



F1000114023B



SUOMI – FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 114023 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

30.07.2004

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

C07D 239/91, 403/10

(21) Patentihakemus - Patentansökning

942769

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

10.06.1994

(24) Alkupäivä - Löpdag

27.11.1992

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

10.06.1994

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan

PCT/EP92/02746

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

11.12.1991 GB 9126260 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Terrett, Nicholas Kenneth, c/o Pfizer Central Research, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab
Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

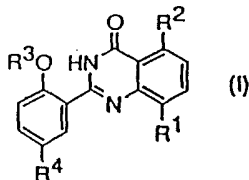
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten kinatsolinonien valmistamiseksi
Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara kinazolinoner

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

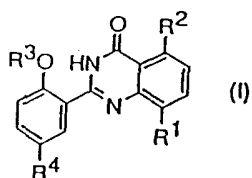
Kaavan (I)



mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, kun mainitussa kaavassa R¹ on H, C₁₋₄-alkyyli, C₁₋₄-alkoksi tai CONR⁵R⁶; R² on H tai C₁₋₄-alkyyli; R³ on C₂₋₄-alkyyli; R⁴ on H C₂₋₄-alkanoyyli, joka on mahdollisesti substioitu ryhmällä NR⁷R⁸, (hydroksi)-C₂₋₄-alkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu ryhmällä NR⁷R⁸, CH=CHCO₂R⁹, CH=CHCONR⁷R⁸, CH₂CH₂CO₂R⁹, CH₂CH₂CONR⁷R⁸, SO₂NR⁷R⁸, SO₂NH(CH₂)_nNR⁷R⁸ tai imidatsolyyli; R⁵ ja R⁶ ovat kumpikin toisistaan riippumatta H tai C₁₋₄-alkyyli; R⁷ ja R⁸ ovat kumpikin toisistaan riippumatta H tai C₁₋₄-alkyyli, tai muodostavat yhdessä

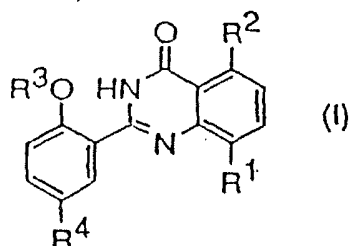
typpiätoimin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, pyrrolidinoryhmän, piperidinoryhmän, morfolinoryhmän tai 4-(NR¹⁰)-1-piperatsinyyliryhmän, jolloin mikä tahansa mainituista ryhmistä on mahdollisesti substituoitu ryhmällä CONR⁵R⁶; R⁹ on H tai C₁₋₄-alkyyli; R¹⁰ on H, C₁₋₃-alkyyli tai (hydroksi)-C₂₋₃-alkyyli; ja n on 2, 3 tai 4; sillä ehdolla, että R⁴ ei ole H, kun R¹ on H, C₁₋₄-alkyyli tai C₁₋₄-alkoksi; ovat valikoiduina cGMP-fosfodiesteriaasin estäjiä, jotka ovat käyttökelpoisia kardiovaskulaaristen sairauksien, kuten rasisurintakivun, koronniin vereniinpaineen, sydänvian ja ateroskleroosin hoidossa.

Föreningar med formeln (I) och farmaceutiskt godtagbara salter därav, vari R^1 är H, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxi eller $CONR^5R^6$; R^2 är H eller C_{1-4} -alkyl; R^3 är C_{2-4} -alkyl; R^4 är H, C_{2-4} -alkanoyl, valfritt substituerad med NR^7R^8 , (hydroxi)- C_{2-4} -alkyl, valfritt substituerad med NR^7R^8 , $CH=CHCO_2R^9$, $CH=CHCONR^7R^8$, $CH_2CH_2CO_2R^9$, $CH_2CH_2CONR^7R^8$, $SO_2NR^7R^8$, $SO_2NH(CH_2)_nNR^7R^8$ eller imidazolyl; R^5 och R^6 är envar självständigt H eller C_{1-4} -alkyl; R^7 och R^8 är envar självständigt H eller C_{1-4} -alkyl, eller bildar tillsammans med kväveatomen, vid vilken de är bundna en pyrrolidino-, piperidino-, morfolino- eller 4-(NR^{10})-1-piperazinyllgrupp, vari någon av nämnda grupper är valfritt substituerad med $CONR^5R^6$; R^9 är H eller C_{1-4} -alkyl; R^{10} är H, C_{1-3} -alkyl eller (hydroxi)- C_{2-3} -alkyl; och n är 2, 3 eller 4; under förutsättning, att R^4 icke är H när R^1 är H, C_{1-4} -alkyl eller C_{1-4} -alkoxi är selektiva cGMP-PDE-inhibitorer, användbara i behandlingen av kardiovaskulära störningar sådana som angina, hypertension, hjärtsvikt och ateroskleros.



Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten kinatsolinonien valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee uusien kaavan (I) mukaisten kinatsolin-4-onien ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistusta,



jossa kaavassa

R^1 on H, C_{1-4} -alkyyli, C_{1-4} -alkoksi tai $CONR^5R^6$,
 10 R^2 on H tai C_{1-4} -alkyyli,
 R^3 on C_{2-4} -alkyyli,
 R^4 on H, C_{2-4} -alkanoyyli, joka on mahdollisesti substituoitu ryhmällä NR^7R^8 , (hydroksi)- C_{2-4} -alkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu ryhmällä NR^7R^8 , $CH=CHCO_2R^9$,
 15 $CH=CHCONR^7R^8$, $CH_2CH_2CO_2R^9$, $CH_2CH_2CONR^7R^8$, $SO_2NR^7R^8$, $SO_2NH(CH_2)_nNR^7R^8$ tai imidatsolyyli,

R^5 ja R^6 ovat kumpikin toisistaan riippumatta H tai C_{1-4} -alkyyli,

R^7 ja R^8 ovat kumpikin toisistaan riippumatta H tai
 20 C_{1-4} -alkyyli, tai muodostavat yhdessä typpiatomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, piperidinoryhmän, morfolinoryhmän tai 4-(NR^{10})-1-piperatsinyyliryhmän, jolloin mikä tahansa mainituista ryhmistä on mahdollisesti substituoitu ryhmällä $CONH_2$,

25 R^9 on H tai C_{1-4} -alkyyli,
 R^{10} on H, C_{1-3} -alkyyli tai (hydroksi)- C_{2-3} -alkyyli,
 ja

n on 2, 3 tai 4,
 sillä ehdolla, että R^4 ei ole H, kun R^1 on H, C_{1-4} -
 30 alkyyli tai C_{1-4} -alkoksi,

Nämä yhdisteet ovat syklisen guanosini-3',5'-monofosfaattifosfodiesteriaasin (cGMP PDE) tehokkaita ja va-

likoivia estäjiä, joilla on käyttöä erilaisilla hoidollisilla alueilla, mukaan luettuna kardiovaskulaariset sairaudet, kuten rasisurintakipu (angina), kohonnut verenpaine, sydänvika ja ateroskleroosi.

5 Kaavan (I) mukaiset yhdisteet osoittavat cGMP-fosfodiesteriaasien valikoivaa estämistä enemmän kuin syklisen adnosiini-3',5'-monofosfaattifosfodiesteriaasien (cAMP PDE) valikoivaa estämistä ja tämän fosfodiesteriaasin valikoivan estämisen seurauksena cGMP-pitoisuudet lisääntyvät, 10 mikä puolestaan aiheuttaa hyödyllisen verihituleita, neutrofiilejä ja verisuonikouristusta estävän ja verisuonia laajentavan aktiivisuuden sekä mahdollistaa endoteeli-peräisen vasodilataattorin (EDRF) ja nitrovasodilataattorien vaikutukset. Siten yhdisteillä on käyttöä hoidettaessa 15 erilaisia sairauksia, mukaan luettuna stabiili, epästabiili ja variantti (Prinzmetal) rasisurintakipu, kohonnut verenpaine, keuhkoverenpainetauti, sydämen vajaatoiminta, ateroskleroosi, tilat, joissa verisuonen ontelo on vähentynyt, esimerkiksi sepelvaltimon perkutaanisen pallolaajennuksen jälkeinen tila (post-PTCA), perifeerinen verisuonitauti, aivohalvaus, keuhkoputkentulehdus, allerginen 20 astma, krooninen astma, allerginen nuha, silmänpainetauti ja taudit, joille ovat tunnusomaisia suolen liikkeen häiriöt, esim. ärtyvän suolen oireyhtymä (IBS).

25 EP-patenttihakemuksessa 0 371 731 kuvataan ryhmäkinatsolin-4-oneja valikoivina cGMP PDE:n estäjinä, joilla on keuhkoputkia ja verisuonia laajentava aktiivisuus, jolla on arvoa hoidettaessa astmaa, keuhkoputkentulehdusta, rasisurintakipua, kohonnutta verenpainetta ja sydämen vajaatoimintaa, mutta ne ovat cGMP PDE:n estäjinä vähemmän 30 tehokkaita kuin nyt kuvatut yhdisteet.

Kaavan (I) mukaisen yhdisteryhmän määrittelyssä, ellei toisin osoiteta, alkyyli- ja alkoksiryhmät, joilla on kolme hiiliatomia tai enemmän, voivat olla suoraketjuisia tai haaroittuneita. 35

Lisäksi alkanoyyliryhmät, joissa on neljä hiiliatomia, voivat olla suoraketjuisia tai haaroittuneita.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voivat sisältää yhden tai useamman asymmetrisen keskuksen ja siten ne voivat esiintyä enantiomeereina tai diastereomeereina. Lisäksi tietyt kaavan (I) mukaiset yhdisteet, jotka sisältävät alkenyyliiryhmiä, voivat esiintyä cis- tai transisomeereina. Kummassakin tapauksessa yhdisteryhmä käsittää sekä seokset että erilliset, yksittäiset isomeerit.

10 Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voivat myös esiintyä tautomeerisissa muodoissa ja yhdisteryhmä käsittää sekä seokset että erilliset, yksittäiset tautomeerit.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, jotka sisältävät emäksisen keskuksen, ovat esimerkiksi myrkyttömiä happoadditiosuoloja, jotka on muodostettu epäorgaanisten happojen, kuten suolahapon, bromivetyhapon, rikkihapon ja fosforihapon, kanssa tai orgaanisten karboksyylihappojen tai orgaanisten sulfonihappojen kanssa. Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voivat 20 myös tuottaa farmaseuttisesti hyväksyttäviä metallisuoloja, erityisesti myrkyttömiä alkalimetallisuoloja, emästen kanssa. Esimerkkeihin sisältyvät natrium- ja kaliumsuolat.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden edullisen ryhmän muodostavat yhdisteet, joissa R^1 on H, metyyli, metoksi tai CONR^5R^6 ; R^2 on H tai metyyli; R^3 on etyyli tai n-propyyli; R^4 on H, asetyyli, joka on mahdollisesti substituoitu ryhmällä NR^7R^8 , hydroksietyyli, joka on substituoitu ryhmällä NR^7R^8 , $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}^9$, $\text{CH}=\text{CHCONR}^7\text{R}^8$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^9$, $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NR}^7\text{R}^8$ tai 1-imidatsolyyli; R^5 ja R^6 ovat 30 kumpikin toisistaan riippumatta H tai etyyli; R^7 ja R^8 muodostavat yhdessä typpiatomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, piperidino-, 4-karbamoyylipiperidino-, morfolino- tai 4-(NR^{10})-1-piperatsinyyliryhmän; R^9 on H tai t-butyyli; ja R^{10} on H, metyyli tai 2-hydroksietyyli; sillä ehdolla, että R^4 ei ole H, kun R^1 on H, metyyli tai metoksi. 35

Erityisen edullisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden ryhmän muodostavat yhdisteet, joissa R^1 on metyyli, CONH_2 tai $\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$; R^2 on H; R^3 on etyyli tai n-propyyli; R^4 on H, asetyyli, 1-hydroksi-2-(NR^7R^8)-etyyli, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{CH}=\text{CHCONR}^7\text{R}^8$, $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ tai 1-imidatsolyyli; R^7 ja R^8 muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet 4-(NR^{10})-1-piperatsinyyliryhmän; ja R^{10} on metyyli tai 2-hydroksietyyli; sillä ehdolla, että R^4 ei ole H, kun R^1 on metyyli.

10 Erityisen edullisia keksinnön yksittäisiä yhdisteitä ovat:

2-{2-etoksi-5-[4-(2-hydroksietyyli)-1-piperatsinyylisulfonyyli]fenyyli}-8-metyylikinatsolin-4(3H)-oni;

2-{5-[4-(2-hydroksietyyli)-1-piperatsinyylisulfonyyli]-2-n-propoksifenyyli}-8-metyylikinatsolin-4(3H)-oni;

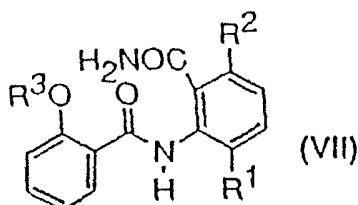
8-metyyli-2-{5-[2-(4-metyyli-1-piperatsinyylisulfonyyli)etenyyli]-2-n-propoksifenyyli}kinatsolin-4(3H)-oni;

8-karbamoyyli-2-{2-etoksi-5-[4-(2-hydroksietyyli)-1-piperatsinyylisulfonyyli]fenyyli}kinatsolin-4(3H)-oni ja

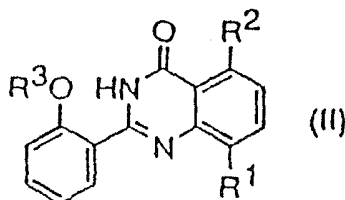
8-etyylikarbamoyyli-2-(2-n-propoksifenyyli)kinatsolin-4(3H)-oni.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan valmistaa siten, että

(I) syklisoidaan yhdiste, jolla on kaava:



jossa R^1 , R^2 ja R^3 ovat kuten edellä on määritelty, jotta saadaan yhdiste, jolla on kaava:



jossa R^1 , R^2 ja R^3 ovat kuten edellä on määritelty, minkä jälkeen mahdollisesti, kaavan (I) mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa

5 (A) R^4 on C_{2-4} -alkanoyyli tai (hydroksi)- C_{2-4} -alkyyli, joista kumpikin on substituoitu ryhmällä NR^7R^8 , jossa R^7 ja R^8 ovat kuten edellä on määritelty,

suoritetaan reaktio halogeeniasyylihalogenidin kanssa, jolla on kaava $X(C_{1-3}\text{alkyleeni})COY$, jossa X ja Y
10 kumpikin on halogeeni, Lewisin hapon läsnä ollessa, tai vaihtoehdon (II) ketonituote α -halogenoidaan, ja sitten kummassakin tapauksessa saatu halogeeniketoni saatetaan reagoimaan kaavan R^7R^8NH mukaisen amiinin kanssa, mitä mahdollisesti seuraa saadun aminoketonin pelkistäminen,

15 (B) R^4 on $CH=CHCONR^7R^8$ tai $CH=CHCO_2R^9$, joissa R^7 , R^8 ja R^9 ovat kuten edellä on määritelty,

suoritetaan aromaattinen bromaus, mitä seuraa tulokseksi saadun bromijohdannaisen reaktio sopivan akryylihapoamidin tai akryyliesterin kanssa, vastaavasti,

20 (C) R^4 on $CH_2CH_2CONR^7R^8$ tai $CH_2CH_2CO_2R^9$, joissa R^7 , R^8 ja R^9 ovat kuten edellä on määritelty,

suoritetaan vaiheen (B) vastaavan alkeenituotteen pelkistäminen,

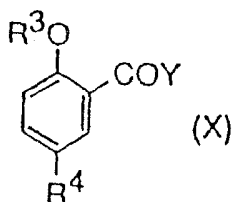
25 (D) R^4 on $SO_2NR^7R^8$ tai $SO_2NH(CH_2)_nNR^7R^8$, joissa R^7 , R^8 ja n ovat kuten edellä on määritelty,

suoritetaan aromaattinen halogeenisulfonointi, mitä seuraa saadun sulfonyylihalogenidin reaktio amiinin kanssa, jolla on kaava R^7R^8NH tai $R^7R^8N(CH_2)_nNH_2$, vastaavasti

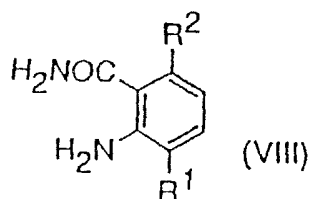
(E) R^4 on imidatsolyyli,
 suoritetaan vaiheen (B) bromijohdannaisen reaktio
 kun R^4 on N-atomiin sitoutunut imidatsolyyli, imidatsolin
 kanssa kuparipronssin, jodin ja emäksen läsnä ollessa,

5 minkä jälkeen kaikissa tapauksissa tuote mahdolli-
 sesti eristetään farmaseuttisesti hyväksyttävänä suolana
 tai tuotteen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan muodos-
 tetaan, tai

(II) saatetaan sellainen yhdiste reagoimaan, jolla
 10 on kaava:



jossa Y on kloori tai bromi ja R^3 ja R^4 ovat kuten edellä
 on määritelty, aminobentsamidin kanssa, jolla on kaava:



15 jossa R^1 ja R^2 ovat kuten edellä on määritelty, minkä jäl-
 keen saatu amidi syklistoidaan ja mahdollisesti eriste-
 tään tuotteen farmaseuttisesti hyväksyttävänä suolana tai muo-
 dostetaan tuotteen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

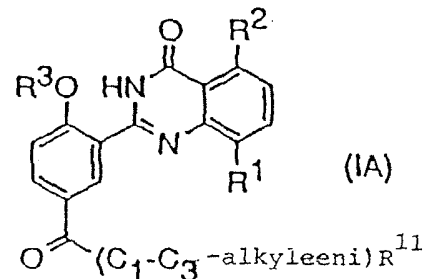
20 Riippuen substituentin R^4 luonteesta kaavan I mu-
 kaisia yhdisteitä voidaan valmistaa käyttäen erilaisia me-
 netelmiä yhdisteestä, jolla on kaava (II), jossa R^1 , R^2 ja
 R^3 ovat kuten edellä on määritelty. Esimerkiksi kun R^4 on
 C_{2-4} -alkanoyyli, haluttu tuote on saatavissa tavanomaisen
 25 Friedel-Craftsin asyloinnin avulla, jolloin kaavan (II)
 mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan noin 2-kertaisen
 ylimäärän kanssa asyylihalidia, jolla on kaava $(C_{1-3}$ -
 alkyyli) COY , jossa Y on halogeeni, edullisesti kloori tai
 bromi, kun läsnä on noin 3-kertainen ylimäärä Lewisin hap-

poa, kuten alumiinikloridia tai alumiinibromidia, sopivas-
 sa liuottimessa, esim. dikloorimetaanissa, lämpötilassa,
 joka on noin 0 °C:sta reaktioväliaineen palautusjäähdytys-
 lämpötilaan. Kun R^4 on C_{2-4} -alkanoyyli, joka on substituoi-
 5 tu ryhmällä NR^7R^8 , jossa R^7 ja R^8 ovat kuten edellä on mää-
 ritelty, tuote saadaan kaavan (II) mukaisesta yhdisteestä
 vastaavan haloketonivälituotteen kautta, so. yhdisteen
 kautta, jolla on kaava (I), jossa R^4 on $CO(C_{1-3}$ -alkyleeni) X
 ja X on halogeeni, edullisesti kloori tai bromi, saatta-
 10 malla sopiva haloketoni reagoimaan kaavan R^7R^8NH mukaisen
 halutun amiinin kanssa, kun läsnä on vähintään yksi ekvi-
 valentti emästä vapautuneen happosivutuotteen (HX) puhdis-
 tamiseksi, sopivassa liuottimessa, esim. asetonitriilissä,
 suunnilleen huoneenlämpötilassa. Emäs voi olla epäorgaani-
 15 nen suola, kuten vedetön kaliumkarbonaatti, tertiaarinen
 amiini, kuten trietyyliamiini tai ylimääräinen amiiniläh-
 töaine. Tapauksissa, joissa joko R^7 tai R^8 on H, voi olla
 edullista käyttää suojattua amiinia, jolla on kaava R^7NHP
 tai R^8NHP , joissa P on yhteensopiva suojaryhmä, esim.
 20 bentsyyli, joka voidaan myöhemmin poistaa hydraamalla ka-
 talyyttisesti. Kun sekä R^7 että R^8 ovat vetyatomeja, voi-
 daan käyttää hyödyllisesti ammoniakkiekvivalenttia, jolla
 on kaava P'_2NH , jossa P' on suojaryhmä, kuten t-butoksi-
 karbonyyli. Tässä tapauksessa ei-emäksisen aminointireaa-
 25 genssin kaliumsuolaa käytetään reaktioon haloketonin kans-
 sa; suojauksen poistaminen toteutetaan happolyysin avulla
 käyttäen esimerkiksi suolahappoa, joka tekee mahdolliseksi
 halutun aminoketonin tarkoituksenmukaisen eristämisen hyd-
 rokloridisuolana. Haloketonivälituote saadaan myös edellä
 30 kuvatun Friedel-Craftsin kemian avulla, tässä tapauksessa
 toteutetaan kaavan (II) mukaisen yhdisteen reaktio sopivan
 haloasyylihalidin kanssa, jolla on kaava $X(C_{1-3}$ -alkyleeni)-
 COY , jossa X ja Y ovat kuten edellä on määritelty.

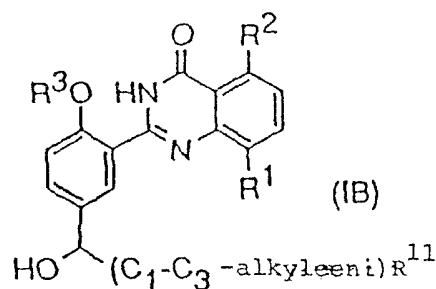
Tiettyjä aminoketoneja voidaan saada lähtöaineke-
 35 toneista, so. yhdisteistä, joilla on kaava (I), jossa R^4
 on C_{2-4} -alkanoyyli ja R^1 , R^2 ja R^3 ovat kuten edellä on mää-

ritelty, toteuttamalla α -halogenointi (edullisesti bromaus) ja sen jälkeen aminointi. Bromaus voidaan toteuttaa käyttäen sopivasti mietoa bromausreagenssia, kuten 1,4-dioksaanidibromidia, reaktion suhteen inertissä liuottimessa, esim. 1,4-dioksaanissa, reaktioväliaineen palautus-
 5 jäädytyslämpötilassa, kun taas seuraava aminointi voidaan toteuttaa kuten edellä on kuvattu vastaavan α -aminoketonijohdannaisen saamiseksi.

Edellä mainitut ketonit, joilla on yleinen kaava
 10 (IA):



jossa R^{11} on joko H tai NR^7R^8 ja R^1 , R^2 , R^3 , R^7 ja R^8 ovat kuten edellä on määritelty, voidaan pelkistää, jotta saadaan vastaavat alkoholijohdannaiset, joilla on yleinen
 15 kaava (IB):

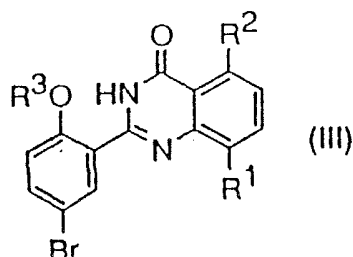


jossa R^1 , R^2 , R^3 ja R^{11} ovat kuten edellä on määritelty. Pelkistävä aine on edullisesti natriumboorihydridi ja reaktio voidaan toteuttaa sopivassa liuottimessa, esim. etanolissa, huoneenlämpötilassa.
 20

Yhdisteitä, joilla on kaava (I), jossa R^4 on $CH=CHCONR^7R^8$ tai $CH=CHCO_2R^9$ ja R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 ja R^9 ovat kuten edellä on määritelty, paitsi että R^9 ei ole H, voidaan saada vastaavista bromi- tai jodianalogeista, so. yh-
 25

disteestä, jolla on kaava (I), jossa R^4 on Br tai I ja R^1 , R^2 ja R^3 ovat kuten edellä on määritelty, käyttämällä Heckin metodologiaa. Vaaditut bromi- tai jodiprekursorit voidaan syntetisoida kaavan (II) mukaisesta yhdisteestä
5 käyttäen vastaavasti suoraa bromaus- tai jodausmenetelmää.

Esimerkiksi bromiyhdisteitä (katso kaava III jäljempänä) voidaan saada käsittelemällä kaavan (II) mukainen yhdiste joko noin 60 - 100 %:n bromiylimäärällä jääetikaassa noin 100 °C:n lämpötilassa tai N-bromisukkinimidin samanlaisella ylimäärällä dimetyyliformamidissa huoneenlämpötilassa. Voi olla edullista, että näitä bromausmenetelmiä käytetään peräkkäin, jolloin reagenssien määrät voidaan säätää tarpeen mukaan. Jodaus voidaan toteuttaa esimerkiksi käyttäen jodimonokloridia jääetikkaliuotuksessa.



15

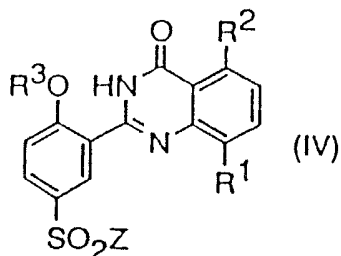
Edellä mainitussa Heckin metodologiassa kaavan (III) mukainen yhdiste tai vastaava jodianalogi saatetaan reagoimaan sopivan akryylihapoamidi- tai -esterijohdannaisen kanssa. Reaktio toteutetaan yleensä käyttäen enintään noin 50 %:n alkeenireagenssin ylimäärää ja tertiaarisen amiinin, kuten trietyyliamiinin, vastaavaa ylimäärää, kun läsnä on noin 0,1 - 1,0 ekvivalenttia tertiaarista aryylifosfiinia, edullisesti tri-o-tolyylifosfiinia, ja noin 0,05 - 0,50 ekvivalenttia palladium(II)asetaattia,
25 sopivassa liuotuksessa, kuten asetonitriilissä, reaktiiväliaineen palautusjäähdytyslämpötilassa. Tulokseksi saadut akryyliesterit voidaan hydrolysoida haluttaessa esim. käyttäen natriumhydroksidin vesiliuosta ja metanolia tukiliuottimena vastaavien kanelihappojen saamiseksi. Ilmeisesti näitä kanelihappoja voidaan käyttää sinnamamidien
30 vaihtoehtoisena lähteenä, jolloin mainituilla sinnamami-

deilla on kaava (I), jossa R^4 on $CH=CHCONR^7R^8$, vastaavan asyylihalidin (edullisesti kloridin) kautta tai muun akti-
voidun happojohdannaisen kautta, toteuttamalla niiden re-
aktio sopivan amiinin kanssa, jolla on kaava HNR^7R^8 . Li-
5 säksi kaikki näin syntetisoidut alkenyyli-
saattaa katalyyttiseen hydruukseen esim. käyttäen 5 -
10-%:ista palladium-hiilellä-katalyyttiä sopivassa liuot-
timessa noin 0,1 - 0,345 MPa:n (1,0 - 3,45 bar) paineessa
ja huoneenlämpötilassa, jolloin saadaan yhdisteitä, joilla
10 on kaava (I), jossa R^4 on $CH_2CH_2CONR^7R^8$ tai $CH_2CH_2CO_2R^9$ ja
 R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 ja R^9 ovat kuten edellä on määritelty
kaavan (I) yhteydessä.

Kaavan (III) mukaiset bromivälituotteet ovat myös
käyttökelpoisia kaavan (I) mukaisten yhdisteiden syntee-
15 sissä, kun R^4 on imidatsolyyli ja R^1 , R^2 ja R^3 ovat kuten
edellä on määritelty. Kun R^4 on C-atomiin sitoutunut imi-
datsolyyli, se voidaan lisätä vastaavasta imidatsolyylili-
tiumvälituotteesta in situ muodostetun sinkkaattijohdannai-
sen kytkennän kautta, joka on palladiumin katalysoima;
20 imidatsolyylilitiumvälituote puolestaan voidaan saada joko
imidatsolista tai haloimidatsolista tarvittaessa käsitte-
lemällä ne n-butyylilitiumilla. Siten esimerkiksi imidat-
solyylilitium (kun läsnä on noin 1 ylimääräinen ekviva-
lentti n-butyylilitiumia kinatsolinonisubstraatin aktiivi-
25 sen vetyatomien harmonisoimiseksi) käsitellään noin 2 ekvi-
valentilla vedetöntä sinkkikloridia kuivassa tetrahydrofu-
raanissa noin -78 °C:n lämpötilassa ja sen jälkeen suun-
nilleen huoneenlämpötilassa yhdisteellä (III) ja palla-
diumkatalyytillä, edullisesti tetrakis(trifenyylifosfii-
30 ni)palladium(0)-katalyytillä. Reaktioseos voidaan kuumen-
taa palautusjäähdytyslämpötilaan lisäten vielä enintään
noin kaksi ekvivalenttia vedetöntä sinkkikloridia, mikä-
li tarpeen. Kun R^4 on N-atomiin sitoutunut imidatsolyyli,
reaktio voidaan toteuttaa enintään noin 5-kertaisen yli-
35 määrän kanssa imidatsolia, kun läsnä on noin 1 ekvivalent-
ti emästä, esim. vedetöntä kaliumkarbonaattia, vetybromi-

disivutuotteen puhdistamiseksi, yhdessä noin 1 ekvivalentin kanssa kuparipronssia ja noin 0,25 ekvivalentin kanssa jodikatalyyttiä sopivassa liuottimessa, esim. 1-metyyli-2-pyrrolidinonissa tai dimetyyliformamidissa, suunnilleen 5 reaktiiväliaineen palautusjäähdytyslämpötilassa.

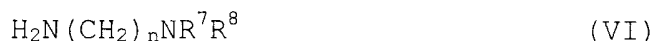
Yhdisteitä, joilla on kaava (I), jossa R^4 on $SO_2NR^7R^8$ tai $SO_2NH(CH_2)_nNR^7R^8$ ja R^1, R^2, R^3, R^7, R^8 ja n ovat kuten edellä on määritelty, voidaan valmistaa saattamalla reagoimaan yhdiste, jolla on kaava (IV):



10

jossa R^1, R^2 ja R^3 ovat kuten edellä on määritelty ja Z esittää halogeeniatomia, edullisesti klooria, yhdisteen kanssa, jolla on kaava (V) tai kaava (VI):

15

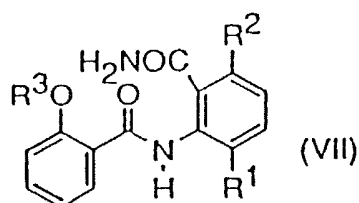


joissa R^7, R^8 ja n ovat kuten edellä on määritelty. Reaktio toteutetaan yleensä huoneenlämpötilassa, edullisesti liuottimen, esimerkiksi C_{1-3} -alkanolin, läsnä ollessa käyttäen yhdisteen (V) tai (VI) 2 - 5 -kertaista ylimäärää haposivutuotteen (HZ) puhdistamiseksi ja piperatsiinin (R^{10} on H) tapauksessa myös bis-sulfonamidin muodostumisen 25 minimoimiseksi. Kun reaktiot koskevat yhdisteitä, joilla on kaava (VI), jossa joko R^7 tai R^8 on H, voi olla edullista suojata tämä sekundaarinen aminoryhmä tavanomaisesti.

Kaavan (IV) mukaiset yhdisteet ovat saatavissa 30 kaavan (II) mukaisista yhdisteistä käyttämällä tunnettuja menetelmiä SO_2Z -ryhmän (Z on kuten edellä on määritelty)

tuomiseksi bentseenirenkaaseen. Esimerkiksi kun Z esittää klooriatomia, se tapahtuu kloorisulfonihapon toiminnan tuloksena 0 °C:n lämpötilassa tai lähellä sitä.

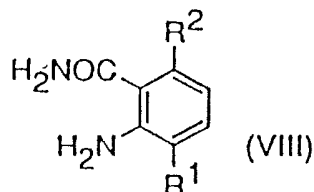
Kaavan (II) mukaisia yhdisteitä voidaan myös valmistaa yhdisteistä, joilla on kaava (VII):



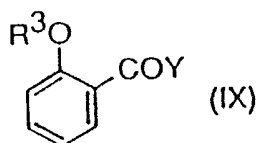
jossa R¹, R² ja R³ ovat kuten edellä on määritelty, käyttämällä tunnettuja renkaanmuodostusmenetelmiä kinatso-
 10 linonirenkaan muodostamiseksi. Siten esimerkiksi renkaanmuodostus voidaan toteuttaa käsittelemällä yhdiste (VII) emäksen, kuten natriumhydroksidin tai kaliumkarbonaatin, ylimäärällä, kun läsnä on mahdollisesti ylimäärä vetyperoksidia, etanoli-vesi-väliaineessa palautusjäähdytyslämpö-
 15 tilassa.

Vaihtoehtoisissa renkaanmuodostusmenetelmissä kaavan (II) mukaisia yhdisteitä voidaan saada käsittelemällä
 yhdiste (VII) joko polyfosforihapolla noin 140 °C:n lämpö-
 20 tilassa tai vedettömällä sinkkikloridilla noin 210 °C:n lämpötilassa.

Kaavan (VII) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa yhdisteistä, joilla on kaava (VIII):



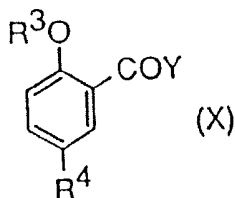
jossa R¹ ja R² ovat kuten edellä on määritelty, saattamalla ne reagoimaan yhdisteiden kanssa, joilla on kaava (IX):



jossa R³ ja Y ovat kuten edellä on määritelty.

Reaktio toteutetaan yleensä käyttäen yhdisteen (IX) 1 - noin 2 ekvivalenttia, kun läsnä on ylimäärä tertiaarista amiinia, kuten trietyyliamiinia tai pyridiinia, haposivutuotteen (HY) puhdistamiseksi, mahdollisesti katalyytin, kuten 4-dimetyyliaminopyridiinin, läsnä ollessa inertissä liuottimessa, kuten dikloorimetaanissa, noin 0 - 25°C:n lämpötilassa reaktioajan ollessa 2 - 24 tuntia. Mukavuuden vuoksi pyridiinia voidaan käyttää myös liuottimena.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan saada suoremmin yhdisteestä, jolla on kaava (X):



jossa R³, R⁴ ja Y ovat kuten edellä on määritelty, kun tällaisiin asyylihalideihin päästään helposti, esimerkiksi kun R⁴ on asetyyli, kuten esimerkissä 22 on kuvattu, saatamalla mainittu yhdiste reagoimaan yhdisteen (VIII) kanssa ja sen jälkeen sulkemalla tuotteen rengas, kuten edellä on kuvattu. Ilmeisesti tämä vaihtoehtoinen synteettinen tapa on tarkoituksenmukainen vain, kun R⁴ on yhteensopiva reaktio-olosuhteiden kanssa, jotka vallitsevat molemmissa vaiheissa.

Tiettyjä yhdisteistä, joilla on kaava (I), jossa R¹⁰ on kuten edellä on määritelty, mutta ei vety, voidaan valmistaa suoraan vastaavasta 4-N-substituoimattomasta piperatsiinianalogista, so. prekursorista, jossa R¹⁰ on vety, käyttäen tavanomaisia, sopivia alkylointimenetelmiä.

Kaavan (VIII) mukaisia 2-aminobentsamideja, kaavojen (IX) ja (X) mukaisia asyylihalideja ja välituotteita, joita käytetään erilaisten R⁴-substituenttien tuomiseksi kaavan (II) mukaisiin yhdisteisiin, kaavan (I) mukaisten 5 yhdisteiden valmistamiseksi, silloin kun mainittuja yhdisteitä ei ole kaupallisesti saatavissa eikä niitä ole myöhemmin kuvattu, voidaan saada analogisesti käyttäen valmistusosassa kuvattujen menetelmiä tai käyttäen tavanomaisia synteettisiä menetelmiä tavanomaisten orgaanisen kemian 10 oppikirjojen tai edeltävän kirjallisuuden mukaisesti helposti reagoivista lähtöaineista käyttäen sopivia reagensseja ja reaktio-olosuhteita.

Lisäksi alan ammattimiehet ovat tietoisia jäljempänä esimerkeissä ja valmistusosassa kuvattujen menetelmien 15 muunnelmista ja vaihtoehtoista siten, että kaikki kaavan (I) määrittelemät yhdisteet ovat saatavissa.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja, jotka sisältävät emäksisen keskuksen, voidaan myös valmistaa tavanomaisella tavalla. 20 Esimerkiksi vapaan emäksen liuos käsitellään sopivalla hapolla, joko puhtaana tai sopivassa liuottimessa, ja tulokseksi saatava suola eristetään joko suodattamalla tai haihduttamalla reaktioliuotin tyhjöissä. Farmaseuttisesti hyväksyttäviä emäsadditiosuoloja voidaan saada vastaavalla tavalla käsittelemällä kaavan (I) mukaisen yhdisteen liuos sopivalla emäksellä. Molempia suolatyyppisiä voidaan muodostaa tai muuttaa keskenään käyttäen ioninvaihtohartsitekniikkaa. 25

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden biologinen aktiivisuus 30 määritettiin seuraavien koemenetelmien avulla.

Fosfodiesteraasiaktiivisuus

Yhdisteiden affiniteetti cGMP- ja aAMP-fosfodiesteraaseihin arvioidaan määrittämällä niiden IC₅₀-arvot (estäjän konsentraatio, joka tarvitaan entsyymin aktiivisuuden estämiseksi 50 %:lla). Fosfodiesteraasientsyymit 35 (PDE-entsyymit) eristetään kaniinin verihiutaleista ja

rotan munuaisesta oleellisesti menetelmän mukaan, joka on kuvattu julkaisussa W. J. Thompson et al., Biochem., 10, 311, 1971). Kalsiumista/kalmoduliinista riippumattomat (Ca/CAM-riippumattomat) cGMP PDE-entsyymit ja cGMP-estetyt
5 cAMP-PDE-entsyymit saadaan kaniinin verihituleista, kun taas rotan munuaisen neljästä tärkeimmästä PDE-entsyymistä eristetään Ca/CAM-riippuvainen cGMP PDE (fraktio I). Määritykset toteutetaan käyttäen W. J. Thompsonin ja M. M. Applemanin "erä"-menetelmää (Biochem., 18, 5228, 1979).
10 Näistä kokeista saadut tulokset osoittavat, että tämän keksinnön yhdisteet ovat Ca/CAM-riippumattoman cGMP PDE:n tehokkaita ja valikoivia estäjiä.

Verihituleiden kasautumista estävä aktiivisuus

Tämä arvioidaan määrittämällä yhdisteen kyky estää
15 vesihituleiden kasautumista, joka on verihituleita aktivoivan tekijän (PAF) aiheuttama in vitro, ja mahdollistaa guanylaattisyklaasin, kuten nitroprussidin ja EDRF:n aktivaattoreiden verihituleiden kasautumista estävä toiminta in vitro. Pestyt verihituleet preparoidaan oleellisesti
20 käyttäen J. F. Mustardin et al. menetelmää (Methods in Enzymol., 169, 3, 1989) ja kasautuminen määritetään käyttäen tavanomaista turbidimetristä menetelmää, jollainen on kuvattu julkaisussa G. V. R. Born, J. Physiol. (Lond), 162, 67P, 1962).

Kohonnutta verenpainetta alentava aktiivisuus

Tämä arvioidaan luonnostaan kohonneen verenpaineen omaavien rottien avulla sen jälkeen, kun niille on annettu yhdistettä laskimonsisäisesti tai suun kautta. Verenpaine rekisteröidään joko tajuissaan olevien tai nukutettujen
30 eläinten kaulavaltimoon implantoidun kanyylin avulla.

Yhdisteiden antamiseksi ihmiselle sivulla 1 mainittujen sairauksien parantamiseksi tai ennaltaehkäisemiseksi yhdisteiden annokset, jotka on tarkoitettu otettavaksi suun kautta, ovat yleensä 4 - 800 mg päivittäin keskimääräistä aikuista potilasta (70 kg) varten. Siten tyyppillistä aikuista potilasta varten yksittäiset tabletit
35

tai kapselit sisältävät 2 - 400 mg aktiivista yhdistettä sopivassa farmaseuttisesti hyväksyttävässä vehikkelissä tai kantajassa annettavaksi yhtenä tai useana annoksena kerran tai useita kertoja päivässä. Annostukset, jotka on
5 tarkoitettu otettavaksi laskimonsisäisesti, poskeen tai kielen alle, ovat tyypillisesti 1 - 400 mg/annos tarpeen mukaan. Käytännössä lääkäri määrää todellisen annostusohjeen, joka on sopivin yksittäiselle potilaalle, ja se voi vaihdella nimenomaisen potilaan iän, painon ja vasteen mu-
10 kaan. Edellä mainitut annokset ovat esimerkkejä keskimääräisestä tapauksesta, mutta voi olla yksittäisiä tapauksia, joissa suuremmat tai pienemmät annokset voivat olla hyväksi ja tällaiset tapaukset kuuluvat keksinnön piiriin.

Ihmisen tapauksessa kaavan (I) mukaiset yhdisteet
15 voidaan antaa yksin, mutta yleensä ne annetaan seoksena farmaseuttisen kantajan kanssa, joka on valittu ottaen huomioon aiottu lääkkeen antotapa ja tavanomainen farmaseuttinen käytäntö. Esimerkiksi ne voidaan antaa suun kautta, poskeen tai kielen alle tablettien muodossa, jotka
20 sisältävät täyteaineita, kuten tärkkelystä tai laktoosia, tai kapselien tai ovulien muodossa joko yksin tai seoksena täyteaineiden kanssa tai eliksiirien tai suspensioiden muodossa, jotka sisältävät maku- tai väriaineita. Yhdisteet voidaan myös ruiskuttaa parenteraalisesti, esimerkiksi
25 laskimonsisäisesti, lihaksensisäisesti, ihonalaisesti tai sepelvaltimonsisäisesti. Parenteraalista käyttöä varten niitä käytetään parhaiten steriilin vesiliuoksen muodossa, joka voi sisältää muita aineita, esimerkiksi suoloja, tai monosakkarideja, kuten mannitolia tai glukoosia,
30 liuoksen tekemiseksi isotoniseksi veren kanssa.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja tai niitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia voidaan käyttää stabiiliin, epästabiiliin tai variantin (Prinzmetal) rasisutusrintakivun,
35 kohonneen verenpaineen, keuhkoverenpainetaudin, sydämen vajaatoiminnan, ateroskleroosin, aivohalvauksen, perifee-

risen verisuonitaudin, vähentyneen verisuoniontelon käsit-
tävien sairaustilojen, kuten esim. PTCA:n jälkeisen tilan,
kroonisen astman, keuhkoputkentulehduksen, allergisen ast-
man, allergisen nuhan tai silmänpainetaudin hoitamiseksi
5 tai tautien hoitamiseksi, joille on tunnusomaista suolen
liikehäiriöt, esim. ärtyvän suolen oireyhtymä.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden ja niiden väli-
tuotteiden synteetit kuvataan seuraavissa esimerkeissä ja
valmistuksissa. Yhdisteiden puhtautta valvottiin rutiinin-
10 omaisesti ohutkerroskromatografian (TLC) avulla käyttäen
Merck Kieselgel 60 F₂₅₄-levyjä. ¹H-NMR-spektrit (¹H-ydin-
magneettiset resonanssispektrit) rekisteröitiin käyttäen
joko Nicolet QE-300 tai Bruker AC-300 -spektrometriä ja ne
olivat kaikissa tapauksissa yhdenmukaisia ehdotettujen ra-
15 kenteiden kanssa.

Huoneenlämpötila tarkoittaa 20 - 25 °C:n lämpöti-
laa.

Esimerkki 1

2-[2-etoksi-5-(1-piperatsinyylisulfonyyli)fenyy- 20 li]-8-metoksikinatsolin-4(3H)-oni

2-(2-etoksifenyyli)-8-metoksikinatsolin-4(3H)-onia
(valmistus 4; 2,1 g, 0,0071 mol) lisättiin annoksittain
sekoitettuun kloorisulfonihappoon (15 ml) typpi-ilmakehän
alla 0 °C:n lämpötilassa. Sitten 18 tunnin kuluttua seos
25 lisättiin varovaisesti tipoittain sekoitettuun jään ja ve-
den seokseen (100 g) ja tulokseksi saatu seos uutettiin
dikloorimetaanimetanolilla (9:1, 10 x 100 ml). Orgaaniset
uutteet yhdistettiin, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin
tyhjässä. Sitten lisättiin raakaa sulfonyylikloridia
30 (1,0 g) annoksittain piperatsiininiin (2,1 g, 0,0244 mol)
liuosta etanolissa (30 ml) huoneenlämpötilassa typpi-
ilmakehän alla. Sitten 18 tunnin kuluttua seos kaadettiin
sekoitettuun kyllästettyyn natriumkarbonaatin vesiliuok-
seen (100 ml) ja tulokseksi saatu seos uutettiin dikloori-
35 metaanimetanolilla (9:1, 10 x 100 ml). Orgaaniset uutteet
yhdistettiin, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin tyhjös-

sä, jolloin saatiin otsikon yhdiste, joka kiteytyi etanolista värittömänä kiinteänä aineena (0,8 g, 71 %); sulamispiste 163 - 165 °C.

Havaittu: C 56,76; H 5,72; N 11,77;

5 $C_{21}H_{24}N_4O_5S \cdot 0,75 C_2H_5OH$ vaatii: C 56,41; H 6,00; N 11,70 %.

Esimerkki 2

2-{2-etoksi-5-[4-(2-hydroksietyyli)-1-piperatsinyylisulfonyyli]fenyyli}-8-metoksikinatsolin-4(3H)-oni

10 Otsikon yhdiste valmistettiin 2-(2-etoksifenyyli)-8-metoksikinatsolin-4(3H)-onista (valmistus 4) ja N-(2-hydroksietyyli)piperatsiinista seuraten esimerkin 1 menetelmää ja se saatiin valkoisena kiinteänä aineena (50 %); sulamispiste 217 - 218,5 °C.

15 Havaittu: C 56,70; H 5,77; N 11,27;

$C_{23}H_{28}N_4O_6S$ vaatii: C 56,54; H 5,78; N 11,47 %.

Esimerkki 3

2-[2-etoksi-5-(1-piperatsinyylisulfonyyli)fenyyli]-5-metyylikinatsolin-4(3H)-oni

20 Otsikon yhdiste valmistettiin 2-(2-etoksifenyyli)-5-metyylikinatsolin-4(3H)-onista (valmistus 6) ja piperatsiinista seuraten esimerkin 1 menetelmää ja se saatiin valkoisena kiinteänä aineena (42 %); sulamispiste 234 - 235 °C.

25 Havaittu: C 58,86; H 5,60; N 13,36;

$C_{21}H_{24}N_4O_4S$ vaatii: C 58,86; H 5,65; N 13,07 %.

Esimerkki 4

2-{2-etoksi-5-[4-(2-hydroksietyyli)-1-piperatsinyylisulfonyyli]fenyyli}-5-metyylikinatsolin-4(3H)-oni

30 Otsikon yhdiste valmistettiin 2-(2-etoksifenyyli)-5-metyylikinatsolin-4(3H)-onista (valmistus 6) ja N-(2-hydroksietyyli)piperatsiinista seuraten esimerkin 1 menetelmää ja se saatiin valkoisena kiinteänä aineena (54 %); sulamispiste 209 - 211 °C.

35 Havaittu: C 58,58; H 5,85; N 11,62;

$C_{23}H_{28}N_4O_5S$ vaatii: C 58,46; H 5,97; N 11,86 %.

Esimerkki 5**2-{2-etoksi-5-[4-(2-hydroksietyyli)-1-piperatsinyylisulfonyyli]fenyyli}-8-metyylikinatsolin-4(3H)-oni**

Otsikon yhdiste valmistettiin 2-(2-etoksifenyyli)-
5 8-metyylikinatsolin-4(3H)-onista (valmistus 8) ja N-(2-hydroksietyyli)piperatsiinista seuraten esimerkin 1 menetelmää ja se saatiin värittöminä neulasina (85 %); sulamispiste 247 - 248 °C.

Havaittu: C 58,12; H 5,86; N 11,88;

10 C₂₃H₂₈N₄O₅S vaatii: C 58,46; H 5,97; N 11,86 %.

Esimerkki 6**2-{5-[4-(2-hydroksietyyli)-1-piperatsinyylisulfonyyli]-2-n-propoksifenyyli}-8-metyylikinatsolin-4(3H)-oni**

Otsikon yhdiste valmistettiin 8-metyyli-2-(2-n-propoksifenyyli)kinatsolin-4(3H)-onista (valmistus 10) ja N-(2-hydroksietyyli)piperatsiinista seuraten esimerkin 1 menetelmää ja se saatiin värittöminä neulasina (84 %); sulamispiste 197 - 201 °C.

Havaittu: C 59,56; H 6,11; N 11,52;

20 C₂₄H₃₀N₄O₅S vaatii: C 59,24; H 6,21; N 11,52 %.

Esimerkki 7**8-metyyli-2-[5-(3-piperidinopropyylisulfamoyyli)-2-n-propoksifenyyli]kinatsolin-4(3H)-oni**

Otsikon yhdiste valmistettiin 8-metyyli-2-(2-n-propoksifenyyli)kinatsolin-4(3H)-onista (valmistus 10) ja 3-piperidinopropyyliamiinista seuraten esimerkin 1 menetelmää ja se saatiin värittöminä kiinteänä aineena (73 %); sulamispiste 154 - 155 °C.

Havaittu: C 62,23; H 6,83; N 11,20;

30 C₂₆H₃₄N₄O₄S vaatii: C 62,62; H 6,87; N 11,24 %.

Esimerkki 8**2-(5-imidatsolyyli-2-n-propoksifenyyli)-8-metyylikinatsolin-4(3H)-oni**

Seosta, jossa oli 2-(5-bromi-2-n-propoksifenyyli)-
35 8-metyylikinatsolin-4(3H)-onia (valmistus 11; 0,6 g, 0,0016 mol), vedetöntä kaliumkarbonaattia (0,22 g, 0,0016

mol), kuparipronssia (0,1 g, 0,0016 mol), jodia (0,051 g, 0,004 mol), imidatsolia (0,55 g, 0,008 mol) ja 1-metyyli-2-pyrrolidinonia (20 ml), kuumennettiin 180 °C:n lämpötilassa typpi-ilmakehän alla 6 tunnin ajan. Seos jäädytettiin ja kaadettiin veteen (150 ml), sitten tulokseksi saatu seos uutettiin dikloorimetaanin ja metanolin seoksella (9:1, 4 x 40 ml). Orgaaniset uutteen yhdistettiin, kuivatettiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin tyhjässä. Puolikiinteä jäännös kromatografoitiin käyttäen silikageeliä (10 g) ja eluointigradianttina metanolia dikloorimetaanissa (0 - 4 %). Sopivien fraktioiden haihduttaminen tuotti otsikon yhdisteen, joka kiteytyi etyyliasetaatista värittöminä neulasina (0,016 g, 3 %); R_f 0,5 (piidioksidi; dikloorimetaanimetanoli 95:5).

15 **Esimerkki 9**

8-metyyli-2-{5-[2-(4-metyyli-1-piperatsinyylikarbonyyli)etenyyli]-2-n-propoksifenyyli}kinatsolin-4(3H)-oni

Sekoitettua seosta, jossa oli 2-(5-bromi-2-n-propoksifenyyli)-8-metyylikinatsolin-4(3H)-onia (valmistus 20 11; 0,5 g, 0,0013 mol), 1-metyyli-4-propenoyylipiperatsiinia (Makromol. Chem., 185, 1525, (1985); 0,24 g, 0,0015 mol), palladiudimasetaattia (0,175 g, 0,00077 mol), tri-otolyylifosfiinia (0,30 g, 0,001 mol), trietyyliamiinia (1 ml) ja asetonitriiliä (25 ml), kuumennettiin palautus- 25 jäädyttämällä typpi-ilmakehän alla 4 tunnin ajan. Viileä seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin tyhjässä. Jäännös suspendoitiin kyllästettyyn natriumkarbonaatin vesiliuokseen (25 ml), tulokseksi saatu liuos uutettiin dikloorimetaanilla (50 ml) ja orgaaninen uute pestiin kyl- 30 lästetyllä suolaliuoksella (2 x 30 ml), kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin tyhjässä. Jäännöksen kromatografia käyttäen silikageeliä (10 g) ja eluointigradianttina metanolia dikloorimetaanissa (0 - 4 %) tuotti otsikon yh- 35 disteen, joka kiteytyi heksaanietyyliasetaatista vaaleanpunaisena kiinteänä aineena (0,072 g, 12 %); sulamispiste 184 - 185 °C.

Havaittu: C 89,96; H 6,64; N 12,49;

$C_{26}H_{30}N_4O_3$ vaatii: C 69,93; H 6,77; N 12,55 %.

Esimerkki 10

5 **t-butyyli-3-(8-metyylikinatsolin-4(3H)-on-2-yyli)-
4-n-propoksisinnamaatti**

Otsikon yhdiste valmistettiin 2-(5-bromi-2-n-propoksisifynyyli)-8-metyylikinatsolin-4(3H)-onista (valmistus 11) ja t-butyyliakrylaatista seuraten esimerkin 9 menetelmää ja se saatiin värittöminä kiteinä (18 %); sulamispiste
10 196 - 197 °C.

Havaittu: C 71,54; H 6,90; N 6,69;

$C_{25}H_{28}N_2O_4$ vaatii: C 71,41; H 6,71; N 6,66 %.

Esimerkki 11

15 **3-(8-metyylikinatsolin-4(3H)-on-2-yyli)-4-n-propoksikanelihappo**

Lisättiin 2 N natriumhydroksidin vesiliuosta (2,8 ml) sekoitettuun liuokseen, jossa oli t-butyyli-3-(8-metyylikinatsolin-4(3H)-on-2-yyli)-4-n-propoksisinnamaattia (esimerkki 10; 0,79 g, 0,0018 mol) metanolissa (2,8
20 ml) ja tulokseksi saatua liuosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 4 tunnin ajan. Liuotin poistettiin haihduttamalla tyhjöissä, jäännös liuotettiin veteen (25 ml) ja tämä liuos pestiin etyyliasetaatilla (4 x 30 ml). Vesipitoinen liuos tehtiin happamaksi 2 N suolahapolla ja sitten se uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 30 ml). Orgaaniset uutteet
25 yhdistettiin, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin tyhjöissä, jolloin saatiin otsikon yhdiste, joka kiteytyi etyyliasetaatista, jolloin saatiin valkoinen kiinteä aine (0,41 g, 60 %); sulamispiste 256 - 257 °C.

30 Havaittu: C 69,46; H 5,57; N 7,75;

$C_{21}H_{20}N_2O_4$ vaatii: C 69,22; H 5,53; N 7,69 %.

Esimerkki 12

35 **3-[3-(8-metyylikinatsolin-4(3H)-on-2-yyli)-4-n-propoksisifynyyli]propaanihappo**

Liuosta, jossa oli 3-(8-metyylikinatsolin-4(3H)-on-2-yyli)-4-n-propoksikanelihappoa (esimerkki 11; 0,33 g,

0,00091 mol) etyyliasetaatin (100 ml), metanolin (28,5 ml) ja veden (1,5 ml) seoksessa, sekoitettiin 5-%:isen palladium-hiilellä-katalyytin kanssa vetyilmakehässä 345 kPa:n (50 psi, 3,45 bar) paineessa 4 tunnin ajan. Sitten seos
 5 suodatettiin, suodos haihdutettiin tyhjöissä ja jäännös ki-
 teytettiin etyyliasetaatista, jolloin saatiin otsikon yh-
 diste kellertävänä kiinteänä aineena (0,224 g, 68 %); su-
 lamispiste 215 - 216 °C.

Havaittu: C 68,96; H 6,18; N 7,58;

10 $C_{21}H_{22}N_2O_4$ vaatii: C 68,84; H 6,05; N 7,65 %.

Esimerkki 13

**2-(2-etoksi-5-[4-(2-hydroksietyyli)-1-piperatsin-
 yyliisulfonyyli]fenyyli]kinatsolin-4(3H)-oni**

Otsikon yhdiste valmistettiin 2-(2-etoksifenyyli)-
 15 kinatsolin-4(3H)-onista (JP-patenttihakemus 5 251 378) ja
 N-(2-hydroksietyyli)piperatsiinista seuraten esimerkin 1
 menetelmää ja saatiin valkoisena kiinteänä aineena (78 %);
 sulamispiste 230 - 232 °C.

Havaittu: C 57,96; H 5,62; N 12,06;

20 $C_{22}H_{26}N_4O_5S$ vaatii: C 57,63; H 5,72; N 12,22 %.

Esimerkki 14

**2-[2-etoksi-5-(4-metyyli-1-piperatsinyyliisulfonyy-
 li)fenyyli]kinatsolin-4(3H)-oni**

Otsikon yhdiste valmistettiin 2-(2-etoksifenyyli)-
 25 kinatsolin-4(3H)-onista (JP-patenttihakemus 5 251 378) ja
 N-metyylipiperatsiinista seuraten esimerkin 1 menetelmää
 ja saatiin valkoisena kiinteänä aineena (79 %); sulamis-
 piste 229 - 231 °C.

Havaittu: C 58,94; H 5,46; N 13,06;

30 $C_{21}H_{24}N_4O_4S$ vaatii: C 58,86; H 5,65; N 13,07 %.

Esimerkki 15

**2-[2-etoksi-5-(4-karbamoyylipiperidinosulfonyyli)-
 fenyyli]kinatsolin-4(3H)-oni**

Otsikon yhdiste valmistettiin 2-(2-etoksifenyyli)-
 35 kinatsolin-4(3H)-onista (JP-patenttihakemus 5 251 378) ja
 N-karbamoyylipiperidiinista seuraten esimerkin 1 menetel-

mää ja saatiin valkoisena kiinteänä aineena (68 %); sulamispiste 274 - 280 °C.

Havaittu: C 57,90; H 5,45; N 12,26;

$C_{22}H_{24}N_4O_5S$ vaatii: C 57,88; H 5,30; N 12,27 %.

5

Esimerkki 16**2-(2-etoksi-5-morfolinoasetyyli-fenyli)-8-metyyli-kinatsolin-4(3H)-oni**

Liuos, jossa oli 1,4-dioksaanidibromidia (0,5 g, 0,002 mol) 1,4-dioksaanissa (10 ml), lisättiin tipoitain sekoitettuun liuokseen, jossa oli 2-(5-asetyyli-2-etoksifenyyli)-8-metyylikinatsolin-4(3H)-onia (valmistus 15; 0,64 g, 0,002 mol) 1,4-dioksaanissa (40 ml) ja tulokseksi saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdyttären 2 tunnin ajan. Jäähtyneeseen reaktioseokseen muodostunut sakka kerättiin talteen suodattamalla, pestiin 1,4 dioksaanilla ja sen jälkeen dietyylieetterillä ja ilmakeivattiin, jolloin saatiin 2-(5-bromiasetyyli-2-etoksifenyyli)-8-metyylikinatsolin-4(3H)-oni, joka käytettiin puhdistamatta enempiä. Raaka bromiasetyylivälituote suspendoitiin sekoitettuun asetonitriiliin (40 ml) ja saatuun suspensioon lisättiin morfoliinia (0,174 g, 0,002 mol); 1,5 tunnin kuluttua huoneenlämpötilassa liuotin haihdutettiin tyhjössä. Jäännös suspendoitiin veteen (20 ml) ja suspensio uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 20 ml), sitten utteet yhdistettiin, 25 kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin tyhjössä. Jäännös kromatografoitiin silikageelin avulla käyttären eluointigradianttina metanolia dikloorimetaanissa (0 - 1 %) ja sitten tuote kiteytettiin etyyliasetaattiheksaanista, jolloin saatiin otsikon yhdiste valkoisena jauheena (0,29 g, 30 36 %); sulamispiste 172 - 173 °C.

Havaittu: C 68,01; H 6,16; N 10,31.

$C_{23}H_{25}N_3O_4$ vaatii: C 67,79; H 6,18; N 10,31 %.

Esimerkki 17**2-[2-etoksi-5-(1-hydroksi-2-morfolinoetyyli) fenyyli]-8-metyylikinatsolin-4(3H)-oni**

2-(2-etoksi-5-morfolinoasetyyli)fenyyli-8-metyylikinatsolin-4(3H)-oni (esimerkki 16; 0,2 g, 0,00049 mol) suspendoitiin sekoitettuun etanoliin (30 ml) ja seos käsiteltiin natriumboorihydridillä (0,0018 g, 0,00049 mol). Sitten 18 tunnin kuluttua huoneenlämpötilassa liuotin haihdutettiin tyhjöissä. Jäännös suspendoitiin kyllästettyyn natriumkarbonaatin vesiliuokseen (30 ml) ja suspensio uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 20 ml). Uutteet yhdistettiin, kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin tyhjöissä, sitten jäännös kiteytettiin etyyliasetaattiheksaanista, jolloin saatiin otsikon yhdiste värittöminä levyinä (0,14 g, 70 %); sulamispiste 145 - 147 °C.

Havaittu: C 67,28; H 6,46; N 10,14;

C₂₃H₂₇N₃O₄ vaatii: C 67,46; H 6,65; N 10,26 %.

Esimerkki 18**8-karbamoyyli-2-(2-etoksifenyyli)kinatsolin-4(3H)-oni**

Sekoitettua seosta, jossa oli 3-karbamoyyli-2-(2-etoksibentsamido)bentsamidia (valmistus 18; 1 g, 0,003 mol), natriumhydroksidia (0,61 g, 0,015 mol), vettä (30 ml) ja etanolia (7 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttäen 1 tunnin ajan. Viileä liuos pestiin dikloorimetaanilla (3 x 30 ml), tehtiin happamaksi pH-arvoon 1-2 N suolahapon avulla ja tulokseksi saatu sakka kerättiin talteen suodattamalla. Kiinteä aine suspendoitiin kyllästettyyn natriumkarbonaatin vesiliuokseen (60 ml) ja tämä suspensio uutettiin dikloorimetaanimetanolilla (98:2, 3 x 100 ml). Uutteet yhdistettiin, kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin tyhjöissä, sitten jäännös trituroitiin dietyylieetterin (50 ml) kanssa, jolloin saatiin otsikon yhdiste valkoisena kiinteänä aineena (0,72 g, 78 %); sulamispiste 252 - 254 °C.

Havaittu: C 66,28; H 4,97; N 13,65.

$C_{17}H_{15}N_3O_3$ vaatii: C 66,01; H 4,89; N 13,59 %.

Esimerkki 19

8-karbamoyyli-2-(2-etoksi-5-[4-(2-hydroksietyyli)-1-piperatsinyylisulfonyyli]fenyyli}kinatsolin-4(3H)-oni

5 Otsikon yhdiste valmistettiin 8-karbamoyyli-2-(2-etoksifenyyli)kinatsolin-4(3H)-onista (esimerkki 18) ja N-(2-hydroksietyyli)piperatsiinista seuraten esimerkin 1 menetelmää ja saatiin valkoisena hemihydraattina (12 %); sulamispiste 268 - 269 °C.

10 Havaittu: C 54,25; H 5,46; N 13,54.

$C_{23}H_{27}N_5O_6S \cdot 0,5 H_2O$ vaatii: C 54,10; H 5,53; N 13,72 %.

Esimerkki 20

15 **8-karbamoyyli-2-(2-n-propoksifenyyli)kinatsolin-4-(3H)-oni**

2-n-propoksibentsoylikloridia (7,27 g, 0,366 mol) lisättiin tipoittain sekoitettuun suspensioon, jossa oli 2-amino-3-karbamoyylibentsamidia (valmistus 17; 2,63 g, 0,0147 mol) pyridiinissa (50 ml) 0 °C:n lämpötilassa. 20 Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3 päivän ajan, sitten liuotin haihdutettiin tyhjössä. Jäännös käsiteltiin vedellä (100 ml) ja liuosta jäädytettäessä muodostui värittömiä kiteitä. Tuote kerättiin talteen suodattamalla ja sitten se suspendoitiin sekoitettuun seokseen, jossa oli 25 natriumhydroksidia (1,73 g, 0,043 mol), vettä (90 ml) ja etanolia (20 ml). Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 3 tunnin ajan, sitten sen annettiin jäähtyä ja se suodatettiin. Suodos tehtiin happamaksi pH-arvoon 2 väkevällä suolahapolla ja uutettiin metanolin ja dikloorimetaanin 30 seoksella (2:98, 3 x 100 ml). Orgaaniset utteet yhdistettiin, pestiin peräkkäin kyllästetyllä natriumkarbonaatin vesiliuoksella (3 x 100 ml) ja kyllästetyllä suolaliuoksella (3 x 50 ml), kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin tyhjössä. Jäännöksen kiteyttäminen etyyliasetaatime- 35 tanolista tuotti otsikon yhdisteen valkoisena kiinteänä aineena (1g, 40 %); sulamispiste 226 - 227 °C.

Havaittu: C 67,00; H 5,40; N 12,90;

$C_{18}H_{17}N_3O_3$ vaatii: C 66,86; H 5,30; N 13,00 %.

Seistessään vesipitoiset natriumkarbonaattipesu-
nesteet muodostivat sakan, joka kerättiin talteen suodat-
5 tamalla. Tämä kiinteä aine liuotettiin 1 N suolahappoon
(100 ml) ja liuos uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 20
ml). Orgaaniset uutteen yhdistettiin, kuivattiin (Na_2SO_4)
ja haihdutettiin tyhjöissä, sitten jäännös kiteytettiin
etyyliasetaatista, jolloin saatiin 8-karboksi-2-(2-n-prop-
10 poksifenyyli)kinatsolin-4(3H)-oni (0,3 g, 11 %) värittömi-
nä neulasina; sulamispiste 195 - 197 °C.

Havaittu: C 66,65; H 5,01; N 8,69;

$C_{18}H_{16}N_2O_4$ vaatii: C 66,65; H 4,97; N 8,64.

Esimerkki 21

15 **8-etyylikarbamoyyli-2-(2-n-propoksifenyyli)kinat-
solin-4(3H)-oni**

Liuos, jossa oli oksalylikloridia (0,94 g, 0,0074
mol) dikloorimetaanissa (10 ml), lisättiin tipoittain se-
koitettuun liuokseen, jossa oli 8-karboksi-2-(2-n-propok-
20 sifenyyli)kinatsolin-4(3H)-onia (katso esimerkki 20; 1,2
g, 0,0037 mol) dikloorimetaanissa (40 ml), ja tulokseksi
saatua seosta sekoitettiin vielä 18 tunnin ajan. Liuotin
haihdutettiin tyhjöissä ja jäännös trituroitiin heksaanin
kanssa, jolloin saatiin asyylikloridi keltaisena kiinteänä
25 aineena. Tämä kiinteä aine liuotettiin dikloorimetaaniin
(20 ml) ja liuos lisättiin tipoittain sekoitettuun liuok-
seen, jossa oli etyyliamiinia (2,1 g, 0,047 mol) dikloori-
metaanissa (40 ml) 0 °C:n lämpötilassa. Sitten 18 tunnin
kuluttua reaktioseos suodatettiin ja haihdutettiin tyhjös-
30 sä. Jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin (20 ml) ja liuos
pestiin peräkkäin 2 N suolahapolla (3 x 20 ml), kylläste-
tyllä natriumkarbonaatin vesiliuoksella (3 x 20 ml) ja
kyllästetyllä suolaliuoksella (2 x 20 ml), sitten se kui-
vattiin (Na_2SO_4). Haihduttaminen tyhjöissä, jäännöksen kro-
35 matografia silikageelin (12 g) avulla ja käyttäen eluoin-
tigradienttina metanolia dikloorimetaanissa (0 - 3 %) ja

tuotteen kiteyttäminen etyyliasetaattiheksaanista tuottivat otsikon yhdisteen värittöminä kiteinä (0,016 g, 1 %); sulamispiste 161 - 162 °C.

Havaittu: C 67,93; H 6,28; N 11,90;

5 $C_{20}H_{21}N_3O_3$ vaatii: C 68,36; H 6,02; N 11,96 %.

Esimerkki 22

2-(5-asetyyli-2-n-propoksifenyyli)-8-metyylikinatsolin-4(3H)-oni

10 Otsikon yhdiste valmistettiin 2-(5-asetyyli-2-n-propoksibentsamido)-8-metyylibentsamidista (valmistus 21) seuraten esimerkin 18 menetelmää ja saatiin valkoisina neulasina (4 %); sulamispiste 183 - 184 °C.

Havaittu: C 71,37; H 5,86; N 8,32;

15 $C_{20}H_{22}N_2O_4$ vaatii: C 71,41; H 5,99; N 8,33 %.

Valmistus 1

3-metoksi-2-nitrobentsamidi

3-metoksi-2-nitrobentsoehappoa (10,0 g, 0,051 mol) lisättiin annoksittain sekoitettuun tionyylikloridiin (40 ml) ja tulokseksi saatua seosta kuumennettiin palautus-
20 jäädyttäen 2 tunnin ajan. Saadun liuoksen annettiin jäähtyä ja liuotin haihdutettiin tyhjöissä. Tulokseksi saatu keltainen kiinteä aine tislattiin aseotrooppisesti toluenin kanssa (2 x 100 ml) ennen liuottamista tetrahydrofuuraaniin (100 ml); tämä liuos lisättiin tipoittain 0,5 tunnin kuluessa sekoitettuun kyllästettyyn ammoniakkin vesiliuokseen (100 ml) 0 °C:n lämpötilassa. Vielä 0,25 tunnin kuluttua seos haihdutettiin kuiviin tyhjöissä, jolloin saatiin otsikon yhdiste vaaleanpunaisena kiinteänä aineena
25 (9,48 g, 95 %); sulamispiste 212 - 214 °C.

30 Havaittu: C 49,16; H 4,11; N 13,94.

$C_8H_8N_2O_4$ vaatii: C 48,98; H 4,11; N 14,28 %.

Valmistus 2

2-amino-3-metoksibentsamidi

35 3-metoksi-2-nitrobentsamidi (7,0 g, 0,038 mol) liuotettiin etanoliin (150 ml) ja liuosta sekoitettiin raneynikkelikatalyytin (0,5 g) kanssa vetyilmakehässä 0,345

MPa:n (50 psi, 3,45 bar) paineessa 4 tunnin ajan. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja liuotin poistettiin haihduttamalla tyhjöissä, jäännös kiteytettiin etyyliasettaattiheksaanista, jolloin saatiin otsikon yhdiste värittömänä kiinteänä aineena (6,3 g, 83 %); sulamispiste 140 - 141 °C.

Havaittu: C 58,03; H 6,06; N 16,65.

C₈H₁₀N₂O₂ vaatii: C 57,82; H 6,07; N 16,86 %.

Valmistus 3

10 2-(etoksibentsamido)-3-metoksibentsamidi

2-etoksibentsoyylikloridi (8,9 g, 0,048 mol) lisättiin tipoittain sekoitettuun liuokseen, jossa oli 2-amino-3-metoksibentsamidia (4,0 g, 0,024 mol) pyridiinissa (35 ml) typpi-ilmakehässä 0 °C:n lämpötilassa. Sitten 20 tunnin kuluttua huoneenlämpötilassa, liuotin poistettiin haihduttamalla tyhjöissä, jäännös liuotettiin dikloorimeetaaniin (100 ml) ja liuos pestiin peräkkäin 2 N suolahapolla (2 x 100 ml) ja kyllästetyllä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella (2 x 100 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin tyhjöissä, sitten tulokseksi saatu öljy kromatografoitiin silikageelin (40 g) avulla eluoiden metanolin seoksella dikloorimetaanissa (2 %), jolloin saatiin otsikon yhdiste värittömänä kiinteänä aineena (4,1 g, 54 %); sulamispiste 177 - 179 °C.

25 Havaittu: C 64,97; H 5,83; N 8,74;

C₁₇H₁₈N₂O₄ vaatii: C 64,96; H 5,77; N 8,91 %.

Valmistus 4

30 2-(2-etoksifenyyli)-8-metoksikinatsolin-4(3H)-oni

Sekoitettua seosta, jossa oli 2-(2-etoksibentsamido)-3-metoksibentsamidia (2,6 g, 0,0083 mol), vedetöntä kaliumkarbonaattia (2,33 g, 0,017 mol), vetyperoksidia (30-%:inen, 4 ml), etanolia (40 ml) ja vettä (80 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttären 1 tunnin ajan. Seoksen annettiin jäähtyä ja se kaadettiin veden (200 ml) ja dikloorimetaanin (100 ml) seokseen, sitten vesipitoinen faasi erotettiin, tehtiin happamaksi pH-arvoon 4 lisäämällä 2 N

suolahappoa ja uutettiin dikloorimetaanilla (2 x 100 ml).
Orgaaniset liuokset yhdistettiin, kuivattiin (MgSO₄) ja
haihdutettiin tyhjöissä, jolloin saatiin otsikon yhdiste,
joka kiteytyi etyyliasetaatista värittömänä kiinteänä ai-
5 neena (2,8 g, 83 %); sulamispiste 198 - 199 °C.

Havaittu: C 68,88; H 5,50; N 9,30;

C₁₇H₁₆N₂O₃ vaatii: C 68,91; H 5,44; N 9,45 %.

Valmistus 5

2-(2-etoksibentsamido)-6-metyylibentsamidi

10 Seosta, jossa oli 2-amino-6-metyylibentsamidia
(GB-patenttihakemus 1 276 359; 5,49 g, 0,0365 mol), 2-
etoksibentsoyylikloridia (7,67 g, 0,0415 mol) ja pyridii-
nia (100 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa 20 tunnin
ajan. Sitten liuotin poistettiin haihduttamalla tyhjöissä
15 ja jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin (200 ml). Liuos
pestiin kyllästetyllä natriumkarbonaatin vesiliuoksella
(200 ml) ja vesipitoinen faasi vastautettiin vielä di-
kloorimetaanilla (2 x 100 ml). Orgaaniset liuokset yhdis-
tettiin, pestiin peräkkäin 2 N suolahapolla (3 x 100 ml)
20 ja kyllästetyllä suolaliuoksella (100 ml), sitten ne kui-
vattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin tyhjöissä, jolloin saa-
tiin otsikon yhdiste, joka kiteytettiin uudelleen etyyli-
asetaatista värittömänä kiinteänä aineena (6,86 g, 63 %);
sulamispiste 166 - 168 °C.

25 Havaittu: C 68,28; H 5,97; N 9,42.

C₁₇H₁₈N₂O₃ vaatii: C 68,44; H 6,08; N 9,39 %.

Valmistus 6

2-(2-etoksifenyyli)-5-metyylikinatsolin-4(3H)-oni

Otsikon yhdiste valmistettiin 2-(2-etoksibentsami-
30 do)-6-metyylibentsamidista seuraten valmistuksen 4 mene-
telmää ja saatiin värittömänä kiinteänä aineena (30 %);
sulamispiste 148 - 150 °C.

Havaittu: C 73,08; H 5,83; N 10,03;

C₁₇H₁₆N₂O₂ vaatii: C 72,84; H 5,75; N 9,99 %.

35

Valmistus 7**2-(2-etoksibentsamido)-3-metyylibentsamidi**

Otsikon yhdiste valmistettiin 2-amino-3-metyylibentsamidista [Chem. Pharm. Bull., 36, 2955, (1988)] ja
5 2-etoksibentsoylikloridista seuraten valmistuksen 5 menetelmää ja saatiin värittömänä kiteinä (71 %); sulamispiste 197 - 200 °C.

Havaittu: C 68,80; H 5,99; N 9,36;

C₁₇H₁₈N₂O₃ vaatii: C 68,44; H 6,08; N 9,39 %.

10

Valmistus 8**2-(2-etoksifenyyli)-8-metyylikinatsolin-4(3H)-oni**

Seosta, jossa oli 2-(2-etoksibentsamido)-3-metyylibentsamidia (1,6 g, 0,0053 mol) ja vedetöntä sinkkikloridia (2,29 g, 0,016 mol), kuumennettiin 210 °C:n lämpötilassa 5 minuutin ajan, sitten sen annettiin jäähtyä. Jäännös liuotettiin dikloorimetaanimetanoliiin (90:10, 200 ml) ja tämä liuos pestiin etyleenidiamiinitetraetikkahappodinatriumsuolan vesiliuoksella (12 g 400 ml:ssa vettä). Sitten vesipitoinen faasi uutettiin dikloorimetaanin ja metanolin seoksella (90 : 10, 2 x 50 ml) ja orgaaniset liuokset yhdistettiin, kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin tyhjiössä. Jäännös kiteytettiin etanolista, jolloin saatiin otsikon yhdiste värittöminä neulasina (0,6 g, 40 %); sulamispiste 177 - 180 °C.

25

Havaittu: C 72,94; H 5,76; N 9,98;

C₁₇H₁₆N₂O₂ vaatii: C 72,83; H 5,75; N 10,00 %.

Valmistus 9**3-metyyli-2-(2-n-propoksibentsamido)bentsamidi**

Otsikon yhdiste valmistettiin 2-amino-3-metyylibentsamidista ja 2-n-propoksibentsoylikloridista seuraten valmistuksen 5 menetelmää ja saatiin värittömänä kiinteänä aineena (71 %); sulamispiste 140 - 142 °C.

Havaittu: C 69,39; H 6,58; N 8,98;

C₁₈H₂₀N₂O₃ vaatii: C 69,21; H 6,45; N 8,97 %.

35

Valmistus 10**8-metyyli-2-(2-n-propoksifenyyli)kinatsolin-4(3H)-
oni**

Otsikon yhdiste valmistettiin 3-amino-2-(2-n-propoksibentsamido)bentsamidista seuraten valmistuksen 4 menetelmää ja saatiin värittömänä kiinteänä aineena (77 %); sulamispiste 129 - 132 °C.

Havaittu: C 73,12; H 6,34; N 9,54;

$C_{18}H_{18}N_2O_2$ vaatii: C 73,45; H 6,16; N 9,52 %.

10

Valmistus 11**2-(5-bromi-2-n-propoksifenyyli)-8-metyylikinatso-
lin-4(3H)-oni**

Bromia (3,2 g, 0,020 mol) lisättiin tipoittein sekoitettuun liuokseen, jossa oli 8-metyyli-2-(2-n-propoksifenyyli)kinatsolin-4(3H)-onia (3 g, 0,010 mol) jäätikassa (45 ml) 95 °C:n lämpötilassa. Tulokseksi saatua suspensiota kuumennettiin 105 °C:n lämpötilassa 18 tunnin ajan ja sitten se haihdutettiin tyhjöissä. Tulokseksi saatu kiinteä aine liuotettiin dimetyyliformamidiin (25 ml) ja sekoitettu liuos käsiteltiin tipoittein N-bromisukkinimidin (0,89 g, 0,0051 mol) liuoksella dimetyyliformamidissa (25 ml). Yhden tunnin kuluttua ympäröivässä lämpötilassa liuotin haihdutettiin tyhjöissä ja jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (50 ml). Tämä liuos pestiin kyllästetyllä natriumkarbonaatin vesiliuoksella (50 ml), kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin tyhjöissä. Jäännös kromatografoidiin silikageelin (30 g) avulla käyttäen eluointigradienttina metanolia dikloorimetaanissa (0 - 100 %), jolloin saatiin otsikon yhdiste valkoisena kiinteänä aineena (1,67 g, 45 %); sulamispiste 179 - 180 °C; Rf 0,7 (piidioksidi; dikloorimetaanimetanoli; 99:1). Tämä aine käytettiin puhdistamatta enempää.

35

Valmistus 12**Metyyli-5-asetyyli-2-etoksibentsoaatti**

Sekoitettua seosta, jossa oli metyyli-5-asetyyli-2-hydroksibentsoaattia (10 g, 0,052 mol), jodietaania

(16,4 g, 0,104 mol), vedetöntä kaliumkarbonaattia (14,4 g, 0,104 mol) ja 2-butanonia (200 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttären 3 päivän ajan. Liuotin poistettiin sitten haihduttamalla tyhjässä, jäännös liuotettiin veteen (200 ml) ja tämä liuos uutettiin etyyliasetaatilla (4 x 200 ml). Orgaaniset fraktiot yhdistettiin, pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella (2 x 200 ml), kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin tyhjässä, sitten jäännös kromatografoitiin käyttäen silikageeliä (130 g) ja metanolia dikloorime-
10 taanissa eluointigradianttina (0 - 1 %). Tuotteen kiteyttäminen etyyliasetaattiheksaanista tuotti otsikon yhdisteen värittöminä kiteinä (10,15 g, 88 %); sulamispiste 50 - 55 °C.

Havaittu: C 64,88; H 6,38.

15 C₁₂H₁₄O₄ vaatii: C 64,85; H 6,35 %.

Valmistus 13

5-asetyyli-2-etoksibentsoehappo

Sekoitettu liuos, jossa oli metyyli-5-asetyyli-2-etoksibentsoattia (9,6 g, 0,043 mol) 1,4-dioksaanin (80 ml) ja veden (80 ml) seoksessa, käsiteltiin 5 N natriumhydroksidin vesiliuoksella (44 ml, 0,217 mol). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 18 tunnin ajan, sitten liuottimet haihdutettiin tyhjässä. Jäännös liuotettiin veteen (100 ml), sitten tämä liuos tehtiin happamaksi pH-arvoon 1 väkevän suolahapon avulla ja uutettiin etyyliasetaatilla (4 x 100 ml). Orgaaniset utteet yhdistettiin, kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin tyhjässä. Jäännöksen kiteyttäminen etyyliasetaatista tuotti otsikon yhdisteen värittömänä kiinteänä aineena (5,4 g, 60 %); sulamispiste 122 -
25 30 125 °C.

Havaittu: C 63,20; H 5,81;

C₁₁H₁₂O₄ vaatii: C 63,45; H 5,81 %.

Valmistus 14**2-(5-asetyyli-2-etoksibentsamido)-3-metyylibentsamidi**

Oksalyylikloridia (3,66 g, 0,0288 mol) lisättiin
5 tipoittain sekoitettuun liuokseen, jossa oli 5-asetyyli-2-
etoksibentsoehappoa (3 g, 0,00144 mol) ja dimetyyliforma-
midia (0,1 ml) dikloorimetaanissa (15 ml). Seosta sekoitettiin
huoneenlämpötilassa 3 tunnin ajan, sitten liuotin
haihdutettiin tyhjässä ja jäännös tislattiin atseotrooppisesti
10 sesti heksaanin (3 x 50 ml) kanssa. Raaka asylylikloridi
liuotettiin dikloorimetaaniin (20 ml) ja liuos lisättiin
tipoittain sekoitettuun liuokseen, jossa oli 2-amino-3-
metyylibentsamidia (2,16 g, 0,0144 mol) pyridiinissa (40
ml) 0 °C:n lämpötilassa. Seoksen annettiin lämmitä huone-
15 neenlämpötilaan ja sitä sekoitettiin vielä 18 tunnin ajan.
Liuotin poistettiin haihduttamalla tyhjässä, jäännös liuo-
tettiin dikloorimetaaniin (50 ml) ja tämä liuos pestiin
sitten kyllästetyllä natriumkarbonaatin vesiliuoksella (50
ml), 2 N suolahapolla (50 ml) ja kyllästetyllä suolaliuok-
20 sella (50 ml), sitten kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin
tyhjässä. Jäännöksen trituroiminen dietyylieetterin kanssa
tuotti otsikon yhdisteen valkoisena kiinteänä aineena
(2,14 g, 44 %); sulamispiste 214 - 216 °C.

Havaittu: C 66,81; H 5,98; N 8,16;

25 C₁₉H₂₀N₂O₄ vaatii: C 67,04; H 5,92; N 8,23 %.

Valmistus 15**2-(5-asetyyli-2-etoksifenyyli)-8-metyylikinatso-
lin-4(3H)-oni**

Otsikon yhdiste valmistettiin 2-(5-asetyyli-2-
30 etoksibentsamido)-3-metyylibentsamidista seuraten valmis-
tuksen 4 menetelmää ja saatiin värittömänä kiinteänä ai-
neena (92 %); sulamispiste 196 - 197 °C.

Havaittu: C 70,97; H 5,69; N 8,66;

C₁₉H₁₈N₂O₃ vaatii: C 70,79; H 5,63; N 8,75 %.

35

Valmistus 16**3-karbamoyyli-2-nitrobentsamidi**

Oksalyylikloridia (11,9 g, 0,094 mol) lisättiin tipoittain sekoitettuun liuokseen, jossa oli 2-nitroisoftaalihappoa (5 g, 0,0245 mol) ja dimetyyliformamidia (0,1 ml) dikloorimetaanissa (100 ml). Kuuden tunnin kuluttua huoneenlämpötilassa liuotin poistettiin haihuttamalla tyhjöissä. Jäännös trituroitiin heksaanin (3 x 20 ml) kanssa ja liuotettiin tetrahydrofuraaniin (30 ml), sitten tämä liuos lisättiin tipoittain sekoitettuun ammoniumhydroksidin vesiliuokseen (30 ml) 0 °C:n lämpötilassa. Sitten 18 tunnin kuluttua huoneenlämpötilassa seos haihdutettiin kuiviin tyhjöissä ja jäännökseen lisättiin vettä (20 ml). Suodattaminen ja sen jälkeen raajan tuotteen kiteyttäminen dimetyyliformamidin, metanolin ja etyyliasetaatin seoksesta tuotti otsikon yhdisteen värittöminä kiteinä (4 g, 80 %); sulamispiste 283 - 285 °C.

Havaittu: C 46,27; H 3,29; N 19,89;

C₈H₇N₃O₄ vaatii: C 45,94; H 3,37; N 20,09 %.

20

Valmistus 17**2-amino-3-karbamoyyllibentsamidi**

3-karbamoyyli-2-nitrobentsamidi (0,6 g, 0,0029 mol) liuotettiin etanoliin (50 ml) ja liuosta sekoitettiin 5-%:isen palladium-hiilellä-katalyytin (0,1 g) kanssa vetyaineessa 0,345 MPa:n (50 psi, 3,45 bar) paineessa ja 50 °C:n lämpötilassa 5 tunnin ajan. Katalyytti poistettiin suodattamalla, liuotin haihdutettiin tyhjöissä ja jäännös kiteytettiin vedestä, jolloin saatiin otsikon yhdiste harmaana kiinteänä aineena (0,26 g, 50 %); sulamispiste 284 - 288 °C.

30

Havaittu: C 53,49; H 5,00; N 23,31;

C₈H₉N₃O₂ vaatii: C 53,62; H 5,06; N 23,45 %.

Valmistus 18**3-karbamoyyli-2-(2-etoksibentsamido)bentsamidi**

Otsikon yhdiste valmistettiin 2-amino-3-karbamoyyllibentsamidista ja 2-etoksibentsoylikloridista seuraten

35

valmistuksen 5 menetelmää ja saatiin värittöminä kiteinä (33 %); sulamispiste 224 - 225 °C.

Havaittu: C 62,57; H 5,18; N 12,81;

$C_{17}H_{17}N_3O_4$ vaatii: C 62,37; H 5,24; N 12,84 %.

5

Valmistus 19

Metyyli-5-asetyyli-2-n-propoksibentsoaatti

Sekoitettua seosta, jossa oli metyyli-5-asetyyli-2-hydroksibentsoaattia (10 g, 0,0515 mol), 1-jodipropaania (10,5 g, 0,0618 mol), vedetöntä kaliumkarbonaattia (14,2 g, 0,103 mol) ja 2-butanonia (200 ml), kuumennettiin pautausjäähdyttären 18 tunnin ajan. Sitten lisättiin vielä 1-jodipropaania (10,5 g, 0,0618 mol) ja kuumentamista pautausjäähdyttären jatkettiin vielä 24 tunnin ajan. Liuotin poistettiin haihduttamalla tyhjössä ja jäännös jaettiin veden (200 ml) ja etyyliasetaatin (200 ml) kesken. Vesipi-
10 toinen faasi uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 100 ml), sitten orgaaniset liuokset yhdistettiin, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin tyhjössä. Jäännös kromatografoitiin silikageelin (120 g) avulla käyttären eluointigradi-
15 dienttina metanolia dikloorimetaanissa (0 - 1 %), sitten tuotteen kiteyttäminen etyyliasetaatihexaanista tuotti otsikon yhdisteen valkoisina kiteinä (6,85 g, 56 %); sulamispiste 49 °C.

Havaittu: C 65,76; H 6,72.

25

$C_{13}H_{16}O_4$ vaatii: C 66,08; H 6,83 %.

Valmistus 20

5-asetyyli-2-n-propoksibentsoehappo

Otsikon yhdiste valmistettiin metyyli-5-asetyyli-2-n-propoksibentsoaatista seuraten esimerkin 13 menetelmää ja saatiin värittöminä kiteinä (66 %); sulamispiste
30 104 °C.

Havaittu: C 64,84; H 6,28;

$C_{12}H_{14}O_4$ vaatii: C 64,85; H 6,35 %.

Valmistus 21**2-(5-asetyyli-2-n-propoksibentsamido)-8-metyyli-bentsamidi**

Otsikon yhdiste valmistettiin 2-amino-3-metyyli-bentsamidista ja 5-asetyyli-2-n-propoksibentsoylikloridista seuraten esimerkin 5 menetelmää ja saatiin valkoisina kiteinä (11 %); sulamispiste 189 - 190 °C.

Havaittu: C 67,63; H 6,40; N 7,85;

C₂₀H₂₂N₂O₄ vaatii: C 67,78; H 6,26; N 7,90 %.

10 **Biologinen aktiivisuus**

Seuraava taulukko esittää yhdisteiden aktiivisuutta in vitro.

Taulukko

15 **Fosfodiesterasin (PDE:n) estäminen in vitro: Selektiivisyys kalsiumista/kalmoduliinista (Ca/CAM) riippumattoman cGMP PDE:n ja cGMP-estetyn cAMP PDE:n välillä**

Esimerkki	IC ₅₀ (nM)		Selektiivisyys-suhde
	cGMP	cAMP	
5	37	>100,000	> 2,702
6	6,5	>100,000	>15,384
9	37	>100,000	> 2,702
10	54	>100,000	> 1,851
17	53	>100,000	> 1,886
19	34	67,000	1,970
21	14	>100,000	> 7,142
22	49	>100,000	> 2,040

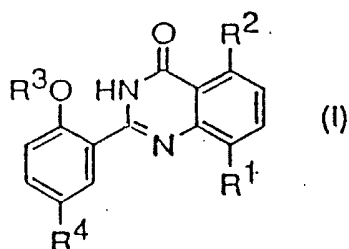
Turvallisuusprofiili

20 Esimerkkien 4 ja 5 yhdisteet on testattu kaniinilla annosten ollessa enintään 10 mg/kg ihonsisäisesti (i.d.) ja esimerkin 9 yhdiste annosten ollessa enintään 1 mg/kg ihonsisäisesti, jolloin ei havaittu merkkiä haitallisesta akuutista myrkyllisyydestä.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisen kinat-
solinonin valmistamiseksi, jolla on kaava:

5



10

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmista-
miseksi, jossa kaavassa

R^1 on H, C_{1-4} -alkyyli, C_{1-4} -alkoksi tai $CONR^5R^6$,

R^2 on H tai C_{1-4} -alkyyli,

15

R^3 on C_{2-4} -alkyyli,

R^4 on H, C_{2-4} -alkanoyyli, joka on mahdollisesti
substioitu ryhmällä NR^7R^8 , (hydroksi)- C_{2-4} -alkyyli, joka
on mahdollisesti substituoitu ryhmällä NR^7R^8 , $CH=CHCO_2R^9$,
 $CH=CHCONR^7R^8$, $CH_2CH_2CO_2R^9$, $CH_2CH_2CONR^7R^8$, $SO_2NR^7R^8$,
20 $SO_2NH(CH_2)_nNR^7R^8$ tai imidatsolyyli,

R^5 ja R^6 ovat kumpikin toisistaan riippumatta H tai
 C_{1-4} -alkyyli,

R^7 ja R^8 ovat kumpikin toisistaan riippumatta H tai
 C_{1-4} -alkyyli, tai muodostavat yhdessä typpiatomin kanssa,
25 johon ne ovat kiinnittyneet, piperidinoryhmän, morfo-
linoryhmän tai 4-(NR^{10})-1-piperatsinyyliryhmän, jolloin
mikä tahansa mainituista ryhmistä on mahdollisesti substi-
tuoitu ryhmällä $CONH_2$,

R^9 on H tai C_{1-4} -alkyyli,

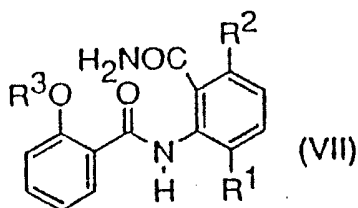
30

R^{10} on H, C_{1-3} -alkyyli tai (hydroksi)- C_{2-3} -alkyyli, ja
n on 2, 3 tai 4,

sillä ehdolla, että R^4 ei ole H, kun R^1 on H, C_{1-4} -
alkyyli tai C_{1-4} -alkoksi, t u n n e t t u siitä, että

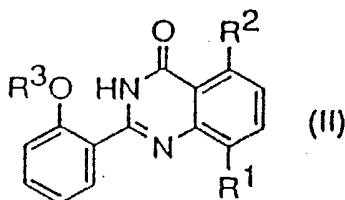
(I) syklisoidaan yhdiste, jolla on kaava:

5



jossa R^1 , R^2 ja R^3 ovat kuten edellä on määritelty, jotta saadaan yhdiste, jolla on kaava:

10



15 jossa R^1 , R^2 ja R^3 ovat kuten edellä on määritelty, minkä jälkeen mahdollisesti, kaavan (I) mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa

(A) R^4 on C_{2-4} -alkanoyyli tai (hydroksi)- C_{2-4} -alkyyli, joista kumpikin on substituoitu ryhmällä NR^7R^8 , jossa R^7 ja R^8 ovat kuten edellä on määritelty,

20 suoritetaan reaktio halogeeniasyylihalogenidin kanssa, jolla on kaava $X(C_{1-3})alkyleeni)COY$, jossa X ja Y kumpikin on halogeeni, Lewisin hapon läsnä ollessa, tai vaihtoehdon (II) ketonituote α -halogenoidaan, ja sitten kummassakin tapauksessa saatu halogeeniketoni saatetaan reagoimaan kaavan R^7R^8NH mukaisen amiinin kanssa, mitä mahdollisesti seuraa saadun aminoketonin pelkistäminen,

25 (B) R^4 on $CH=CHCONR^7R^8$ tai $CH=CHCO_2R^9$, joissa R^7 , R^8 ja R^9 ovat kuten edellä on määritelty,

30 suoritetaan aromaattinen bromaus, mitä seuraa tulokseksi saadun bromijohdannaisen reaktio sopivan akryylihapoamidin tai akryyliesterin kanssa, vastaavasti,

(C) R^4 on $CH_2CH_2CONR^7R^8$ tai $CH_2CH_2CO_2R^9$, joissa R^7 , R^8 ja R^9 ovat kuten edellä on määritelty,

suoritetaan vaiheen (B) vastaavan alkeenituotteen pelkistäminen,

(D) R^4 on $SO_2NR^7R^8$ tai $SO_2NH(CH_2)_nNR^7R^8$, joissa R^7 , R^8 ja n ovat kuten edellä on määritelty,

5 suoritetaan aromaattinen halogeenisulfonointi, mitä seuraa saadun sulfonyylihalogenidin reaktio amiinin kanssa, jolla on kaava R^7R^8NH tai $R^7R^8N(CH_2)_nNH_2$, vastaavasti

(E) R^4 on imidatsolyyli,

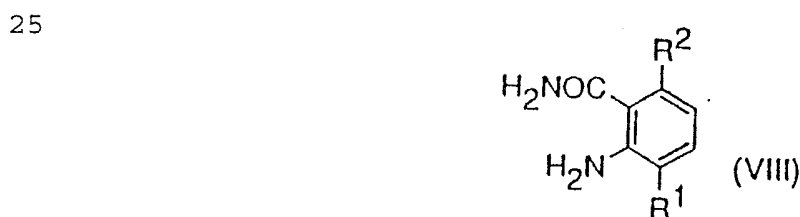
10 suoritetaan vaiheen (B) bromijohdannaisen reaktio kun R^4 on N-atomiin sitoutunut imidatsolyyli, imidatsolin kanssa kuparipronssin, jodin ja emäksen läsnä ollessa,

minkä jälkeen kaikissa tapauksissa tuote mahdollisesti eristetään farmaseuttisesti hyväksyttävänä suolana tai tuotteen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan muodostetaan, tai

15 (II) saatetaan sellainen yhdiste reagoimaan, jolla on kaava:



jossa Y on kloori tai bromi ja R^3 ja R^4 ovat kuten edellä on määritelty, aminobentsamidin kanssa, jolla on kaava:



30 jossa R^1 ja R^2 ovat kuten edellä on määritelty, minkä jälkeen saatu amidi syklisoidaan ja mahdollisesti eristetään tuotteen farmaseuttisesti hyväksyttävänä suolana tai muodostetaan tuotteen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

35 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan (VII) mukaisen yhdisteen

syklisointi saadaan aikaan käyttämällä joko natriumhydroksidia tai kaliumkarbonaattia mahdollisesti vetyperoksidin ylimäärän läsnä ollessa tai käyttämällä vedetöntä sinkki-kloridia, ja

5 vaihtoehdossa (A) Y on kloori tai bromi, Lewisin happo on alumiinikloridi tai alumiinibromidi, α -halogeenointi saadaan aikaan käyttäen 1,4-dioksaanidibromidia ja pelkistävä aine on natriumboorihydridi,

10 vaihtoehdossa (B) aromaattinen bromaus toteutetaan käyttäen joko bromia tai N-bromisukkinimidiä ja seuraava reaktio joko akryylihappoamidin tai akryyliesterin kanssa toteutetaan Heckin reaktion olosuhteissa käyttäen tri-*o*-tolyyfosfiinia, palladium(II)asetaattia ja trietyyliamiinia,

15 vaihtoehdossa (C) alkeenin pelkistäminen toteutetaan palladiumin katalysoiman hydrauksen avulla,

vaihtoehdossa (D), halogeenisulfonointireagenssi on kloorisulfonihappo ja reaktio $R^7R^8NH:n$ tai $R^7R^8N(CH_2)_nNH_2:n$ kanssa toteutetaan käyttäen mainitun amiinin ylimäärää,

20 vaihtoehdossa (E) imidatsolia on läsnä ylimäärin ja emäs on vedetön kaliumkarbonaatti.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistettu kaavan (I) mukainen yhdiste on valittu seuraavista:

25 2-{2-etoksi-5-[4-(2-hydroksietyyli)-1-piperatsinyylisulfonyyli]fenyyli}-8-metyylikinatsolin-4(3H)-oni,

2-{5-[4-(2-hydroksietyyli)-1-piperatsinyylisulfonyyli]-2-n-propoksifenyyli}-8-metyylikinatsolin-4(3H)-oni,

30 8-metyyli-2-{5-[2-(4-metyyli-1-piperatsinylikarbonyyli)etenyyli]-2-n-propoksifenyyli}kinatsolin-4(3H)-oni,

8-karbamoyyli-2-{2-etoksi-5-[4-(2-hydroksietyyli)-1-piperatsinyylisulfonyyli]fenyyli}kinatsolin-4(3H)-oni ja

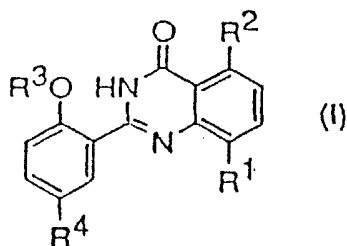
35 8-etyylikarbamoyyli-2-(2-n-propoksifenyyli)kinatsolin-4(3H)-oni,

tai näiden farmaseuttisesti hyväksyttävistä suo-
loista.

Patentkrav

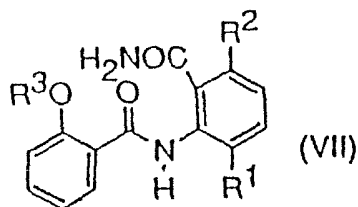
1. Förfarande för framställning av en terapeutiskt användbar kinazolinon med formeln

5

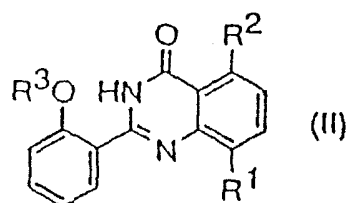


eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav, i vilken formeln

- R^1 är H, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxi eller $CONR^5R^6$,
 10 R^2 är H eller C_{1-4} -alkyl,
 R^3 är C_{2-4} -alkyl,
 R^4 är H, C_{2-4} -alkanoyl, som eventuellt är substituerad med en grupp NR^7R^8 , (hydroxi)- C_{2-4} -alkyl, som eventuellt är substituerad med en grupp NR^7R^8 , $CH=CHCO_2R^9$,
 15 $CH=CHCONR^7R^8$, $CH_2CH_2CO_2R^9$, $CH_2CH_2CONR^7R^8$, $SO_2NR^7R^8$,
 $SO_2NH(CH_2)_nNR^7R^8$ eller imidazolyl,
 R^5 och R^6 är vardera oberoende av varandra H eller C_{1-4} -alkyl,
 R^7 och R^8 är vardera oberoende av varandra H eller
 20 C_{1-4} -alkyl, eller bildar tillsammans med kväveatomen, till vilken de är bundna, en piperidinogrupp, morfolinogrupp eller en 4-(NR^{10})-1-piperazinyngrupp, varvid vilken som helst av nämnda grupper är eventuellt substituerad med gruppen $CONH_2$,
 25 R^9 är H eller C_{1-4} -alkyl,
 R^{10} är H, C_{1-3} -alkyl eller (hydroxi)- C_{2-3} -alkyl, och n är 2, 3 eller 4,
 förutsatt att R^4 ej är H, då R^1 är H, C_{1-4} -alkyl eller C_{1-4} -alkoxi, k ä n n e t e c k n a t därav, att
 30 (I) en förening med formeln:



där R^1 , R^2 och R^3 är så som ovan definierats, cykliseras för erhållande av en förening med formeln:



5 där R^1 , R^2 och R^3 är så som ovan definierats, varefter eventuellt för erhållande av en förening med formeln (I), där

(A) R^4 är C_{2-4} -alkanoyl eller (hydroxi)- C_{2-4} -alkyl, vilka vardera är substituerade med en grupp NR^7R^8 , där R^7 och R^8 är så som ovan definierats,

10 utförs en reaktion med en halogenacylhalogenid med formeln $X(C_{1-3}\text{-alkylen})COY$, där X och Y vardera är halogen, i närvaro av en Lewis-syra, eller ketonprodukten i alternativ (II) α -halogeneras, och därefter omsätts i vardera
15 fallet den erhållna halogenketonen med en amin med formeln R^7R^8NH , varefter eventuellt följer reduktion av den erhållna aminoketonen,

(B) R^4 är $CH=CHCONR^7R^8$ eller $CH=CHCO_2R^9$, där R^7 , R^8 och R^9 är så som ovan definierats,

20 utförs aromatisk bromering, varefter följer reaktion av det resulterande bromderivatet med en lämplig akrylsyraamid respektive akrylester,

(C) R^4 är $CH_2CH_2CONR^7R^8$ eller $CH_2CH_2CO_2R^9$, där R^7 , R^8 och R^9 är så som ovan definierats,

25 utförs reduktion av motsvarande alkenprodukt i steg (B),

(D) R^4 är $SO_2NR^7R^8$ eller $SO_2NH(CH_2)_nNR^7R^8$, där R^7 , R^8 och n är så som ovan definierats,

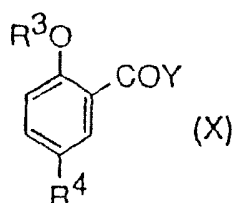
utförs aromatisk halogensulfonering, varefter följer reaktion av den erhållna sulfonylhalogeniden med en amin med formeln R^7R^8NH respektive $R^7R^8N(CH_2)_nNH_2$,

(E) R^4 är imidazolyl,

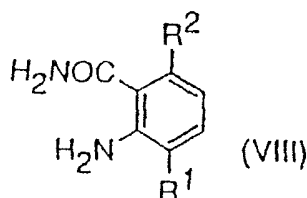
5 utförs en reaktion av bromderivatet i steg (B), då R^4 är till N-atomen bunden imidazolyl, med imidazol i närvaro av kopparbrons, jod och en bas,

varefter i vart och ett fall produkten eventuellt isoleras som ett farmaceutiskt godtagbart salt eller ett
10 farmaceutiskt godtagbart salt av produkten bildas, eller

(II) en förening med formeln:



där Y är klor eller brom och R^3 och R^4 är som ovan definierats, omsätts med en aminobensamid med formeln:



där R^1 och R^2 så som ovan definierats, varefter den erhållna amiden cykliseras och eventuellt isoleras som ett
20 farmaceutiskt salt av produkten eller ett farmaceutiskt salt av produkten bildas.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att cykliseringen av föreningen med formeln (VII) åstadkoms genom att använda antingen natriumhydroxid eller kaliumkarbonat eventuellt i närvaro av
25 ett överskott av väteperoxid, eller genom att använda vattenfri zinkklorid, och

i alternativ (A) är Y klor eller brom, Lewis-syran är aluminiumklorid eller aluminiumbromid, α -halogeneringen

åstadkoms under användning av 1,4-dioxandibromid och reduktionsmedlet är natriumborhydrid,

i alternativ (B) utförs den aromatiska bromeringen under användning av antingen brom eller N-bromsuccinamid och följande reaktion utförs antingen med akrylsyraamid eller akrylester under Heck-reaktionsbetingelser genom att använda tri-*o*-tolylfosfin, palladium(II)-acetat och trietylamin,

i alternativ (C) utförs reduktionen av alkenen med delst palladiumkatalyserad hydrering,

i alternativ (D) är halogensulfoneringsreagenset klorsulfonsyra och reaktionen med R^7R^8NH eller $R^7R^8N(CH_2)_nNH_2$ utförs under användning av överskott av nämnda amin,

i alternativ (E) är imidazolen närvarande i ett överskott och basen är vattenfritt kaliumkarbonat.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att den framställda föreningen med formeln (I) är vald bland följande:

20 2-{2-etoxi-5-[4-(2-hydroxietyl)-1-piperazinylsulfonyl]fenyl}-8-metylkinazolin-4 (3H)-on,

2-{5-[4-(2-hydroxietyl)-1-piperazinylsulfonyl]-2-n-propoxifenyl}-8-metylkinazolin-4 (3H)-on,

8-metyl-2-{5-[2-(4-metyl-1-piperazinylkarbonyl)-etenyl]-2-n-propoxifenyl}kinazolin-4 (3H)-on,

8-karbamoyl-2-{2-etoxi-5-[4-(2-hydroxietyl)-1-piperazinylsulfonyl]fenyl}kinazolin-4 (3H)-on, och

8-etylkarbamoyl-2-(2-n-propoxifenyl)kinazolin-4 (3H)-on,

30 eller farmaceutiskt godtagbara salter därav.