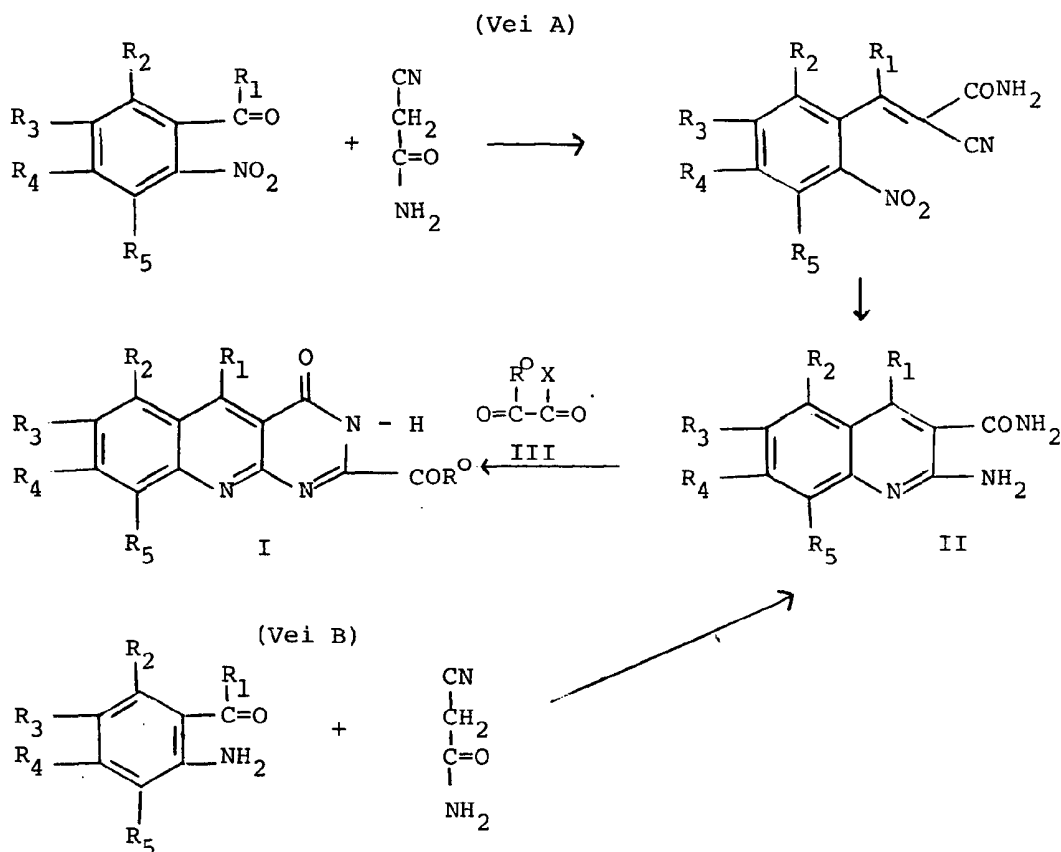
R^O	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
OH, alkoksy	H	H	H	H	H
OH, alkoksy	H	H	OCH_3	OCH_3	H
OH, alkoksy	H	H	OCH_3	OC_2H_5	H

Forbindelsene med formel I hvor COR^O er karbalkoksy, er også verdifulle mellomprodukter for fremstillingen av forbindelser hvor COR^O er karboksy.

Den antiallergiske egenskapen til forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse evalueres ved passiv kutan anafylaksitest (PCA) (Ovary, J. Immun. 81, 355, 1958). Ved PCA-testen injiseres normale dyr intradermalt (i.d.) med antilegemer som inneholder et serum som er oppnådd fra aktivt sensibiliserte dyr. Dyrene behandles intravenøst med antigen blandet med et farvestoff slik som Evans Blue. Den økte kapillære permeabilitet som forårsakes av antigen-antistoff-reaksjonen gjør at farvestoffet sprer seg ut fra injeksjonsstedet for antistoff. Forsøksdyrene blir derefter drept og intensiteten av reaksjonen blir bestemt ved å måle diameteren og intensiteten av blåfärvningen på innersiden

av huden til dyret.

Fremstilling av de nye forbindelser med formel I og fremstilling av utgangsmaterialene med formel II er illustrert i det følgende reaksjonsskjema:



Den foretrukne fremgangsmåte på basis av utbytte og kvalitet av sluttproduktet med formel I er illustrert som vei A. Alternative fremgangsmåter, f.eks. vei B kan også anvendes som omtalt nedenfor.

I hver av veiene A og B omfatter kondensasjonen karbocyklisk aldehyd eller keton med en aktiv metylen-nukleofil, nemlig cyanoeddiksyreamid.

Kondensasjonen utføres i nærvær av et reaksjonsinert løsningsmiddel, dvs. et løsningsmiddel som ikke forandrer seg som et resultat av reaksjonen selv om det kan delta i reaksjonen i form av en katalysator eller ved saltdannelse med et reaksjonsmiddel eller produkt.

Egnede løsningsmidler er alkanoler, slik som metanol, etanol, isopropanol, n-butanol og n-heksanol; klorerte løsningsmidler slik som

metylenklorid, etylenklorid, kloroform og karbontetraklorid; pyridin; aromatiske hydrokarboner slik som benzen, toluen, xylen, heksan og N,N'-dimetylformamid. Andre løsningsmidler finnes ved enkel eksperimentering. Metanol er et foretrukket løsningsmiddel, spesielt når det anvendes piperidin som katalysator, på grunn av gode utbytter, lett adskillelse og renhet av produktene. Et løsningsmiddelsystem av piperidin og pyridin er ofte et nyttig system.

Det anvendes ofte en katalysator for å lette kondensasjonen. Egnede katalysatorer er ammoniakk, primære, sekundære og tertiære aminer, slik som n-butylamin, dietylamin, trietylamin, pyridin, piperidin, pyrrolidin, alkalimetall-alkoksyder og fluorider, stannofluorid og basiske ionevekslerharpikser av amintypen, f.eks. Amberlite IR-45 (en svak basisk polystyren med polyamingrupper, Rohm & Haas Co.) og De-Acidite G (polystyrenharpiks med dietylaminogrupper; the Permutit Co., Ltd., London).

Mengden av anvendt katalysator er ikke kritisk, men kan variere over et stort område, dvs. fra ca. 0,1% til ca. 100 vekt% basert på karbocyklisk aldehyd. Det foretrukne område for katalysatoren er fra ca. 10% til ca. 30 vekt% av karbocyklisk aldehyd.

Reaksjonen utføres ved en temperatur fra ca. 0°C til ca. 50°C og vanligvis ved omtrent omgivelsestemperatur i 1/5 til 5 timer. Produktene adskilles vanligvis fra reaksjonsblandingene som faste stoffer og gjenvinnes ved filtrering. De som ikke skilles ut som faste stoffer gjenvinnes ved fordampning av løsningsmidlet eller ved å helle ned i et stort volum av ikke-løsningsmiddel for produktet.

Anvendelsen av o-nitrobenzaldehyd eller et R₁-(2-nitrofenyl)-keton som reaksjonsmiddel (Vei A) gir et α-cyano-β-(2-nitrofenyl)-akrylamid, som derefter må bli redusert og cyclisert for å oppnå det ønskede 2-aminokinolin-3-karboksamid. Reduksjonen (av nitrogruppen til aminogruppen) utføres ved hjelp av en rekke reaksjonsmidler. Ethvert reaksjonsmiddel som selektivt og fortrinnsvis reduserer nitrogruppen til en aminogruppe kan anvendes. Eksempler på slike reaksjonsmidler er metall-syre-kombinasjoner, slik som jern-eddiksyre, jern-saltsyre, tinn eller stannoklorid-

saltsyre, sink-saltsyre, sinkstøv-alkali og katalytisk hydrogenering ved å anvende katalysatorer slik som platina, palladium og Raney-nikkel.

Det reduserte produkt ser ut til å cyclisere umiddelbart, eller nesten umiddelbart, og man får 2-aminokinolin-3-karboksamidet.

Når man anvender et o-aminobenzaldehyd som reaksjonsmiddel (Vei B) cycliseres kondensasjonsproduktet med cyanoeddiksyre-derivatet hurtig til 2-aminokinolin-3-karboksamidet som angitt ovenfor for reaksjonsproduktet for vei A.

Dannelsen av den kondenserte pyrimidinring med dens 2-karboksamid kan utføres på flere måter. Disse fremgangsmåter kan sees på basis av strukturen av reaksjonsmidlet med formel III som bidrar med fragmentet med et karbonatom for å fullstendiggjøre pyrimidinringsystemet på det passende 2-aminokinolin-3-karboksamid:

Omsetningen av et 2-aminokinolin-3-karboksamid med formel II med:

- (a) et dialkyloksalat;
- (b) et monosyrehalogenid (klorid, bromid) av en halv-alkyl-oksalsyreester.

Omsetningen av 2-aminokinolin-3-karboksamidet med reaksjonsmidlet med formel III utføres i et reaksjonsinert løsningsmiddel og om ønsket, et som tillater fjernelse av biproduktet alkohol og vann ved destillasjon. Eksempler på løsningsmidler for denne cyclisering er aromatiske hydrokarboner slik som xylen, toluen, benzen, et overskudd av det valgte dialkyloksalatreaksjonsmiddel, tetralin og dekalin.

Egnede løsningsmidler finnes lett ved eksperimentering. Et foretrukket løsningsmiddel når forbindelsen med formel III er et dialkyloksalat, er et overskudd av dialkyloksalat, på grunn av evnen til å løseliggjøre reaksjonsmidlene og ved at man får en enkel fjernelse av biproduktet alkohol og vann. Skjønt reaksjonstemperaturen ikke er kritisk, utføres reaksjonen vanligvis ved forhøyet temperatur for å lette fjernelsen av alkohol og vann. Egnede temperaturer når det anvendes et dialkyloksalat som løsningsmiddel er fra ca. 150°C til ca. 185°C. Lavere temperaturer kan anvendes for de mer reaktive oksalsyrederivater (III) slik som etyloksalyklorid. En kondensasjons- eller oppvarmningsperiode til slutt er ofte gunstig for å oppnå maksimal cyclisering og utbytte av det ønskede pyrimido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on-2-karboksylsyrederivat. Tilsetningen av en liten mengde av en base, slik som natriumhydrid og alkalimetallalkoksyder, er ofte nyttig for å fremme cyclisering, spesielt ved fremstillingen av forbindelser med formel II.

Når forbindelsen med formel III er et monosyrehalogenid av en halv-alkyl-oksalsyreester, anvendes en syreakseptor, dvs. en organisk eller uorganisk base, slik som trietylamin, pyridin, natriummetoksyd, natriumhydroksyd for å nøytralisere biproduktsyren som dannes.

De 5-substituerte forbindelser med formel I fremstilles også fra det egnede 4-substituerte-2-aminokinolin-3-karboksamid, som er fremstilt ved omsetning av malononitril med det egnede R_1 - (2-aminofenyl)-keton, f.eks. 2-aminobenzofenon (R_1 =fenyl) og aminoacetofenon (R_1 =CH₃). Det fremstilte 2-amino-3-cyano-4-substituerte kinolin hydrolyseres til det tilsvarende 4-substituerte 2-aminokinolin-3-karboksamid ved oppvarming med 95% svovelsyre, etterfulgt av vandig opparbeidelse. Fremgangsmåten er beskrevet av Campaigne et al., J. Hetero. Chem. 8, 111-120 (1971).

Forbindelsene med formel I hvor noen av R_2 , R_3 , R_4 eller R_5 er metylsulfinyl fremstilles lett fra de tilsvarende metyltioforbindelsene ved oksydasjon med et egnet oksydasjonsmiddel slik som hydrogenperoksyd eller en persyre slik som m-klorperbenzoesyre etter kjente metoder.

Produktene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse og farmasøytisk godtagbare kationiske salter derav er nyttige for kontroll (profylaktisk og terapeutisk behandling) av allergiske symptomer og reaksjoner i pattedyr, og kan administreres enten som individuelle terapeutiske midler eller som blandinger av terapeutiske midler, f.eks. sammen med teofyllin eller sympatomimetiske aminer. De kan administreres alene, men administreres vanligvis sammen med en farmasøytisk bærer som er valgt på basis av den valgte administrasjonsvei og vanlig farmasøytisk praksis.

Forbindelsene kan administreres til astmatiske personer som

lider av bronkokonstriksjon ved hjelp av inhalatorer eller annet utstyr som gjør at de aktive forbindelser kommer i direkte kontakt med de innsnevrede områder av vevene.

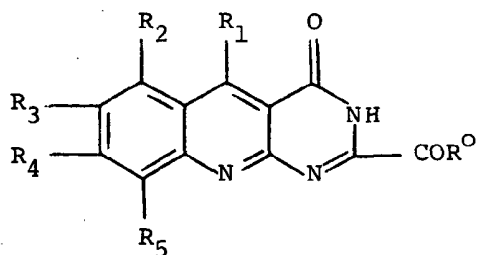
Når de administreres ved inhalering, kan preparatene bestå av (1) en løsning eller suspensjon av den virksomme bestanddel i et flytende medium av den typen som er nevnt ovenfor for administrering via en forstøver; (2) en suspensjon eller løsning av den virksomme bestanddel i et flytende drivmiddel slik som diklordinfluormetan eller klortrifluoretan for administrering fra en trykkbeholder eller (3) en blanding av den aktive bestanddel og et fast fortynningsmiddel (f.eks. laktose) for administrering fra et pulver-inhaleringsapparat. Egnede preparater for inhalering ved hjelp av en konvensjonell forstøver består av ca. 0,1 til ca. 1% virksom bestanddel, og de som anvendes i trykkbeholdere består av fra ca. 0,5 til ca. 2% virksom bestanddel. Preparater som anvendes som pulverinhaleringsmidler kan bestå av virksom bestanddel og fortynningsmiddel i forholdet fra ca. 1:0,5 til ca. 1:1,5.

Det er nødvendig at den virksomme bestanddel utgjør en del av blandingen slik at man får en passende doseform. Flere doseringsformer kan anvendes samtidig. Skjønt preparater som inneholder mindre enn 0,005 vekt% av virksom bestanddel kan anvendes i visse tilfeller, er det foretrukket å anvende preparater som ikke inneholder mindre enn 0,005% av virksom bestanddel, ellers blir bærer-mengden uhyre stor. Virkningen øker med konsentrasjonen av den aktive bestanddel. Preparatet kan inneholde 10, 50, 75, 95 eller en enda høyere vekt% av virksom bestanddel.

PCA-testen som anvendes for å evaluere forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse viser en utmerket korrelasjon mellom virkning for forbindelsene i testen og deres anvendelse for behandling av allergisk astma. Midlenes evne til å påvirke PCA-reaksjonene måles på Charles River Wistar hannrotter, 170-210 g. Reaginisk antisera fremstilles etter Mota, Immunology, 7, 681 (1964) ved å anvende hønseeggprotein og B. pertussis. Hyperimmune antisera mot hønseeggprotein fremstilles etter Orange, et al., J. Exptl. Med., 127, 767 (1968). 48 timer før antigenpåvirkningen injiseres reaginisk antisera intradermalt (i.d.) i den barberte huden av en normal rotteregg; 5 timer før påvirkningen injiseres på lignende måte hyperimmune antisera; 5 timer senere injiseres på et tredje sted 60 mcg histamindihydroklorid i.d. som en sjekk på antihistaminet og uspesifikke typer av blokasje; forbindelsene ifølge foreliggende

oppfinnelse eller saltvann administreres i.v. og umiddelbart følger 2,5 mg av farvestoffet Evan's blue og 5 mg eggprotein i salt-løsning. Ved oral administrering gis farvestoffet Evan's blue og eggprotein 5 minutter etter administreringen av legemidlet. 30 minutter senere drepes dyret ved å anvende kloroform og skinnet på ryggen fjernes og snus for observasjon. Hvert injeksjonssted gis poeng som tilsvarende diameteren av stedet i mm og en gradering på 0,1, 0,5, 1, 2, 3 og 4 som er proporsjonal med farveintensiteten. Poengene for hvert injeksjonssted summeres for hver gruppe av 8 dyr og sammenlignes med saltvannsbehandlede kontroller. Forskjellen uttrykt som % blokasje skyldes den anvendte forbindelse.

Representative forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse analyseres etter den ovenfor nevnte metode og de resulterende virkninger angis som % dyr som er beskyttet. Dinatriumkromoglykat, et kommersielt antiallergisk middel, er også tatt med for sammenligningens skyld.



Tabell I

Antiallergisk aktivitet av pyrimido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on-2-karboksytsyrederivater (formel I)

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	I. V. *		Oral *	
						mg/kg	%	mg/kg	%
COOC ₂ H ₅	H	H	H	H	H	10	100	100	80
						3	994	60	1003
						1	1006	30	723
						0,3	826	10	752
						0,1	456	3	692
COONa	H	H	H	H	H	0,03	30	1	122
						1	92	100	96
						0,3	68	30	57
								10	0
								30	50
COO(n-C ₄ H ₉)	H	H	H	H	H	1	90	30	50
						0,03	6		
COOC ₂ H ₅	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	1	1003	10	80 ¹⁷
						0,3	9012	3	22
						0,1	9014	1	7526
						0,03	7517	0,03	5120
						0,01	7014		30
COO(n-C ₄ H ₉)	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	0,003	36	30	81
						3	90		
						0,3	94		
						0,03	100		
						0,003	64		

* Indeksene angir at et tall er middelværdien av to eller flere målinger.

139735

12

Tabell I (forts.)

R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	I.V.*		Oral*	
						mg/kg	%	mg/kg	%
COONa	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	0,1 0,03 0,01	100 96 71	10	17 ²
COOC ₂ H ₅	H	H	OCH ₃	OC ₂ H ₅	H	3	97 ²	30	80 ⁴
						0,3	94 ²	10	73 ⁶
						0,1	94 ⁴	3	52 ⁷
						0,03	85 ⁴	1	44 ²
						0,01	37 ³	0,3	31
						0,003	66		
COOC ₂ H ₅	H	H	-O-CH ₂ -O-		H	1	70	30	0
COOC ₂ H ₅	H	H	-O-CH ₂ CH ₂ -O-		H	0,1	0		
						3	72		
COOC ₂ H ₅	H	H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	H	1	64		
						3	100 ²	10	81 ³
						0,1	90 ³	3	64 ⁶
						0,03	60 ³	1	40 ⁴
						0,01	43 ³	0,3	42
						0,003	21		

* Indeksene angir at et tall er middelverdien av to eller flere målinger.

Tabell I (forts.)

R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	I.V.*		Oral*	
						mg/kg	%	mg/kg	%
COOC ₂ H ₅	H	H	OC ₂ H ₅	OCH ₃	H	3	100 ²	10	92 ⁴
						0,1	99 ⁴	3	83 ⁷
						0,03	85 ⁴	1	76 ⁵
						0,01	72 ⁴	0,3	56
						0,003	50		
COOC ₂ H ₅	H	H	OC ₂ H ₅	O-(n-C ₄ H ₉)	H	3	90	10	67 ³
						1	95 ³	3	43 ²
						0,3	44 ³	1	32
						0,1	28		
						0,03	0		
COOC ₂ H ₅	H	H	OC ₂ H ₅	OC ₇ H ₇	H	3	71 ²	30	0
						0,3	30 ²	10	0
						0,1	3		
COOC ₂ H ₅	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	3	100	60	26
						0,3	39	10	0
COOC ₂ H ₅	H	H	OCH ₃	H	H	3	100	10	43
						0,3	87 ²	3	32
COOC ₂ H ₅	H	H	H	OCH ₃	H	0,1	68		
						3	90	10	43
						0,3	20		
COOC ₂ H ₅	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	0,03	0		
						3	100	30	23
						0,3	25		
COOC ₂ H ₅	H	H	OCH ₃	H	OCH ₃	0,03	0		
						3	97	30	41
						0,3	38		
						0,03	14		

* Indeksene angir at et tall er middelverdien av to eller flere målinger.

139735

14

Tabell I (forts.)

R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	I.V.*		Oral*						
						mg/kg	%	mg/kg	%					
COOC ₂ H ₅	H	H	SCH ₃	H	H	3	88	30	100					
						0,3	91	10	66					
						0,03	8	3	21					
								1	0					
COOC ₂ H ₅	H	H	SOCH ₃	H	H	3	100	30	12					
						0,3	58							
						0,03	0							
COOC ₂ H ₅	H	H	OCH ₃	OCH ₃		3	88	10	0					
						0,3	23							
						0,03	33							
COOC ₂ H ₅	H	H	H	F	H	0,1	2							
COOC ₂ H ₅	H	H	F	H	H	3	82	30	17					
						1	90							
COOC ₂ H ₅	H	H	Cl	H	H	0,03	0							
COOC ₂ H ₅	H	H	Cl	H	H	1	70							
						0,03	0							
COOC ₂ H ₅	H	Cl	H	H	H	1	96	30	57					
						0,03	11							
COOC ₂ H ₅	C ₆ H ₅	H	H	H	H	3	100	10	0					
						1	95	1	0					
						0,3	51							
						0,1	9							
Dinatriumkromoglycat						100	100	100	0					
						30	99							
						10	89							
						3	78							
						1	56							
						0,3	29							
						0,1	19							

* Indeksene angir at et tall er middelveiden av to eller flere målinger.

På bakgrunn av de angitte tall vil en effektiv daglig oral dose av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse til mennesker fra ca. 10 til ca. 1500 mg pr. dag, med et foretrukket område fra ca. 10 til ca. 600 mg pr. dag i enkle eller oppdelte doser, eller fra ca. 0,2 til ca. 12 mg/kg legemsvekt lindre bronko-konstriksjon hos mennesker. Disse verdier er bare gitt som eksempler og de kan selvfølgelig i individuelle tilfeller være høyere eller lavere.

Ved intravenøs administrering eller ved inhalering er den effektive daglige dose fra ca. 0,5 til ca. 400 mg pr. dag, fortrinnsvis fra ca. 0,25 til 200 mg pr. dag, eller fra ca. 0,005 til 4 mg/kg kroppsvekt i enkle eller oppdelte doser.

Etyl-7,8-dimetoksy-pyrimido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on-2-karboksylat er aktiv via oral, intravenøs, intraperitoneal og inhaleringsadministrering. Det er virksomt intraperitonealt ved 0,3-1 mg/kg, og oralt i området 0,3-30 mg/kg. Når man administrerer som aerosol tilsvarende responser observeres ved å anvende 0,3-30 mg/ml løsninger. Intravenøst er det virksomt ved et så lavt nivå som 0,003 mg/kg.

Det er observert at etyl-7,8-dimetoksy-pyrimido[4,5-b]-kinolin-4(3H)-on-2-karboksylat forårsaker en markert, men kortvarig hypotensjon og bradycardia i hunder. Virkningen synes å være arts-spesifikk. Det synes ikke å være giftig, siden intravenøse doser på 1000 mg/kg ikke forårsaker dødelighet hos mus.

Eksempel I

Etyl-pyrimido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on-2-karboksylat

A. 2-aminokinolin-3-karboksamid

Cyanoacetamid (19,4 g, 0,23 mol) tilsettes til en løsning av natriumetoksyd (6,65 g, 0,29 mol) i absolutt etanol (460 ml) som holdes ved 50°C. Blandingen omrøres og tilsettes o-aminobenzaldehyd (28,0 g, 0,23 mol) i absolutt etanol (100 ml). Etter 15 minutters omrøring ved 50°C avkjøles reaksjonsblandingen på et isbad, filtreres og tørkes, og man får 34,5 g (84% utbytte) av produktet, sm.p. 240-242°C.

B. Etyl-pyrimido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on-2-karboksylat

En blanding av 2-aminokinolin-3-karboksamid (25,0 g, 0,134 mol) og dietyloksalat (500 ml) oppvarmes under tilbakeløp i 4 timer under avdestillering av dannet etanol-vann. Reaksjonsblandingen avkjøles derefter til værelsestemperatur, det faste produktet filtreres fra, vaskes med dietyloksalat og lufttørkes, og man får 22,6 g brungrønt fast stoff, sm.p. 245-246°C. Det renses ved rekrySTALLISASJON, under avfarvning fra varm kloroform. Det oppnås et nesten hvitt fast stoff (16,2 g, 45% utbytte) som smelter ved 247-248°C.

Analyse: Beregnet for $C_{14}H_{11}N_3O_3$: C 62,51; H 4,24; N 15,67%

Funnet: C 62,44; H 4,24; N 15,67%.

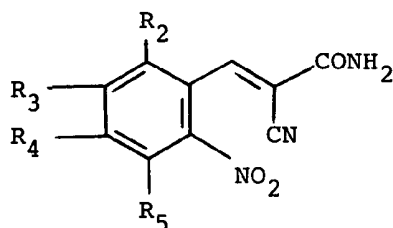
Eksempel IIEtyl-7,8-dimetoksy-pyrimido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on-2-karboksylatA. α -cyano- β -(2-nitro-4,5-dimetoksyfenyl)acylamid

Piperidin (2,1 g, 0,0237 mol) og 2-cyanoacetamid (22,0 g, 0,263 mol) tilsettes til en suspensjon av 6-nitro-veratraldehyd (50,0 g, 0,237 mol) i metanol (500 ml). Blandingen oppvarmes under tilbakeløp i 2 timer, avkjøles på et isbad og filtreres. Den sterkt gule filterkaken vaskes med kald isopropanol (300 ml) og tørkes derefter i luft. Utbytte = 60,1 g (93%), sm.p. 265-266°C.

Analyse: Beregnet for $C_{12}H_{11}N_5O_3$: C 51,99; H 4,00; N 15,16%

Funnet: C 51,96; H 4,20; N 15,23%.

Ved å gå frem som angitt ovenfor, men ved å anvende det egnede alkoksysubstituerte nitrobenzaldehyd oppnås de følgende forbindelser:



<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>	<u>sm.p. (°C)</u>	<u>% Utbytte</u>
H	OCH ₃	H	OCH ₃	231-2 (spaltning)	20 ^(a)
OCH ₃	H	H	OCH ₃	247-8 (spaltning)	82,5
H	H	OCH ₃	H	157-2 (spaltning)	42
H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	244,5 (spaltning)	73,5
H	OC ₂ H ₅	O-m-C ₄ H ₉	H		54
H	OC ₂ H ₅	OC ₇ H ₇	H	167-167,5 (spaltn.)	73
H	OC ₂ H ₅	OCH ₃	H	243-4 (spaltning)	62
H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	H	191-3 (spaltning)	79
H	-OCH ₂	-CH ₂ O	H	301,5 (spaltning)	98,2

(a) Kjørt under tilbakeløp i 18 timer.

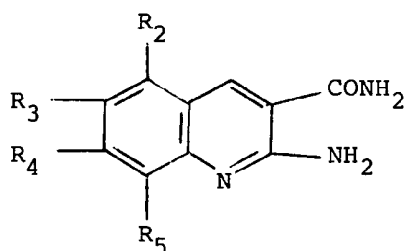
B. 6,7-dimetoksy-2-aminokinolin-3-karboksamid

Jernpulver (65,2 g, 1,22 mol) tilsettes i løpet av en halv time til en suspensjon av α -cyano- β -(2-nitro-4,5-dimetoksyfenyl)-akrylamid (75,0 g, 0,271 mol) i en 50% løsning av eddiksyre-N,N-dimetylformamid (750 ml) ved 75°C. Når tilsetningen av jernpulver er avsluttet oppvarmes blandingen til 90°C i 4 timer og filtreres derefter varmt. Filterkaken vaskes med varm eddiksyre (150 ml). Det mørkerøde filtratet tilsettes gradvis til 1N saltsyre (1500 ml) og den rosa utfelningen gjenvinnes ved filtrering og rekrystalliseres fra et overskudd (10%) av vandig natriumhydroksyd. Det faste stoffet filtreres, vaskes med kald isopropanol og tørkes, og man får sluttproduktet som gule krystaller. Utbytte = 57,1 g (83,5%), sm.p. 274-275°C.

Analyse: Berregnet for C₁₂H₁₅N₃O₃: C 58,30; H 5,29; N 16,99%

Funnet: C 58,06; H 5,29; N 17,25%.

Ved å gjenta fremgangsmåten B ovenfor, men ved å anvende det egnede α -cyano- β -(2-nitro-alkoksyfenyl)akrylamid fra fremgangsmåte A, får man de følgende produkter:



<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>	<u>sm.p. (°C)</u>	<u>% Utbytte</u>
H	OCH ₃	H	OCH ₃	284-286	52
OCH ₃	H	H	OCH ₃	263-4 (spaltn.)	78,5
H	H	OCH ₃	H	281-2 (spaltn.)	82
H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	240-1,5 (spaltn.)	83,2
H	OC ₂ H ₅	O-n-C ₄ H ₉	H	252	85
H	OC ₂ H ₅	OC ₇ H ₇	H	279-80 (spaltn.)	73
H	OC ₂ H ₅	OCH ₃	H	234-5 (spaltn.)	83,7
H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	H	243-4 (spaltn.)	90,8
H	-OCH ₂ CH ₂ O-		H	269,5 (spaltn.)	26,5

C. Etyl-7,8-dimetoksyprymido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on-2-karboksylat

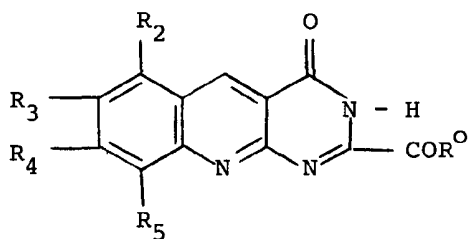
Til en rundkolbe som er utstyrt med rører, tilbakeføpskjøler og "Dean-Stark"-apparat og som inneholder en blanding av dietyl-oksalat (50 ml) og xylen (80 ml) under tilbakeføp tilsettes 6,7-dimetoksy-2-aminokinolin-3-karboksamid (3,0 g, 0,012 mol). Xylen, vann og etanol destillerer av og oppsamles i løpet av 4 timer. Når alt xylenet er fjernet, bringes reaksjonsblandingen til 185°C, avkjøles til ca. 100°C og helles derefter langsomt ned på kloroform (300 ml). Kloroformløsningen avkjøles og den brune utfelning som dannes fjernes ved filtrering. Filtratet avfarves med trekull, konsentreres og avkjøles, og man får en krystallinsk masse. Krystallene opptas i varm kloroform, løsningen behandles med trekull, filtreres og konsentreres, og man får lysegule krystaller; 0,59 g (15%), sm.p. 273-273°C (spaltning).

Analyse: Beregnet for C₁₆H₁₅N₃O₅: C 58,41; H 4,60; N 12,77%

Funnet: C 57,91; H 4,53; N 12,37%.

Dessuten kan en blanding av 6,7-dimetoksy-2-aminokinolin-3-karboksamid (0,5 g, 2 millimol), etylcyanoformat (0,43 g, 44 millimol) og benzen (30 ml) kjøres under tilbaketilbake i 3 dager. Blandingen avkjøles, filtreres og det faste materiale ekstraheres med kloroform. Konsentrering av kloroformekstraktet gir produktet som rekrystalliseres fra kloroform.

Ved å gå frem som angitt under C ovenfor og ved å anvende det egnede alkoksysubstituerte 2-aminokinolin-3-karboksamid fra B ovenfor og den egnede ester av oksalsyre, får man de følgende forbindelser:



R^O	R_2	R_3	R_4	R_5	sm.p. ($^{\circ}\text{C}$)	% Utbytte
O-n-C ₄ H ₉	H	OCH ₃	OCH ₃	H	263-4 (spaltn.)	14,5
OC ₂ H ₅	H	OCH ₃	H	OCH ₃	256-7 (spaltn.)	35
OC ₂ H ₅	OCH ₃	H	H	OCH ₃	254-5 (spaltn.)	24
OC ₂ H ₅	H	H	OCH ₃	H	263-4 (spaltn.)	9
OC ₂ H ₅	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	250 (spaltn.)	31,4
OC ₂ H ₅	H	OC ₂ H ₅	O-n-C ₄ H ₉	H	201-3 (spaltn.)	16
OC ₂ H ₅	H	OC ₂ H ₅	OC ₇ H ₇	H	241-2 (spaltn.)	41
OC ₂ H ₅	H	OC ₂ H ₅	OCH ₃	H	264-5 (spaltn.)	16
OC ₂ H ₅	H	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	H	243-4 (spaltn.)	19,1
OC ₂ H ₅	H	-OCH ₂ CH ₂ O-		H	252,5 (spaltn.)	11,2

D. 7,8-dimetoksyprymido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on-2-karboksylsyre

Etyl-7,8-dimetoksyprymido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on-2-karboksylat (250 mg, 7,4 mM) i 5% vandig natriumhydroksyd (37,5 ml) omrøres ved værelsestemperatur i 20 timer. Esteren oppløses i løpet av 10 minutter og derefter oppstår gradvis en lysfarvet utfelning. Reaksjonsblandingen surgjøres ved langsom tilsetning av 10% vandig saltsyre (13 ml). Den lysfarvede utfelningen oppløses og

det dannes en gul utfelning. Syreblandingen omrøres i 45 minutter og derefter filtreres. Filterkaken vaskes med vann og tørkes derefter i vakuum. Utbytte = 140 mg (63%) av et gult fast stoff, sm.p. 277-280°C (spaltning). Analysen viser en renhet på 86%. Resten er natriumklorid, pluss en liten mengde vann. Den utfelles ved rekrySTALLISASJON fra trifluoreddiksyre. Trifluoracetat-monohydratsaltet smelter ved 281-283°C (spaltning).

Analyse:

Beregnet for $C_{14}H_{11}O_5N_3 \cdot CF_3COOH \cdot H_2O$: C 44,34; H 3,25; N 9,69; F 13,15%

Funnet: C 43,95; H 3,17; N 9,99; F 13,75%.

Etyl-7-metoksy-8-etoksypyrimido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on-2-karboksylat fremstilles på lignende måte etter fremgangsmåtene A-C, og man starter med 3-metoksy-4-etoksy-6-nitrobenzaldehyd, sm.p. 264-265°C (spaltning).

Det og de gjenværende produkter i eksempel II-C hydrolyseres etter fremgangsmåte D, og man får de tilsvarende syrer.

Eksempel III

Etyl-7-fluorpyrimido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on-2-karboksylat

A. α -cyano- β -(2-nitro-5-fluorfenyl)akrylamid

En blanding av 3-fluor-6-nitrobenzaldehyd (10,0 g, 0,0592 mol), 2-cyanoacetamid (5,24 g, 0,0622 mol), piperidin (0,37 g, 4,36 millimol) og etanol (92 ml) oppvarmes til tilbakeløps-temperatur på dampbad i 2 timer. Den avkjøles derefter i isbad, hvorefter produktet utfelles og gjenvinnes ved filtrering, vaskes med kald etanol og tørkes. Utbytte = 9,1 g (65%) av råprodukt, sm.p. 162-166°C.

Produktet er av tilstrekkelig renhet og anvendes i det følgende trinn.

B. 6-fluor-2-aminokinolin-3-karboksamid

Jernpulver (8,52 g, 0,152 mol) tilsettes gradvis i løpet av 40 min. til en suspensjon av α -cyano- β -(2-nitro-5-fluorfenyl)-akrylamid (7,97 g, 0,034 mol) i eddiksyre (100 ml) ved 85°C. Når tilsetningen av jernpulver er avsluttet, oppvarmes blandingen til 95-100°C i 1,5 timer og filtreres varm gjennom diatomjord. Filtratet avkjøles i et isbad og filtreres derefter og man får et gulbrunt krystallinsk fast stoff. Det faste stoffet fordeles mellom etylacetat og vann, den organiske fase adskilles, tørkes over vannfri natriumsulfat og konsentreres og man får 6,34 g (90%) som gule krystaller, sm.p. 232-236°C.

C. Etyl-7-fluorpyrimido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on-2-karboksylat

En blanding av dietyloksalat (57,2 g, 0,392 mol) og 6-fluor-2-aminokinolin-3-karboksamid (5,34 g, 0,0261 mol) oppvarmes i 18 timer ved 160°C i nitrogenatmosfære og avkjøles derefter til værelsestemperatur. Det tilsettes heksan (300 ml), blandingen omrøres og filtreres, og man får det ønskede produkt. Det vaskes med heksan og tørkes. Utbytte = 4,9 g (71%), sm.p. 272°C (spaltn.).

Analyse:

Beregnet for $C_{19}H_{10}FN_3O_3$: C 58,54, H 3,51, N 14,63, F 6,61%

Funnet: C 58,29, H 3,47 N 14,69, F 6,70%.

Eksempel IV

Etyl-8-fluorpyrimido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on-2-karboksylat

A. α -cyano- β -(2-nitro-4-fluorfenyl)akrylamid

En blanding av 4-fluor-2-nitrobenzaldehyd (8,70 g, 51,5 millimol), 2-cyanoacetamid (4,7 g, 54,4 millimol), piperidin (0,032 g, 0,37 millimol) og etanol (80 ml) omrøres ved værelsestemperatur i 28 timer. Det faste materiale som dannes adskilles ved filtrering, vaskes med etanol (45 ml) og tørkes. Utbytte = 10 g (83,5%) akrylamid som lyse gulbrune krystaller, sm.p. 278-279°C.

B. 7-fluor-2-aminokinolin-3-karboksamid

Til en løsning av produktet fra fremstilling A ovenfor (10,0 g, 0,042 mol) i eddiksyre (192 ml) ved 110°C tilsettes gradvis jernpulver i løpet av 40 minutter (10,3 g, 0,192 mol). Blandingen omrøres i 1 time og konsentreres derefter under redusert trykk til en pasta. Pastaen fordeles mellom etylacetat (100 ml) og vann (100 ml), og fasene avskilles. Dette fordelingstrinnet gjentas ytterligere 3 ganger. De kombinerte etylacetatskikt tørkes (Na_2SO_4), filtreres og konsentreres til et lite volum. Det faste materiale filtreres fra og tørkes. Utbytte = 4,72 g (57,3%) av råprodukt, sm.p. 259-262°C. Det anvendes direkte i neste trinn.

C. Etyl-8-fluorpyrimido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on-2-karboksylat

Dietyloksalat (47,5 g, 0,326 mol) og 7-fluor-2-aminokinolin-3-karboksamid (3,7 g, 0,015 mol) blandes sammen og oppvarmes ved 160°C i 7 timer. Reaksjonsblandingen avkjøles til værelsestemperatur, tilsettes heksan (300 ml) og det brune faste materiale som faller ut filtreres fra og vaskes med heksan (60 ml). Det suspenderes derefter i varm kloroform (250 ml) og det uløselige materiale fjernes ved filtrering. Det varme filtratet avfarves med

trekull, filtreres og tørkes (Na_2SO_4). Det lyse brune faste materiale som felles ut ved avkjølingen filtreres fra og rekrystalliseres fra isopropylalkohol. Utbytte = 1,04 g (29,2%) av etylesteren, sm.p. 248-251°C.

Analyse:

Beregnet for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_3$: C 58,54, H 3,51, N 14,63, F 6,61%.

Funnet: C 58,52, H 3,61, N 14,76, F 6,56%.

Eksempel V

Etyl-7-klorpyrimido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on-2-karboksylat

A. α -cyano- β -(2-nitro-5-klorfenyl)akrylamid

En blanding av 5-klor-2-nitrobenzaldehyd (47,0 g, 0,25 mol) 2-cyanoacetamid (21,0 g, 0,25 mol), dietylamin (0,5 ml) og etanol (500 ml) oppvarmes under tilbakeløp i 1 time. Natriumetoksyd (10 mg) tilsettes til den klare blandingen og oppvarmes under fortsatt tilbakeløpskjøling i ytterligere 2,5 timer. Den avkjøles derefter og det krystallinske produkt som utfelles fjernes ved filtrering. Utbytte = 52,3 g (88%), sm.p. av råproduktet 183-185°C. Det anvendes uten rensning i trinn B.

B. 6-klor-2-aminokinolin-3-karboksamid

Efter fremgangsmåten i eksempel IV-B, behandles α -cyano- β -(2-nitro-5-klorfenyl)akrylamid (51,0 g, 0,2 mol) med jernpulver (56 g, 1,0 mol), og man får 19 g (43%) karboksamidderivat, sm.p. 250-251°C ved rekrystallisasjon fra etanol.

C. Etyl-7-klorpyrimido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on-2-karboksylat

En blanding av 6-klor-2-aminokinolin-3-karboksamid (2,2 g, 0,01 mol), natriumhydrid (0,52 g, 0,012 mol som 56% dispersjon i olje) og N,N-dimetylformamid (20 ml) tilsettes til en løsning av dietyloksalat (5 ml) og N,N-dimetylformamid (5 ml). Reaksjonsblandingens omrøres i 15 minutter, en annen del av natriumhydrid (0,52 g, 0,012 mol) tilsettes og omrøres fortsatt i ytterligere 15 minutter. Eddiksyre (25,0 ml) tilsettes forsiktig til blandingen, etterfulgt av vann (50 ml). Den gulbrune utfelningen fjernes ved filtrering og tørkes (2,0 g urensset ester). Den renses ved kromatografi på silikagel ved å anvende kloroform:2B etanol (99:1) som elueringsmiddel. Produktet, som oppnås ved konsentrering av eluatet, rekrystalliseres fra eddiksyre. Utbytte = 1,3 g (37,3%), sm.p. 260,5°C (spaltning). Massespektra ga m/e = 303.

Eksempel VIEtyl-7,8-metylendioksypprimido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on-2-karboksylatA. 6,7-metylendioksy-2-aminokinolin-3-karboksamid

Natriummetoksyd (1,90 g, 0,03 mol) i metanol (50 ml) tilsettes 4,5-metylendioksy-2-aminobenzaldehyd (5,0 g, 0,03 mol) og 2-cyanoacetamid (2,50 g, 0,03 mol). Blandingen oppvarmes under tilbakeløp i 15 minutter og avkjøles derefter i et isbad. Det sterkt gule faste materiale filtreres fra og rekrystalliseres fra eddiksyre, og man får 6,18 g (89,3%) av ønsket produkt, sm.p. 308°C (spaltning). (m/e = 231).

B. Cyklisering av 6,7-metylendioksy-2-aminokinolin-3-karboksamid

En blanding av 6,7-metylendioksy-2-aminokinolin-3-karboksamid (1,50 g, 6,5 millimol), natriummetoksyd (0,05 g, 1,25 millimol) og dietyloksalat (150 ml) oppvarmes til 150°C i 3,5 timer. Blandingen avkjøles derefter til værelsestemperatur for å utfelle produktet, som oppnås ved filtrering (1,0 g). Det renses ved kromatografi på silikagel ved å anvende kloroform: metanol (99:1) som elueringsmiddel. Produktet gjenvinnes ved fordampning av eluatet og rekrystallisasjon av resten fra etanol. Utbytte = 0,414 g (20,4%) av cyclisert produkt, sm.p. 267°C (spaltn.). Analyse: Beregnet for $C_{15}H_{11}N_3O_5$: C 57,51, H 3,54, N 13,41%
Funnet: C 57,19, H 3,67, N 13,33%.

Eksempel VIIn-butylpyrimido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on-2-karboksylat

Etylpyrimido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on-2-karboksylat (3,0 g, 1,12 millimol) tilsettes til n-butanol (350 ml) som inneholder 10 dråper saltsyre. Blandingen kjøres under tilbakeløp i 36 timer, derefter avkjøles og filtreres. Det faste materiale oppløses i varm kloroform, uløselig materiale fjernes ved filtrering og filtratet konsentreres, og man får 1,19 g n-butylester (36% utbytte), sm.p. 218-219,5°C.

Analyse: Beregnet for $C_{16}H_{15}N_3O_3$: C 64,71; H 5,09%
Funnet: C 64,12; H 5,20%.

Eksempel VIIIEtyl-6-klorpyrimido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on-2-karboksylatA. 5-klor-2-aminokinolin-3-karboksamid

Ved å følge fremgangsmåten i eksempel I-A får man ved å gå ut fra 2-amino-6-klorbenzaldehyd (5,4 g, 0,035 mol), 2-cyanoacetamid (2,94 g, 0,035 mol) og natriumetoksyd (3,0 g, 0,044 mol) i etanol (50 ml), karboksamidet i 77% utbytte (5,92 g), sm.p. 270-273°C (spaltning).

B. Etyl-6-klorpyrimido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on-2-karboksylat

Dietyloksalat (350 ml) og 5-klor-2-aminokinolin-3-karboksamid (5,9 g, 0,0267 mol) oppvarmes sammen ved 170°C i 4 timer. Biproduktene vann og etanol destillerer fra reaksjonsblandingen. Den mørke reaksjonsblandingen avkjøles, behandles med heksan (300 ml) og filtreres. Det brune faste materiale oppløses i metylenklorid:etanol (1:1), avfarves med trekull og konsentreres, og man får et gulbrunt fast materiale. Det faste materiale rekrySTALLISERES fra metylenklorid-heksan. Det renses ytterligere ved kromatografi på silikagel ved å anvende metylenklorid:etanol (9:1) som elueringsmiddel. Produktet, som oppnås ved fordampning av eluatet, rekrySTALLISERES fra metylenklorid-etanol. Utbytte = 0,756 g (9,3%), sm.p. 278-279°C (spaltning).

Analyse: Beregnet for $C_{14}H_{10}ClN_3O_3$: C 55,50; H 3,33, N 13,87%.

Funnet: C 55,03, H 3,21, N 13,85%.

Eksempel IXPyrimido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on-2-karboksylsyre-dinatriumsalt

Etyl-pyrimido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on-2-karboksylat (5,0 g, 0,0185 mol) tilsettes til 15% vandig natriumhydroksyd (200 ml) og blandingen omrøres i 20 timer ved værelsestemperatur. Det gule faste materiale som dannes filtreres fra reaksjonsblandingen, oppløses i vann, og løsningen justeres til pH 7 ved langsam tilsetning av 10% saltsyre. Utfelningen filtreres fra og tritureres med metanol. Suspensjonen filtreres, filterkaken vaskes med metanol og tørkes. Utbytte = 4,0 g (73,4%) av dinatrium-hemihydrat-salt, sm.p. 345-347°C (spaltning).

Eksempel XEtyl-7-metoksypyrimido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on-2-karboksylatA. α -cyano- β -(5-metoksy-2-nitrofenyl)akrylamid

Efter fremgangsmåten i eksempel II-A overføres 5-metoksy-2-nitrobenzaldehyd til akrylamidderivatet i 86% utbytte, sm.p. 207-208°C (spaltning).

B. 6-metoksy-2-aminokinolin-3-karboksamid

α -cyano- β -(5-metoksy-2-nitrofenyl)akrylamid omsettes efter fremgangsmåten i eksempel II-B, og man får det tilsvarende kinolin-derivat i 79,5% utbytte, sm.p. 231-232°C (spaltning).

C. Etyl-7-metoksypyrimido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on-2-karboksylat

6-metoksy-2-aminokinolin-3-karboksamid overføres til sluttproduktet efter fremgangsmåten i eksempel II-C i 10% utbytte, sm.p. 263-264°C (spaltning).

Analyse: Beregnet for $C_{15}H_{13}N_3O_4$: C 60,19, H 4,38, N 14,04%.

Funnet: C 60,28, H 4,34, N 14,26%.

Eksempel XIEtyl-8,9-dimetoksypyrimido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on-2-karboksylat

Fremgangsmåtene i eksempel II-A-C gjentas, bortsett fra at det anvendes 2-nitroveratraldehyd (2,08 g) i stedet for 6-nitroveratraldehyd. Utbytter og smeltepunkter av mellomproduktene og sluttproduktene er som følger:

A. α -cyano- β -(2-nitro-3,4-dimetoksyfenyl)akrylamid:

Utbytte = 64%, sm.p. 194-195°C.

B. 7,8-dimetoksy-2-aminokinolin-3-karboksamid: Utbytte = 50%,
sm.p. 218-219°C.C. Etyl-8,9-dimetoksypyrimido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on-2-karboksylat,
utbytte = 30%, sm.p. 233-234°C (spaltning).

Analyse: Beregnet for $C_{16}H_{15}N_3O_3$: C 58,35, H 4,60, N 12,76%

Funnet: C 58,52, H 4,47, N 12,68%.

Eksempel XIIEtyl-7-metyltiopyrimido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on-2-karboksylatA. α -cyano- β -(2-nitro-5-metyltiofenyl)akrylamid

En løsning av natriumsaltet av metylmerkaptan (2,78 g, 0,0398 mol) i N,N-dimetylformamid (50 ml) ved å boble metylmerkaptan ned i en blanding av natriumhydrid (1,67 g av 57% NaH) i

N,N-dimetylformamid (50 ml). Reaksjonsblandingen avkjøles ved hjelp av et isbad inntil reaksjonen er avsluttet.

Natriummetylmerkaptidløsningen tilsettes derefter dråpevis til en blanding av α -cyano- β -(2-nitro-5-klorfenyl)-akrylamid (10 g, 0,0398 mol) i N,N-dimetylformamid (35 ml) avkjølt i et isbad. Blandingen omrøres i 1 time, fjernes derefter fra isbadet og omrøres i ytterligere 2 timer. Reaksjonsblandingen helles ned i vann (600 ml) og den resulterende blandingen omrøres kraftig. Det tilsettes eter (30 ml) og utfelningen filtreres fra, vaskes med eter og tørkes. Utbytte = 8,4 g, sm.p. = 227-229°C.

B. 6-metyltio-2-aminokinolin-3-karboksamid

En blanding av α -cyano- β -(2-nitro-5-metyltiofenyl)-akrylamid (8,4 g, 0,032 mol) i eddiksyre-N,N-dimetylformamid (110 ml av 1:1) oppvarmes i et bad ved 75°C. Det tilsettes jernpulver (2,0 g) og blandingen omrøres inntil blandingens temperatur har steget til 95°C. Det tilsettes ytterligere jernpulver (6,16 g, totalt jern tilsatt = 0,146 mol) i små porsjoner i løpet av 15 minutter. Reaksjonsblandingen omrøres i 1 time etter at alt er tilsatt og filtreres derefter varm. Jernresten vaskes med varm eddiksyre og det kombinerte filtrat og vaskeløsningen helles ned i 1N saltsyre (200 ml). Hydrokloridsaltet som adskilles filtreres fra og oppløses i varm fortynnet vandig natriumhydroksyd. Det gule faste materiale som adskilles ved avkjølingen filtreres fra, vaskes med isopropylalkohol og lufttørkes. Utbytte = 3,26 g (44%), sm.p. 229-242°C.

Det anvendes i trinn C uten ytterligere rensning.

C. Etyl-7-metyltioprimido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on-2-karboksylat

En rundkolbe utstyrt med rører, kondensator, termometer og Dean-Stark-felle og som inneholder en blanding av 6-metyltio-2-aminokinolin-3-karboksamid (1,0 g, 4,3 millimol), dietyloksalat (20 ml) og xylen (15 ml) neddyppes i et oljebad som er oppvarmet til 200°C. Xylen, vann og etanol destillerer fra reaksjonsblandingen inntil temperaturen av blandingen når 165°C. Blandingen omrøres ved 165°C i 3 timer og helles derefter ned i kloroform (40 ml). Etter avkjøling til værelsestemperatur filtreres blandingen. Den brune filterkaken lufttørkes og suspenderes derefter i varm kloroform (100 ml) som er tilsatt aktivert trekull. Suspensjonen filtreres varm og filtratet fordampes til halve volumet og avkjøles i is. Det gule faste materiale som utfelles filtreres fra og

tørkes i luft, 142 mg (11%), sm.p. 240-242°C.

Analyse: Beregnet for $C_{15}H_{13}N_3O_3S$: C 57,2, H 4,16, N 13,3%

Funnet: C 56,72, H 4,13, N 13,22%.

Eksempel XIII

Etyl-7-metylsulfinylpyrimido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on-2-karboksylat

En løsning av etyl-7-metyltiopyrimido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on-2-karboksylat (315 mg, 1 millimol) i trifluorediksyre (2 ml) oppvarmes i oljebad til 55°C. Hydrogenperoksyd (113 mg av 30% H_2O_2 , 1 millimol) tilsettes og løsningen omrøres i 10 minutter. Etter avkjøling til værelsestemperatur tilsettes absolutt etanol (6 ml). Den resulterende gule utfelningen filtreres fra, vaskes med eter og lufttørkes. Rekrystallisasjon fra absolutt etanol gir 185 mg (56%) av produktet, sm.p. 257-259°C.

Analyse: Beregnet for $C_{15}H_{13}N_3O_4S$: C 54,4 H 3,97, N 12,7%

Funnet: C 54,23 H 3,97, N 12,69%.

Eksempel XIV

Etyl-5-fenylpyrimido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on-2-karboksylat

En blanding av 2-amino-4-fenylkinolin-3-karboksamid (263 mg, 1,0 millimol), dietyloksalat (5 ml), eddiksyre (5 ml) oppvarmes under tilbakeløp natten over. Derefter avkjøles den, fortynnes med eter (50 ml) og det brune faste materiale som dannes filtreres fra. Filtratet fordampes i vakuum og den oljeaktige resten tritureres med mett vandig natriumbikarbonatløsning. Det resulterende faste materiale (110 mg) gjenvinnes ved filtrering og rekrystalliseres fra varm etylacetat (8 ml). En liten mengde av uløselig materiale filtreres fra den varme løsningen. Ved avkjøling adskilles sluttproduktet som krystaller (25 mg), sm.p. 255°C (spaltning).

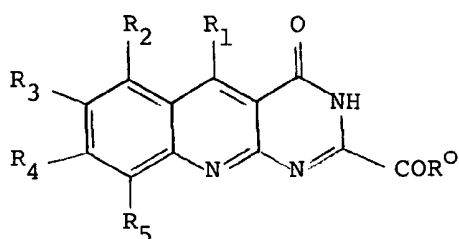
Analyse: Beregnet for $C_{20}H_{15}N_3O_3$: C 69,55; H 4,38, N 12,17%

Funnet* C 69,94, H 4,31, N 12,17%.

(* - gjennomsnitt av 2 analyser).

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive pyrimido[4,5-b]kinolin-4(3H)-on-derivater med den generelle formel:



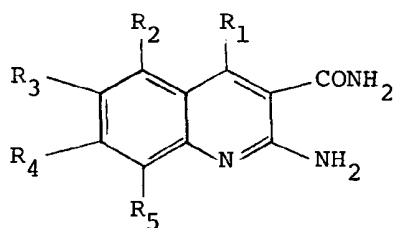
I

og farmasøytisk godtagbare kationiske salter derav, hvor R^O er hydroksy eller alkoksy;

R_1 er hydrogen, alkyl eller fenyl;

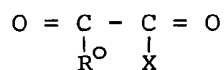
hver av R_2 , R_3 , R_4 og R_5 er hydrogen, alkyl, alkoksy, halogen, benzyloksy, metyltio eller metylsulfinyl;

R_2 og R_3 , R_3 og R_4 sammen kan være metylendioksy eller etylendioksy, karakterisert ved at et 2-aminokinolin-3-karboksamid med formelen:



II

hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og R_5 er som ovenfor angitt, omsettes med en forbindelse med formelen:



III

hvor R^O er som ovenfor angitt, og X er halogen eller R^O , og når R^O skal være hydroksy, hydrolyseres alkoksygruppen, og eventuelt omdannes den fremstilte forbindelse til et fysiologisk godtagbart salt derav; idet alle alkyl- og alkoksygrupper inneholder 1 - 4 karbonatomer.