



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGKNINGSSKRIFT 63934

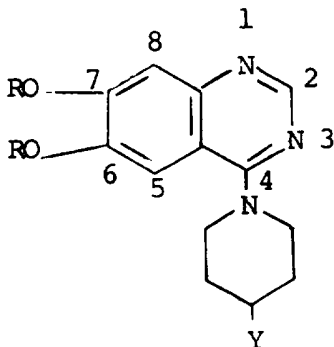
C
(45) Patentti- ja rekisterihallitus 19.11.1983
Patent- och registerstyrelsen

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 D 401/04
// C 07 D 239/94

(21) Patentihakemus — Patentansökn. 783325
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 01.11.78
(23) Alkuperäpäivä — Giltighetsdag 01.11.78
(41) Tulit julkaistuksi — Blivit offentlig 04.05.79
(44) Nähtäväksi panon ja kuul.julkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 31.05.83
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 03.11.77
Englanti-England(GB) 45669/77

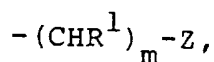
- (71) Pfizer Corporation, Calle 15 1/2, Avenida Santa Isabel, Colon, Panama(PA)
- (72) Simon Fraser Campbell, Deal, Kent, John Christopher Danilewicz, Ash, Nr. Canterbury, Kent, Allan Leslie Ham, Broadstairs, Kent, John Kendrick Stubbs, Deal, Kent, Englanti-England(GB)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettävien 6,7-dimetoksi-4-(4-substituoitu piperidino)kinatsoliinien valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av 6,7-dimetoxi-4-(4-substituerad piperidino)kinazoliner användbara för behandling av bristande hjärtfunktion

Keksinnön kohteena on menetelmä sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettävien kaavan I mukaisten 6,7-dimetoksi-4-(4-substituoitu piperidino)kinatsoliinien tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi,

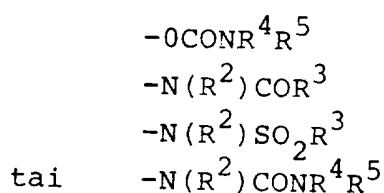


(I)

jossa kaavassa R on alempi alkyyliryhmä; ja Y on ryhmä, jolla on kaava



jossa R^1 on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä ja m on 1 tai 2, sillä ehdolla, että kun m on 2, on jokainen R^1 samanlainen tai erilainen; ja Z on



joissa R^2 on vety tai alempi alkyyli, R^3 on alempi alkyyli, bentsyyli tai fenyyli ja R^4 ja R^5 ovat kumpikin itsenäisesti vetyjä tai merkitsevät samaa kuin R^3 .

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat fosfodiesteri-inhibiitoreja ja sydänlääkkeitä, joiden eräs edullinen ryhmä selektiivisesti lisää sydänlihaksen supistumisvoimaa aiheuttamatta merkittäviä lisäyksiä sydämen nopeuteen. Yhdisteet ovat käyttökelpoisia sydämen kunnon, erityisesti sydämen toiminnan vajavuuden parantavassa tai ehkäisevässä hoidossa.

Tässä yhdisteessä alemmat alkyyli- tai alkoksiryhmät sisältävät korkeintaan 6 hiiliatomia, edullisesti 4 hiiliatomia ja ne voivat olla suoraketjuisia tai haaraketjuisia.

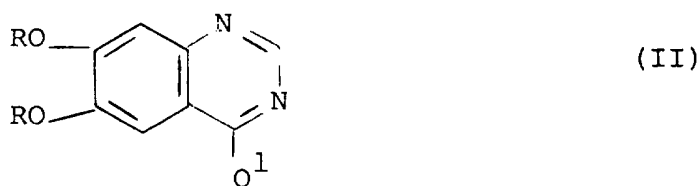
Keksinnön mukaiset yhdisteet, jotka sisältävät yhden tai useamman epäsymmetrisen keskuksen, esiintyvät yhtenä tai useampana enantiomeeriparina ja tällaiset parit tai yksittäiset isomeerit voidaan erottaa fysikaalisin menetelmin, esim. fraktioitavasti kiteyttämällä sopivia suoloja.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat on muodostettu ei-myrkyllisten happojen kanssa, jotka sisältävät farmaseuttisesti hyväksyttäviä anioneja; tällaisia

ovat esim. hydrokloridi-, hydrobromidi-, hydrojodidi-, sulfaatti- tai bisulfaatti-, fosfaatti- tai vetyfosfaatti-, asetaatti-, maleaatti-, fumaraatti-, laktaatti-, tartraatti-, sitraatti-, glukonaatti-, sakka- raatti- ja p-tolueenisulfonaattisuolat.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä valmistetaan siten, että

a) saatetaan kinatsoliini, jolla on kaava:



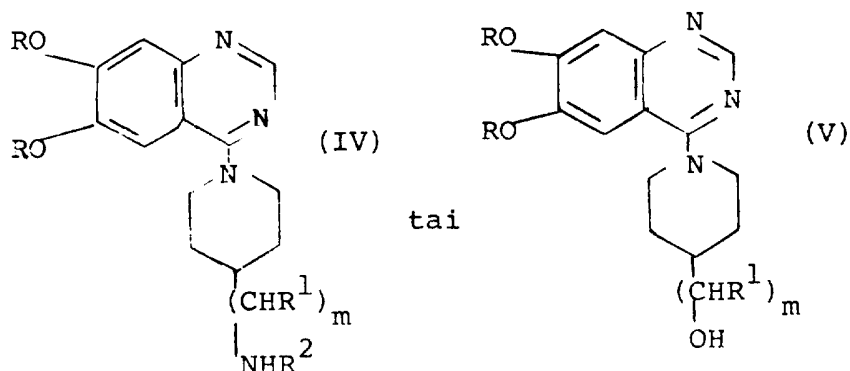
jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä ja Q^1 on helposti poistuva ryhmä, kuten kloori, bromi, jodi, alempi alkoksi tai alempi alkyylitio, reagoimaan amiinin kanssa, jolla on kaava



jossa Y tarkoittaa samaa kuin edellä:

tai

b) sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Z on $-N(R^2)CONHR^5$ tai $-OCONHR^5$, joissa R^2 on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä ja R^5 on vety, alempi alkyyli, bentsyyli tai fenyyl, saatetaan kinatsoliini, jolla on kaava:



jossa R, R¹, R² ja m tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan isosyanaatin kanssa, jolla on kaava R⁵NCO, jossa R⁵ merkitsee samaa kuin edellä, paitsi ei vetyä, tai yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R⁵ on vety, natrium- tai kaliumsyanaatin kanssa, hapon läsnäollessa: minkä jälkeen kohdasta a) tai b) saatu tuote mahdollisesti muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi antamalla sen reagoida ei-myrkyllisen hapon kanssa.

Kaavan II mukaisessa yhdisteessä Q¹ on edullisesti kloori tai bromi. Kohdan a) mukainen reaktio saatetaan edullisesti tapahtumaan inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten etanolissa, kuumentaan esim. palautusjäähdyttäen, lämpötilassa väliltä 75-150°C n. 4 tuntiin asti. Kun Q¹ on kloori, bromi tai jodi, on edullista lisätä emästä, kuten trietyyliamiinia tai ylimäärä kaavan (III) mukaista reagenssia.

Tuote voidaan eristää ja puhdistaa tavanomaisin menetelmin.

Kaavan (III) mukaiset yhdisteet ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai niitä voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä, esim. hydraamalla vastaavia pyridiinijohdannaisia, jotka on valmistettu tavanomaisin menetelmin.

Kohdassa b) happo voidaan lisätä käyttäen kaavan (IV) mukaisen yhdisteen happoadditiosuolaa lähtöaineena. Reaktio saatetaan tyypillisesti tapahtumaan sekoittamalla reagoivat aineet keskenään inertissä orgaanisessa liuottimessa, esim. kloroformissa huoneen lämpötilassa, sekoittaen aina n. 72 tuntiin asti. Tuote voidaan eristää ja puhdistaa tavanomaisin menetelmin.

Valmistettaessa yhdisteitä, joissa 7 on -OCONHR⁵, reaktioaika on korkeintaan 24 tuntia, ja mahdollisesti tarvitaan lämmittämistä.

Kaavojen (IV) ja (V) mukaisia lähtöaineita voidaan valmistaa tavanomaisin menetelmin.

Lopputuote voidaan eristää ja puhdistaa tavanomaisin menetelmin.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden happoadditiosuoloja voidaan valmistaa raa'asta tai puhtaasti vapaasta emästuotteesta tavanomaisella menetelmällä saattamalla vapaa emäs reagoimaan hapon kanssa inertissä liuottimessa, esim. sekoittamalla kummankin alkoholiliuoksia ja kokoamalla syntynyt sakka suodattamalla. Tuote voidaan sitten kiteyttää uudelleen puhtaaksi.

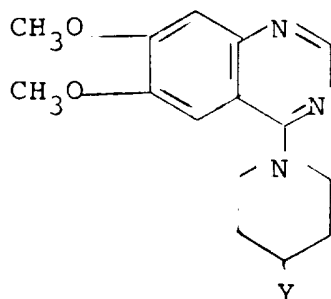
Edellä esitetyissä valmistustavoissa käytettyjä kinatsoliini-lähtöaineita voidaan valmistaa menetelmillä, jotka ovat analogisia tekniikan tason tuntemien kanssa. Samoin piperidiini ja muut käytetyt lähtöaineet ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai niitä voidaan valmistaa tunnetuin menetelmin.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden sydänlääkevaikutus voidaan osoittaa yhdellä tai useammalla seuraavista testeistä a) supistusvoiman lisääminen eristetyssä, spontaanisti lyövässä marsun kaksoiskammiovalmisteessa; (b) sydänlihaksen supistuskyvyn lisääminen (vasen kammio dp/dt max.) nukutetussa koirassa, jolla on vasen kammiokatetri; (c) sydänlihaksen supistuskyvyn lisääminen tajuissaan olevassa koirassa, jolle on asennettu siirtoelin vasempaan kammioon.

Esillä olevan hakemuksen mukaisten yhdisteiden sydämen toimintaa stimuloiva vaikutus määritettiin käyttämällä seuraavaa testiä:

Nembutaalilla (30 mg/kg, annettu intravenöösisti) nukutettujen naaras- tai koiraspuolisten beagle-koirien sydämen vasen kammiopaine (LPV) mitattiin Millar-siirtoelimellä, joka oli asennettu vasempaan kammioon vasemman päävaltimon kautta. Vasen kammiopaine rekisteröitiin nelikanavaisella piirturilla, ja derivaattorilla määritettiin vasemman kammiopaineen maksimimuutos testiyhdisteiden vaikutuksesta. Testiyhdiste, liuotettuna inerttiin liuottimeen, annettiin koe-eläimille injektiona reisivaltimoon. Vasemman kammiopaineen maksimimuutos ($\frac{dp}{dt}/\overline{\max}$) kuvaa testiyhdisteen aiheuttamaa sydämen supistusvoiman prosentuaalista maksimimuutosta. Koska kunkin koiran reaktio stimulantille saattaa vaihdella, kutakin koetulosta täytyi verrata vastaavaan tulokseen, joka oli saatu samalla koiralla käyttäen tunnettua sydämen toiminnan stimulanttia 4-(4- β -n-butyyliureido)piperidino)-6,7-dimetoksinatsoliinia. Tämä yhdiste tunnetaan yleisnimellä bukvineraani, ja se on kuvattu US-patenttijulkaisussa 4 001 422. Tätä tunnettua sydämen toiminnan stimulanttia injektoitiin myös reisivaltimoon sopivaan liuottimeen liuotettuna, ja tulos rekisteröitiin kuten edellä on kuvattu; tätä kinatsoliinia annettiin koe-eläimille vähintään 30 minuuttia ennen testiyhdisteen antamista.

Tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa:



Y

Tutkitun yhdisteen aiheuttama sydämen supistusvoiman prosentuaalinen maksimumimuutos (annos 0,05 mg/kg).

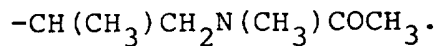
Vastaava samalla koiralla saatu tulos käyttäen bukvineraania (annos 0,25 mg/kg).

-CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	26 %	28 %
-CH ₂ CH ₂ NHCONCH ₂ H ₅	12 %	47 %
-CH ₂ NHCOCH ₃	20 %	72 %
-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)SO ₂ CH ₃	62 %	36 %
-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CONHC ₂ H ₅	48 %	58 %
-CH ₂ N(CH ₃)CONH(CH ₂) ₂ CH ₃	42 %	28 %
-CH ₂ CH ₂ NHSO ₂ .Phenyl	15 %	28 %
-CH ₂ CH ₂ N[CH(CH ₃) ₂ SO ₂ CH ₃	26 %	29 %
-CH(CH ₃)CH ₂ N(CH ₃)SO ₂ CH ₃	47 %	32 %
-CH(CH ₃)CH ₂ N(CH ₃)COCH ₃	55 %	39 %
-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CO(CH ₂) ₂ CH ₃	17 %	30 %
-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)SO ₂ .Benzyl	22 %	30 %
-CH ₂ N(CH ₃)CONH(CH ₂) ₃ CH ₃	36 %	33 %
-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)SO ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	31 %	32 %
-CH(CH ₃)CH ₂ N(CH ₃)SO ₂ C ₂ H ₅	27 %	13 %

<u>Y</u>	Testiyhdisteen aiheut- tama sydämen supistus- voiman prosentuaalinen maksimimuutos	Vastaava samalla koi- ralla saatu tulos käyt- tään bukvi- neraania (annos 0,25 mg/ kg).
$-\text{CH}_2\text{NHCONH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	25-49 % (annos 0,25 mg/kg)	31 %
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCONHC}_2\text{H}_5$	25 % (annos 0,05 mg/kg)	28 %

Tuloksista havaitaan, että esillä olevan hakemuksen mukai-
set yhdisteet ovat huomattavasti aktiivisempia kuin tunnettu bukvi-
neraani. Karkeasti ottaen esillä olevat yhdisteet ovat yhtä aktii-
visia annoksella 0,05 mg/kg kuin bukvineraani annoksella 0,25 mg/
kg.

Keksinnön mukaisista yhdisteistä erikoisen edulliseksi on
osoittautunut yhdiste, jossa R on CH_3 ja Y on



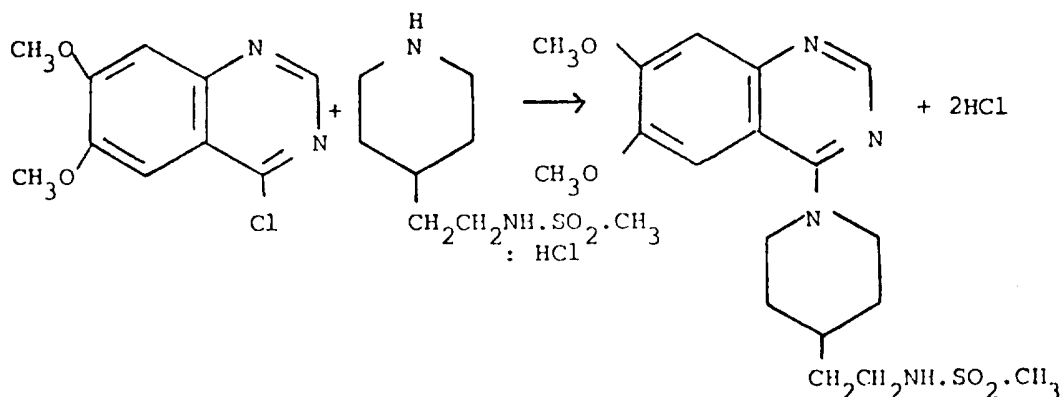
Keksintö käsittää myös kaavan (I) yhdisteiden farmaseutti-
sesti hyväksyttävät bioprekursorit.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä annetaan tavallisesti sekoit-
tettuna farmaseuttiseen kantajaan, joka on valittu ottaen huomioon
antotapa ja normaali farmaseuttinen käyttö. Niitä voidaan antaa esi-
merkiksi suun kautta, tablettien muodossa, jotka sisältävät sellai-
sia täyteaineita kuin tärkkelystä ja laktoosia, tai kapsелеissa
joko yksinään tai sekoitettuna täyteaineiden kanssa, tai eliksii-
rien tai suspensioiden muodossa, jotka sisältävät mauste- tai vä-
riaineita. Niitä voidaan antaa ruiskeina ruoansulatuskanavan ulko-
puolisesti, esimerkiksi laskimonsisäisesti, lihaksensisäisesti tai
ihonalaisesti. Ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti annettaessa nii-
tä käytetään edullisesti steriilin vesiliuoksen muodossa, joka voi
sisältää muita liuennneita aineita, esimerkiksi riittävästi suoloja
tai glukoosia liuoksen tekemiseksi isotooniseksi.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä:

Esimerkki 1

6,7-dimetoksi-4-[4-(2-metaanisulfoniamidoetyyli)piperidiini]kinatsoliinin valmistus



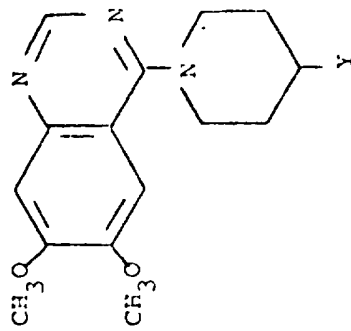
4-kloori-6,7-dimetoksi-kinatsoliinia (1,1 g), 4-(2-metaanisulfoniamidoetyyli)piperidiini-hydrokloridia (1,5 g) ja trietyyliamiinia (1,5 ml) etanolissa (30 ml) kuumennettiin yhdessä palautusjäähdyttämällä 1,5 tuntia. Liuos jäähdytettiin sitten huoneen lämpötilaan, haihdutettiin tyhjiössä, suspendoitiin veteen (70 ml) ja tehtiin emäksiseksi pH 10:een 10-%:sella vesipitoisella natriumkarbonaattiliuoksella. Seosta uutettiin kloroformilla (2 x 70 ml), uutteen yhdistettiin, kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin tyhjiössä kuiviin. Saatu vaaleankeltainen öljy hierrettiin eetterillä (70 ml) antamaan valkoinen jähmeä aine, joka koottiin suodattamalla. Tämän sakan kiteyttäminen etanolista antoi 6,7-dimetoksi-4-[4-(2-metaanisulfoniamidoetyyli)piperidiini]kinatsoliinin (1,7 g), sp. 162-164°C.

Analyysi, %:

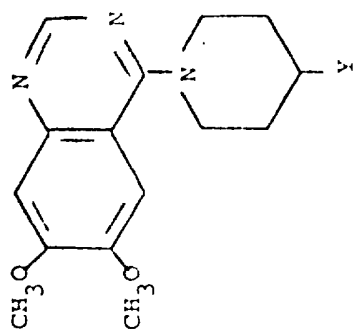
Laskettu $C_{18}H_{26}N_4O_4S$:lle: C, 54,8; H, 6,6; N, 14,2

Löydetty: C, 54,8; H, 6,6; N, 14,4.

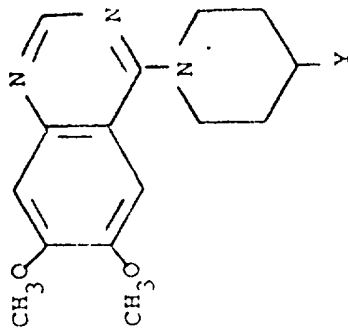
Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkissä 1 lähtien 4-kloori-6,7-dimetoksi-kinatsoliinista ja sopivasta 4-substituoidusta piperidiinistä:



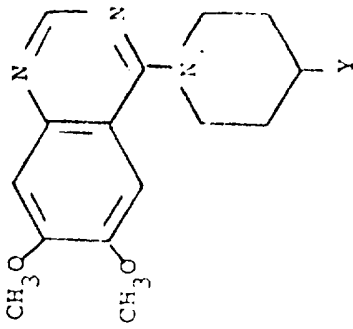
E simerkki n:o	Y	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyysi, % (teoreettinen sului ssa)		
			C	H	N
2	-CH ₂ CH ₂ NHCONHC ₂ H ₅	Vapaa enäs 198 - 201 ^o	61.7 (62.0)	7.6 7.5	18.2 18.1
3	-CH ₂ NHCOCH ₃	Vapaa enäs 177 - 181 ^o	62.4 (62.8)	6.9 7.0	16.2 16.3



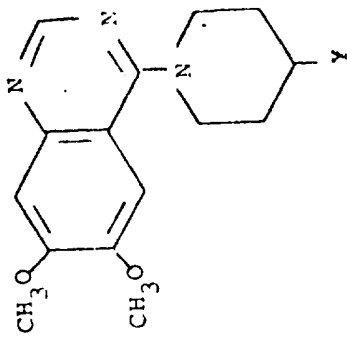
Esimerk- ki	Y	Eristetty muoto ja sp. ($^{\circ}\text{C}$)	Analyysi, % (teoreettinen sului ssa)		
			C	H	N
4	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{CH}_3$	Vapaa emäs 175°	55.4 (55.9)	7.0 6.9	13.9 13.7)
5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CONHC}_2\text{H}_5$	Vapaa emäs $170 - 171^{\circ}$	62.1 (62.8)	7.7 7.8	17.3 17.4)



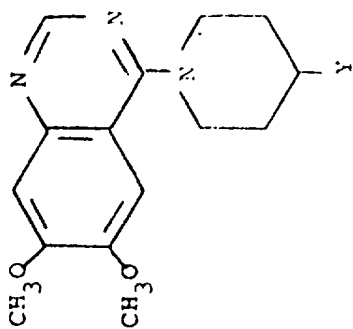
Esimerkki n:o	Y	Eristetty muoto ja sp. ($^{\circ}\text{C}$)	Analyysi, % (teoreettinen suluiissa)		
			C	H	N
6	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	Vapaa enäs 163 - 165 $^{\circ}$	62.6 (62.8)	7.8 7.8	17.2 17.4)
7	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\cdot\text{Phenyl}$	Vapaa enäs 178 - 180 $^{\circ}$	60.2 (60.5)	6.1 6.2	11.7 12.3)



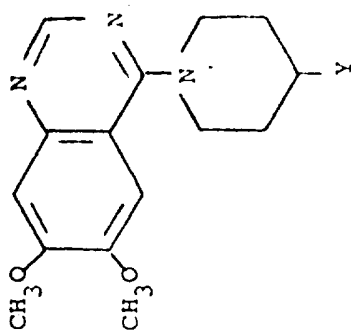
Esimerkki n:o	Y	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyysi, % (teoreettinen suluisissa)		
			C	H	N
8	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3)_2$	Hydrokloridi 221 - 224°	53.0 (53.3)	7.1 7.0	11.8 11.8
9	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{CH}_3$	Hydrokloridi- monohydraatti 183 - 188°	50.5 (50.4)	7.0 7.0	11.7 11.7



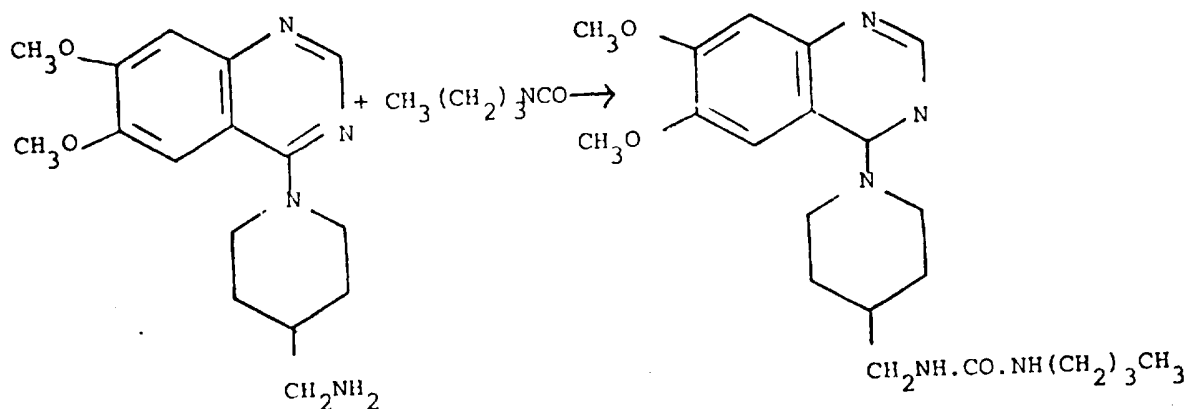
Esimerkki n:o	Y	Eristetty muoto ja sp. ($^{\circ}\text{C}$)	Analyysi, % (teoreettinen suluisissa)		
			C	H	N
10	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$	Vapaa enäs 137 - 139 $^{\circ}$	65.0 (65.3)	8.0 7.8	14.7 14.5)
11	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	Oksalaatti 172 - 174 $^{\circ}$	57.8 (58.8)	7.0 7.0	11.3 11.4)



Esimerkki n:o	Y	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyysi, % (teoreettinen suluiussa)		
			C	H	N
12	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)SO ₂ ·bentsyyli	Hypokloridi- monohydraatti, 169- 172°	55.7 (55.7)	6.3 6.5	10.0 10.4
13	-CH ₂ N(CH ₃)CONH(CH ₂) ₃ CH ₃	Vapaa emäs 154 - 157°	63.8 (63.6)	7.8 8.0	16.7 16.9



Esimerkki n:o	X	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyysi, % (teoreettinen sului:ssa)		
			C	H	N
14	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)SO ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	132 - 134°	57.6 (57.8)	7.5 7.4	12.4 12.8)
15	-CH(CH ₃)CH ₂ N(CH ₃)SO ₂ C ₂ H ₅	159 - 161°	52.1 (52.5)	6.5 6.5	10.5 10.6)

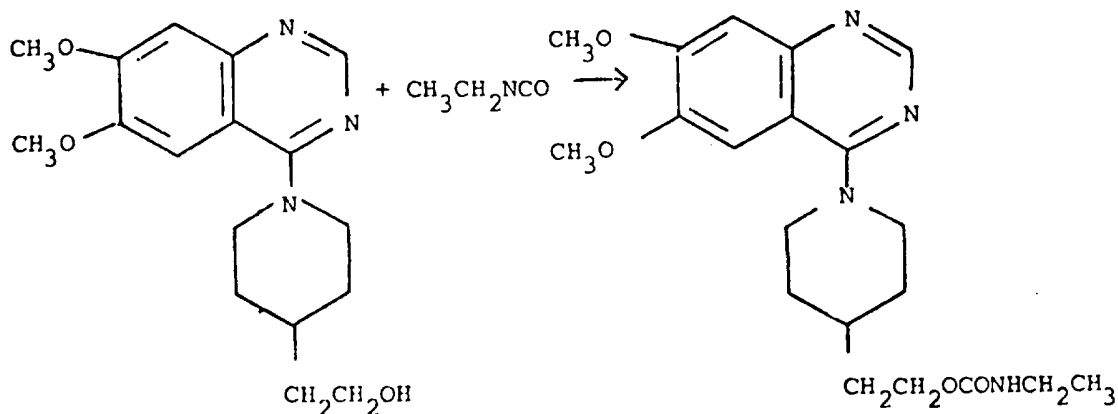
Esimerkki 166,7-dimetoksi-4-[4-(3-n-butyyliureidometyyli)piperidiini]kinatsoliinin valmistus

n-butanyyli-isosyanaattia (1,8 g) lisättiin sekoittaen 6,7-dimetoksi-4-[4-(aminometyyli)piperidiini]kinatsoliini (5 g) liuokseen kuivassa kloroformissa (100 ml). Seosta sekoitettiin sitten huoneen lämpötilassa 3 tuntia ja jätettiin seisomaan 72 tunniksi. Lisättiin yhtä suuri tilavuusmäärä 1N kloorivetyhappoa, erotettiin orgaaninen faasi, ja vesipitoinen faasi tehtiin emäksiseksi pH 10:een vesipitoisella kaliumkarbonaattiliuoksella. Seosta uutettiin kloroformilla (2 x 100 ml), uuteet yhdistettiin, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin tyhjöissä. Saatu sakka kiteytettiin kahdesti uudelleen asetonitriilistä ja sitten kerran isopropanolin ja eetterin seoksesta antamaan 6,7-dimetoksi-4-[4-(3-n-butyyliureidometyyli)piperidiini]kinatsoliini (3,3 g), sp. 141-143°C.

Analyysi, %:

Laskettu C₂₁H₃₁N₅O₃:lle: C, 62,8; H, 7,8; N, 17,4

Löydetty: C 62,7; H, 7,8; N, 17,7

Esimerkki 176,7-dimetoksi-4-[4-(2-N-etyylikarbomoyylioksietyyli)piperidiini]kinatsoliinin valmistus

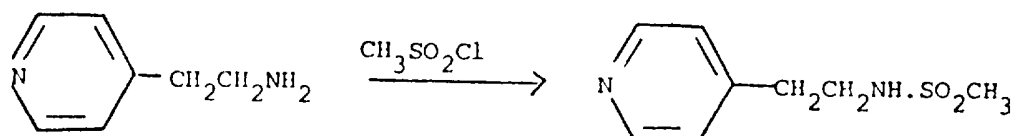
6,7-dimetoksi-4-[4-(2-hydroksietyyli)piperidiini]kinatsoliinia (1,5 g) ja etyyli-isosyanaattia (4 g) sekoitettiin keskenään kuivassa kloroformissa (50 ml) sekoittaen huoneen lämpötilassa 18 tuntia, kuumennettiin sitten palautusjäähdyttään 7 tuntia. Liuos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja haihdutettiin tyhjöissä antamaan väritön öljy, joka liuotettiin pienimpään mahdolliseen määrään kloroformia ja pantiin kromatografikolonniin, joka oli täytetty "Florisil'illä" (kauppamerkki) (100 g) kloroformissa, yläpäähän. Kolonni eluoiittiin kloroformilla, jossa oli 5 % metanolia. Koottiin 50 ml:n jakeita ja tarkkailtiin ohutlevykromatografiaa käyttäen. Sopivat jakeet yhdistettiin ja haihdutettiin tyhjiössä kuiviin, jolloin saatiin puhdas 6,7-dimetoksi-4-[4-(2-N-etyylikarbomoyylioksietyyli)piperidiini]kinatsoliini (0,8 g), sp. 145°C.

Analyysi, %:

Laskettu C₂₀H₂₈N₄O₄:lle C, 61,8; H, 7,3; N, 14,4

Löydetty: C, 61,5; H, 7,5; N, 14,5.

Seuraavat valmistukset, joissa kaikki lämpötilat ovat C-asteissa, valaisevat tiettyjen, edellisissä esimerkeissä käytettyjen lähtöaineiden valmistusta.

Valmistus 1(A) 4-(2-metaanisulfoniamidoetyyli)pyridiinin valmistus

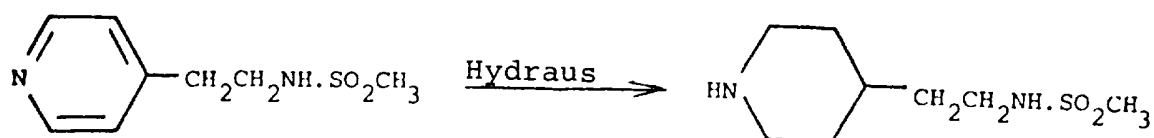
Metaanisulfonyylikloridia (3,5 g) lisättiin hitaasti 4-(2-aminoetyyli)pyridiiniin (3,6 g) ja trietyyliamiiniin (3,0 g) kloroformissa (40 ml). Lämpötila pidettiin lisäämisen aikana 40°C:n alapuolella, minkä jälkeen oranssinvärisen liuoksen annettiin seistä huoneen lämpötilassa yli yön. Sitten lisättiin vettä (50 ml), erotettiin kloroformifaasi ja vesipitoinen faasi uutettiin kloroformilla (100 ml). Nämä kaksi kloroformiliuosta yhdistettiin, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin tyhjiössä keltaiseksi öljyksi, joka jähmettyi välittömästi. Tämä jähmeä aine kiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 4-(2-metaanisulfoniamidoetyyli)pyridiinin valkoisia kiteitä (1,4 g).

Pieni näyte kiteytettiin uudelleen etanolista, sp. 114-116°C.

Analyysi, %:

Laskettu C₈H₁₂N₂O₂:lle: C, 48,0; H, 6,0; N, 14,0

Löydetty: C, 47,9; H, 6,0; N, 14,0.

(B) 4-(2-metaanisulfoniamidoetyyli)piperidiinin valmistus

4-(2-metaanisulfoniamidoetyyli)pyridiiniä (8,4 g) etanolissa (85 ml) tehtiin happameksi pH 2:een 2N HCl:lla ja hydrattiin huoneen lämpötilassa 350 kPa:n paineessa platinaoksidikatalyytillä, kunnes vetyä ei enää kulunut. Katalyytti poistettiin sitten suodattamalla ja suodos haihdutettiin kuiviin tyhjiössä, jolloin saatiin valkoinen sakka,

joka liuotettiin pienempään mahdolliseen määrään kuumaa etanolia, suodatettiin nopeasti ja jätettiin huoneen lämpötilaan seisomaan yli yön. Saadut valkoiset kiteet koottiin suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 4-(2-metaanisulfoniamidoetyyli)piperidiini-hydrokloridi (8,3 g), sp. 165-167°C.

Analyysi, %:

Laskettu $C_8H_{18}N_2O_2S:HCl$:lle: C, 39,6; H, 7,9; N, 11,5

Löydetty: C, 39,6; H, 7,8; N, 11,7.

Samalla tavalla kuin osassa (A) syntetisoitiin käyttäen sopivaa sulofnyylikloridia tai happokloridia myös:

4-(2- \bar{N} -iso-propyyli-metaanisulfoniamidoetyyli)pyridiinioksaatti, sp. 129-131°C,

Löydetty: C, 46,7; H, 6,2; N, 8,0 %, $C_{11}H_{18}N_2O_2S \cdot C_2H_2O_4$ vaatii: C, 47,0; H, 6,1; N, 8,4 %;

4-(2- \bar{N} -metyyli-metaanisulfoniamidoetyyli)pyridiini- -raakaöljy; (4-(2-bentseenisulfoniamidoetyyli)pyridiini, sp. 109-110°C,

(Löydetty: C, 59,5; H, 5,4; N, 10,6 %, $C_{13}H_{14}N_2O_2S$ vaatii: C, 59,5; H, 5,4; N, 10,7 %;

(dl-4-(1- \bar{N} -metyyli-metaanisulfoniamido)prop-2-yyli)pyridiinioksaatti, sp. 155-158°C;

(4-(2- \bar{N} -metyyli-fenyylimetaanisulfoniamidoetyyli)pyridiini, sp. 109-110°C,

(löydetty: C, 62,0; H, 6,3; N, 9,7 %, $C_{15}H_{18}N_2O_2S$ vaatii: C, 62,1; H, 6,3; N, 9,7 %;

4-(2- \bar{N} -metyyli-propaanisulfoniamidoetyyli)pyridiini;

dl-4-(1- \bar{N} -metyyli-etanisulfoniamido)prop-2-yyli)pyridiini ja

4-(2- \bar{N} -metyyli-butyrylamidoetyyli)pyridiini.

Edellä esitetyt yhdisteet hydrattiin samalla tavalla kuin kohdassa (B), jolloin saatiin vastaavat piperidiinit.

Valmistus 2

(A) 4-(3-n-butyryli-1-metyyliureidometyyli)pyridiini

4-(N-metyyliaminometyyli)pyridiiniä (3,6 g) kuivassa kloroformissa (70 ml) sekoitettiin ja jäädytettiin jäähauteella samalla kun hitaasti pisaroittain lisättiin n-butyryli-isosyanaattia (9,9 g).

Seoksen annettiin seistä ympäristön lämpötilassa yli yön, minkä jälkeen lisättiin metanolia (15 ml) ja sekoittamista jatkettiin vielä 30 minuuttia. Liuottimet poistettiin haihduttamalla tyhjässä

kuiviin ja jäännös liuotettiin uudelleen etyyliasetaattiin (50 ml). Oksalaattisuola saostettiin käsittelemällä liuosta pienellä ylimäärällä oksaalihappoa etyyliasetaatissa. Uudelleenkiteyttäminen isopropanolista antoi puhtaan 4-(3-n-butyyli-1-metyyliureidometyyli)pyridiinisekvi-oksalaatin (7,2 g), sp. 86-90°.

Analyysi, %:

$C_{12}H_{19}N_3O_{1,5}(C_2H_2O_4)$ vaatii: C, 50,6; H, 6,2; N, 1,8

Löydetty: C, 50,4; H 6,6; N 11,9.

Samalla menetelmällä syntetisoitiin myös:

4-(2- $\bar{3}$ -etyyliureido $\bar{7}$ etyyli)pyridiini- raaka emäs, puhdistamaton

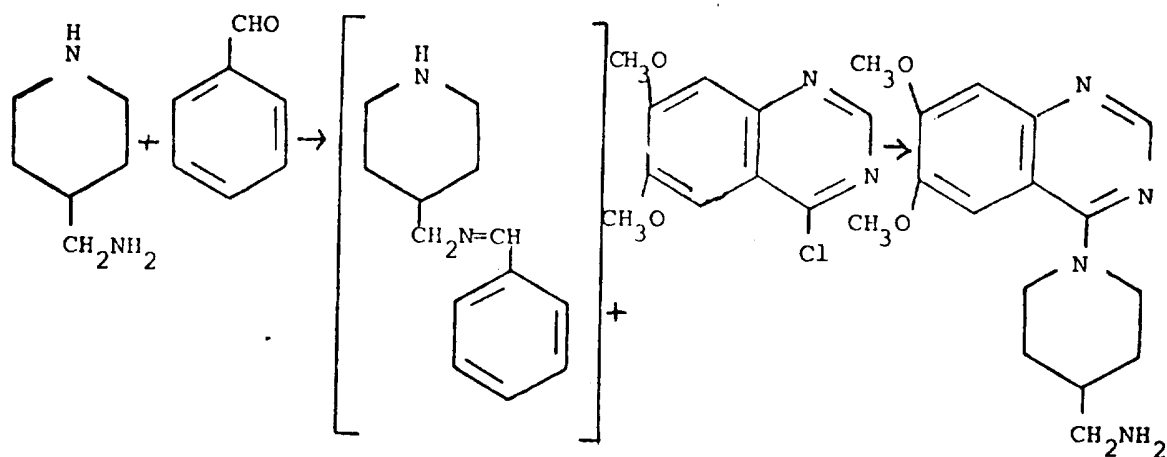
4- $\bar{1}$ -metyyli-3-n-propyyliureidometyyli $\bar{7}$ pyridiini - raaka, puhdistamaton

4-(2- $\bar{3}$ -etyyli-1-metyyliureido $\bar{7}$ etyyli)pyridiini - raaka emäs, puhdistamaton

(B) Edellä saadut pyridiinit hydrattiin sitten vastaaviksi piperidiineiksi samalla tavalla kuin valmistuksessa 1 (B).

Valmistus 3

(A) 6,7-dimetoksi-4- $\bar{4}$ -(aminometyyli)piperidiini $\bar{7}$ kinatsoliinin valmistus



4-(aminometyyli)piperidiiniä (11,4 g) ja bentsaldehydiä (10,6 g) bentseenissä (200 ml) kuumennettiin palautusjäähdyttämällä pullossa, joka oli varustettu Dean and Stark-vesiloukulla. Vaikkakin veden vapautuminen oli varsinaisesti loppunut 4 tunnin kuluttua, jatkettiin lämmittämistä vielä 8 tuntia. Bentseeni poistettiin sitten tyhjiössä, jolloin saatiin öljymäinen tuote.

Edellä esitetty valmistus toistettiin samassa mittakaavassa ja nämä kaksi tuotetta yhdistettiin, jolloin saatiin raaka 4-(bentsylideeni-aminometyyli)piperidiini (22,5 g).

Raa'an 4-(bentsylideeni-aminometyyli)piperidiinin (20 g) ja 4-kloori-6,7-dimetoksikinatsoliinin (22,5 g) dimetyyliasetamidissa (500 ml) annettiin seistä yhdessä huoneen lämpötilassa 72 tuntia. Seos haihdutettiin sitten kuiviin tyhjiössä, jolloin saatiin sakka, joka hierrettiin eetterillä (150 ml) ja suodatettiin. Eetterisuodos haihdutettiin tyhjiössä, jäännösöljyä kuumennettiin 95°C:ssa 1,5 tuntia väkevän HCl:n (10 ml) kanssa, laimennettiin vedellä (20 ml) ja uutettiin kloroformilla (2x100 ml). Kloroformiuute pestiin vedellä (20 x 20 ml) ja pesuvedet yhdistettiin kloroformiuutosta jäljelle jääneen laimennetun happaman liuoksen kanssa ja tehtiin emäksiseksi pH 11:een vesipitoisella natriumhydroksidilla. Emäksinen liuos uutettiin sitten kloroformilla (2 x 100 ml) ja utteet kuivattiin (MgSO₄ - liuos A).

Sakka, joka oli hierretty eetterin kanssa, sekoitettiin kloroformiin ja suodatettiin. Kloroformisuodosta käsiteltiin samalla tavalla kuin edellistä eetterisuodosta, jolloin saatiin liuos B.

Liuokset A ja B yhdistettiin, haihdutettiin tyhjiössä kuiviin ja kiteytettiin metyyli-sykloheksaanista, jolloin saatiin 6,7-dimetoksi-4-(4-(aminometyyli)-piperidiini)kinatsoliini (11 g), sp. 144-146°C.

Analyysi, %:

Laskettu C₁₆H₂₂N₂O₂:lle: C, 63,6; H, 7,3; N, 18,5

Löydetty: C, 63,3; H, 7,3; N, 17,8.

Valmistus 4

dl-4-(1-(N-metyyliasetamido)prop-2-yyli)pyridiini

dl-4-(1-metyyliaminoprop-2-yyli)pyridiiniä (4,5 g) etikkahapossa (15 ml) käsiteltiin varovaisesti etikkahapon anhydridillä (10 ml) minkä jälkeen seoksen annettiin seistä ympäristön lämpötilassa yli yön. Sitten lisättiin metanolia (20 ml) ylimääräisen etikkahapon anhydridin hävittämiseksi, mitä seurasi haihduttaminen tyhjiössä (40°C:ssa) metanolin ja metyyliasetaaatin poistamiseksi. Jäännös laimennettiin vedellä ja käsiteltiin annoksittain natriumkarbonaatilla (vedettömällä) kunnes se oli emäksinen (pH 10-12). Öljymäistä suspensiota uutettiin kloroformilla (3 x 60 ml) ja yhdistetyt

utteet kuivattiin (Na_2CO_3) ja haihdutettiin tyhjiössä kuiviin, jolloin saatiin lähes väritön öljy (6,8 g). Öljy tislattiin, jolloin saatiin puhdas dl-4-(1-N-metyyliasetamido)prop-2-yyli)pyridiini (3 g), kp. $138-140^\circ/0,4$ mm Hg (värittömänä öljynä).

Analyysi, %

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ vaatii: C, 65,7; H, 8,5; N, 13,9

Löydetty: C, 65,8; H 8,5; N 14,2.

Seuraava yhdiste syntetisoitiin samanlaisella menetelmällä:

4-(asetamidometyyli)pyridiini, sp. $83-88^\circ\text{C}$.

Edellä saadut yhdisteet hydrattiin samalla tavalla kuin esimerkissä 1 (B), jolloin saatiin vastaavat piperidiinit.

Valmistus 5

4-(2-isopropyliaminoetyyli)pyridiini

4-vinyylipyridiiniä (21 g) , isopropyliamiinia (24 g), väkevää kloorivetyhappoa (40 g) ja vettä (100 ml) sekoitettiin jäähdyttämällä, ja seosta keitettiin palautusjäähdyttämällä 20 tuntia. Seos jäähdytettiin, tehtiin emäksiseksi (pH 12-13) (20-%:nen NaOH) ja uutettiin kloroformilla (3 x 200 ml). Yhdistetyt utteet pestiin vedellä (100 ml), kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin tyhjiössä vihreäksi öljyksi. Öljy tislattiin ja jea, joka kiehui $84-90^\circ\text{C}/1$ mm:ssä koottiin (16,5 g) ja tunnistettiin (ydinmagneettisella resonanssispektroskopiolla) 4-(2-isopropyliaminoetyyli)pyridiiniksi.

Samalla tavalla syntetisoitiin myös:

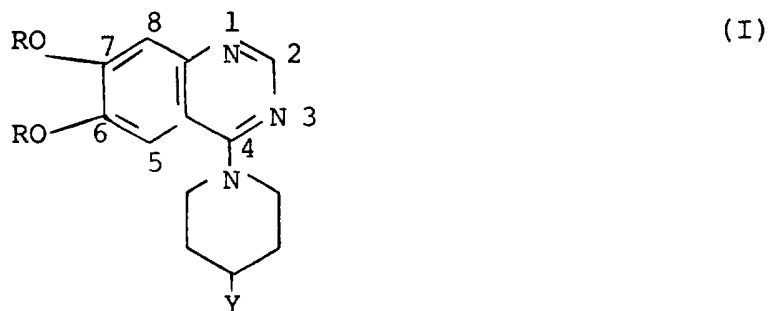
4-(2-aminoetyyli)pyridiini,

4-(2-metyyliaminoetyyli)pyridiini ja

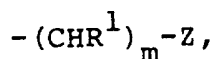
dl-4-(1-metyyliaminoprop-2-yyli)pyridiini.

Patenttivaatimukset:

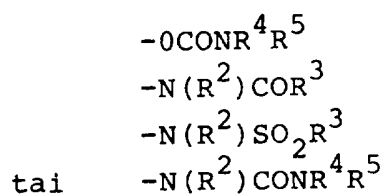
1. Menetelmä sydämen vajaatoiminnan hoitoon käytettävien kaavan I mukaisten 6,7-dimetoksi-4-(4-substituoitu piperidino)kinatsoliinien tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoaddi-tiosuolojen valmistamiseksi,



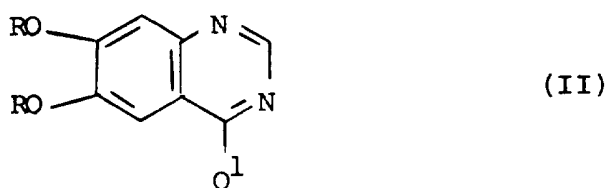
jossa kaavassa R on alempi alkyyli-ryhmä ja Y on ryhmä, jolla on kaava:



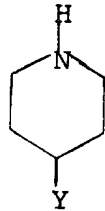
jossa R^1 on vetyatomi tai alempi alkyyli-ryhmä ja m on 1 tai 2, sillä ehdolla, että kun m on 2, on jokainen R^1 samanlainen tai erilainen; ja Z on



jossa R^2 on vety tai alempi alkyyli, R^3 on alempi alkyyli, bentsyyli tai fenyyli ja R^4 ja R^5 ovat kumpikin itsenäisesti vetyjä tai merkitsevät samaa kuin R^3 , t u n n e t t u siitä, että saatetaan kinatsoliini, jolla on kaava:



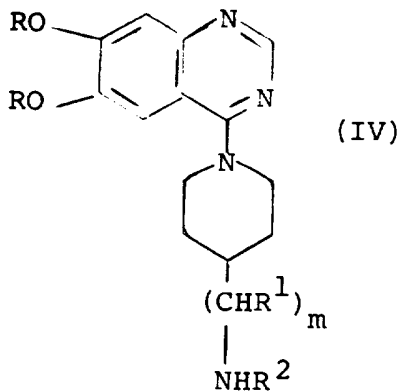
jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä ja Q^1 on helposti poistuva ryhmä, kuten kloori, bromi, jodi, alempi alkoksi tai alempi alkyy-litio, reagoimaan amiinin kanssa, jolla on kaava:



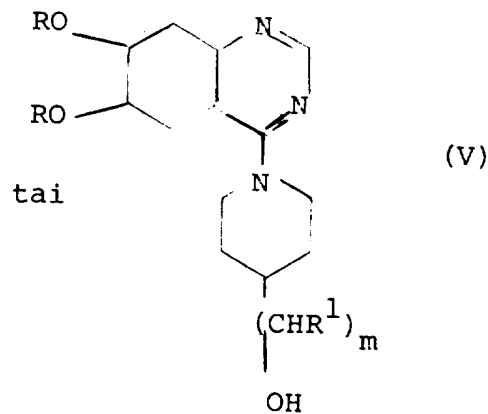
(III)

jossa Y tarkoittaa samaa kuin edellä;
tai

b) sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Z on $-N(R^2)CONHR^5$ tai $-OCONHR^5$, joissa R^2 on vetyatomi tai alempi alkyyli-ryhmä ja R^5 on vety, alempi alkyyli, bentsyyli tai fenyyli, saatetaan kinatsoliini, jolla on kaava:



(IV)



(V)

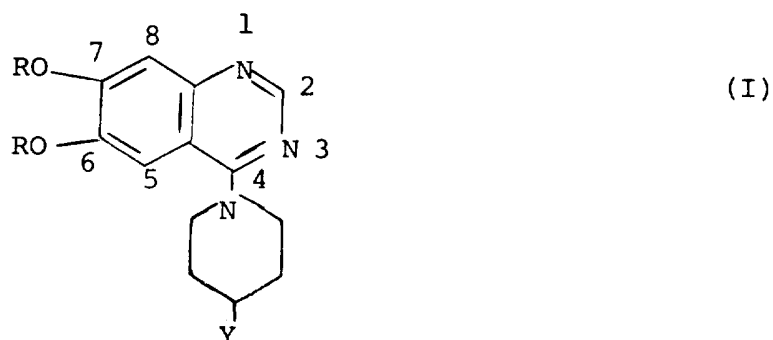
tai

joissa R, R^1 , R^2 ja m tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan isosyanaatin kanssa, jolla on kaava R^5NCO , jossa R^5 merkitsee samaa kuin edellä, paitsi ei vetyä, tai yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R^5 on vety, natrium- tai kaliumsyanaatin kanssa, hapon läsnäollessa, minkä jälkeen kohdasta a) tai b) saatu kaavan (I) mukainen tuote mahdollisesti muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi antamalla sen reagoidea ei-myrkyllisen hapon kanssa.

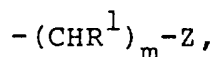
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa
R on CH_3 ja Y on $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$.

Patentkrav:

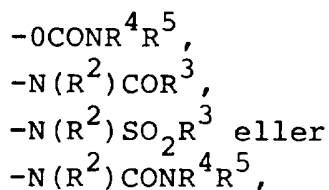
1. Förfarande för framställning av 6,7-dimetoxi-4-(4-substituerad piperidino)kinazoliner med formeln I användbara för behandling av bristande hjärtfunktion eller farmaceutiskt godtagbara syra-additionssalter därav,



i vilken formeln R är lägre alkylgrupp och Y är en grupp som har formeln:



där R^1 är väteatom eller en lägre alkylgrupp och m är 1 eller 2, förutsatt, att då m är 2, är varje R^1 lika eller olika; och Z är



där R^2 är väte eller en lägre alkyl, R^3 är en lägre alkyl, bensyl eller fenyl och R^4 och R^5 är var självständigt väte eller har samma betydelse som R^3 , k ä n n e t e c k n a d därav, att a) en kinazoliner med formeln:

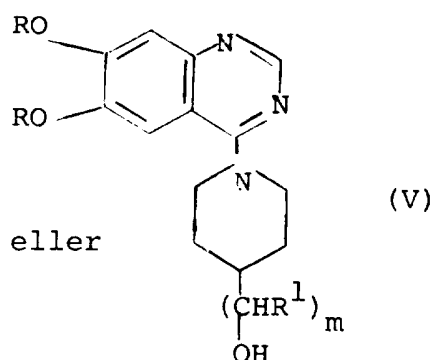
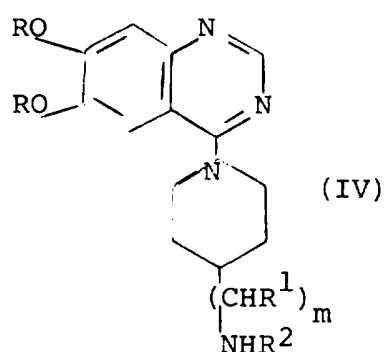


där R har den ovan definierade betydelsen och Q^1 är en lätt avlägsnande grupp såsom klor, brom, jod, lägre alkoxi eller lägre alkyltio, omsättes med en amin som har formeln:



där Y har den ovan definierade betydelsen, eller

b) för framställning av sådana föreningar med formeln I, i vilka Z är $-N(R^2)CONHR^5$ eller $-OCONHR^5$, där R^2 är en väteatom eller en lägre alkylgrupp och R^5 är väte, lägre alkyl, bensyl eller fenyl, omsättes en kinazolin som har formeln:



eller

där R, R^1 , R^2 och m har den ovan definierade betydelsen, med en isocyanat som har formeln R^5NCO , där R^5 är som ovan definierats förutom väte, eller, för framställning av föreningar, i vilka R^5 är väte, med natrium- eller kaliumcyanat, i närvaro av en syra; varefter den i punkt a) eller b) erhållna produkten med formeln (I) eventuellt omvandlas till ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionsalt genom att omsätta med en icke-toxisk syra.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln I, vari R är CH_3 och Y är $-CH(CH_3)CH_2N(CH_3)COCH_3$.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patentansökningar:
752104 (C 07 D 401/00).