(19) HU

MAGYAR NÉPKÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) 193409 (13) B

(22) A bejelentés napja: 85.02 14. (21) 4000/86
(33) US:
(32) 84.02.15.
(31) 580 409

(51) Int.Cl$_4$
C 07 D 487/04
A 61 K 31/33

(41) (42) A közzététel napja: 85.08.28.

(45) Megjelent: 1989.04.24.

Országos Találmányi Hivatal Szabadalmi Tár. TULAJDONA

(72) Feltalálók:
FRIED H.John, Palo Alto, VENUTI C. Michael, San Francisco, Kalifornia, US

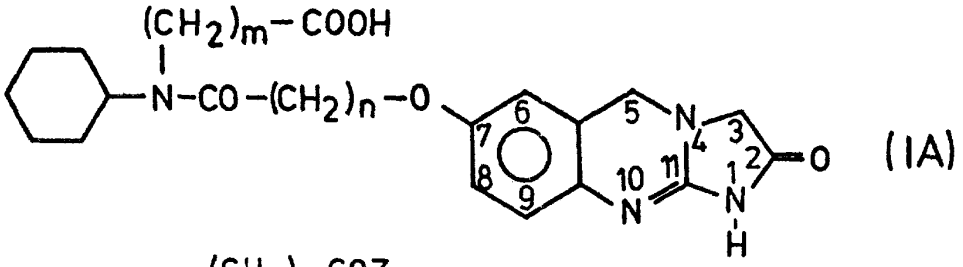
(73) Szabadalmas:
Syntex U.S.A., Inc., Palo Alto, Kalifornia, US

## (54) ELJÁRÁS 2-[N-CIKLOHEXIL-4-(2-OXO-1,2,3,5-TETRAHIDROIMIDAZO[2,1-b]KINAZOLIN-7-IL)-OXI-ALKÁN-KARBOXAMIDIL]-ALKÁNSAVAK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

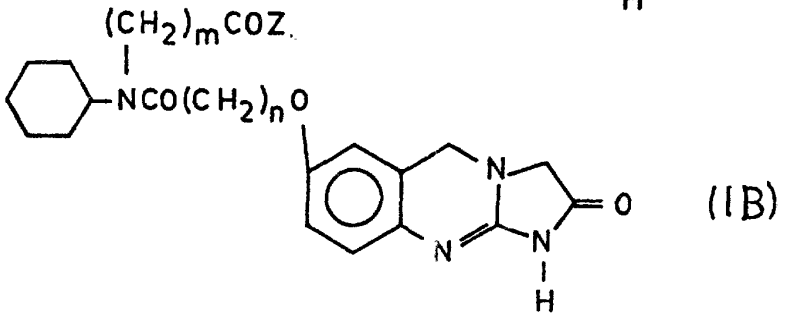
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az új, (IA) általános képletű 2-[N-ciklohexil-4-(2-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[2,1-b]kinazolin-7-il)-oxi-alkán-karboxamidil]-alkánsavak — ahol
m egész szám 1-től 4-ig,
n egész szám 1-től 6-ig —
előállítására, a (1—B) általános képletű 2-[N-ciklohexil-4-(2-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[2,1-b]kinazolin-7-il)-oxi-alkán-karboxamidil]-alkánsav-észterek — ahol Z 1—4 szénatomos alkoxicsoportot képvisel — bázisos hidrolízise útján.

Az új vegyületek 3',5'-ciklikus AMP foszfodiészteráz-inhibitor hatásúak és főként antitrombotikus, valamint metasztázis-gátló gyógyszerekként használhatók.



(IA)



(IB)

A találmány tárgya eljárás új, foszfodieszteráz-gátló hatású 2-[N-ciklohexil-4-(2-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[2,1-b]kinazolin-7-il)-oxi-alkán-karboxamidil]-alkánsavak előállítására.

A korábbi irodalomban egyes közlemények, F. Kienzle és munkatársai, Eur. J. Med. **17** (6d), 547—556 (1982); valamint 54—16325 sz. japán és 3 932 407. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, ismertettek a vérlemezkék aggregációját gátló hatású 1,5-dihidroimidazo-kinazolinonokat; ezek ugyan hasonló hatásúak, mint a jelen találmány szerint előállított vegyületek, kémiai szerkezetük tekintetében azonban eltérnek ezektől.

A találmány szerinti eljárással előállítható új 2-[N-ciklohexil-4-(2-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[2,1-b]-kinazolin-7-il)-oxi-alkán-karboxamidil]-alkánsavak a csatolt rajz szerinti (IA) általános képletnek felelnek meg; ebben a képletben
m jelentése valamely egész szám 1-től 4-ig;
n jelentése valamely egész szám 1-től 6-ig.

A találmány körébe tartozik a fenti meghatározásnak megfelelő (IA) általános képletű vegyületeket gyógyszerészeti célokra alkalmas vivőanyag és/vagy egyéb segédanyag kíséretében tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítása is.

A találmány szerinti eljárással előállítható (IA) általános képletű vegyületek, illetőleg az ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények emberen és emlős állatokon gátolják a 3',5'-ciklikus AMP-foszfodieszteráz aktivitását.

A találmány szerinti eljárással előállítható új hatóanyagok a gyógyászatban elsősorban a vérlemezkék aggregációjával kapcsolatos kóros állapotok, például trombózis gyógykezelésére és megelőzésére, emellett azonban szívműködési zavaroknak a működési zavar következtében visszaszorított szív-aktivitás serkentésén alapuló gyógykezelésére, valamint tumorok növekedésének gátlására is alkalmazhatók.

A fenti meghatározásnak megfelelő (IA) általános képletű vegyületek előállítása a találmány értelmében oly módon történik, hogy valamely (IB) általános képletű 2-[N-ciklohexil-4-(2-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[2,1-b]kinazolin-7-il)-oxi-alkán-karboxamidil]-alkánsav-észtert — ahol m és n jelentése a fentivel egyező, Z pedig 1—4 szénatomos alkoxicsoportot képvisel — bázissal hidrolizálunk, és a kapott (IA) általános képletű szabad karbonsavat elkülönítjük.

A találmány szerinti eljárás kiindulási anyagait képező (IB) általános képletű észterek szintén új vegyületek, amelyek a megfelelő (II) általános képletű vegyületek — ahol m, n, és Z a fenti jelentésűek, $R_6$ jelentése rövidszénláncú alkilcsoport — egymást követően valamely cián-halogeniddel és valamely erős bázissal való reagáltatása, vagy pedig valamely (III) általános képletű vegyületnek





— ahol n jelentése a fentivel egyező — egy ciklohexil csoporttal N-helyettesített amidképző reagenssel, előnyösen N-ciklohexil-glicin-metil-észterrel való reagáltatása útján állíthatók elő.

A találmány szerinti eljárással előállítható új (2-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[2,1-b]-kinazolinil)-oxi-alkil-amid-származékok a 3',5'-ciklikus AMP-foszfodieszteráz aktivitásának hatásos inhibitorai. E tulajdonságuk alapján ezek a vegyületek gátolják az emberi vérlemezkék adenozin-difoszfát által indukált aggregációját. Ennélfogva ezek a vegyületek eredményesen alkalmazhatók a vérlemezkék aggregációjával összefüggő különféle kóros állapotok, trombózisok gyógykezelésére és megelőzésére, így a vaszkuláris trombózisok kezelésére, a koszorúér-trombózis megelőzésére, átmeneti iszkémiás epizódok megelőzésére, a vérlemezke-trombózisok megelőzésére, valamint a protetikus eszközök (mesterséges szívbillentyűk és hasonlók) használatával kapcsolatban fellépő trombózisok, trombocitopénia vagy vérlemezke-aktiváció megelőzésére is.

Ismeretes, hogy a 3',5'-ciklikus AMP (adenozin-monofoszfát) számos enzim aktivitását szabályozza és közvetíti néhány hormon hatását is. Ezirányú tanulmányok során kitűnt, hogy a ciklikus AMP hiánya vagy a nagy affinitású 3',5'-ciklikus AMP-foszfodieszteráz aktivitásának megnövekedése különféle kóros állapotokkal jár együtt. A 3',5'-ciklikus AMP foszfodieszteráz inhibitoraiként ható vegyületek ezért eredménnyel alkalmazhatók a hipertenzió (magas vérnyomás), asztma, cukorbaj, obezitás (kóros elhízás), immun-diszfunkciók, pszoriazis, gyulladások, kardiovaszkuláris bajok, rákos megbetegedések, tumor-metasztázisok és pajzsmirigy-túltengés gyógykezelésére és megelőzésére. A ciklikus AMP-foszfodieszteráz inhibitorok különféle profilaktikus és terápiás aktivitásának széleskörű és teljesebb ismertetése például a következő művekben található: S. M. Amer: Cyclic Nucleotides as Targets for Drug Design (Advances in Drug Research, 12. kötet), Academic Press, London 1977., 1—38. old.; I. Weinryh és munkatársai, J. Pharm. Sci., 1556—1567 (1972); S. M. Amer. és W. E. Kreighbaum, J. Pharm. Sci., **64**, 1—37 (1975); D. N. Harris és munkatársai, Enzyme Inhibitors as Drugs, McMillan N. Co., Ed.: M. Sandler (1980), 127—146. old.

A találmány szerinti új vegyületek inotrop aktivitást is mutatnak. Így fokozni tudják a miokardiális kontrakciós erőt, amellyel a szívkamrák a vért a perifériális keringésbe szivattyúzzák. Ennélfogva ezek a vegyületek felhasználhatók a miokardiális zavarok gyógykezelésére is.

Ezek a vegyületek továbbá metasztázis-ellenes aktivitással is rendelkeznek.

A találmány szerinti eljárással előállítható (IA) általános képletű vegyületek képleté-

ben a gyűrűrendszer atomjainak számozását is feltüntettük.

Ebben a leírásban a találmány szerinti új vegyületek szerkezetét csak a csatolt rajz szerinti (IA) általános képlettel ábrázoljuk. Meg kell azonban jegyezni, hogy az (IA) általános képletű vegyületek több lehetséges tautomer alakban is létezhetnek; ezeket a tautomer átalakulásokat az (IC) alatti képletek szemléltetik. A vegyületek e tautomer alakok bármelyikében való előállítása is a jelen találmány részét képezi.

A találmány szerinti eljárással előállítható hatóanyagokat bármely, a ciklikus AMP-foszfodieszteráz-inhibitorok esetében szokásos módon alkalmazhatjuk a gyógyászatban. A gyógyászati alkalmazás történhet orális, parenterális vagy egyéb szisztémás úton vagy aeroszól alakjában is.

A beadás szándékolt módjától függően szilárd, félszilárd vagy folyékony készítmények, például tabletták, végbélkúpok, drazsék, kapszulák, porok, folyadékok, szuszpenziók alakjában állíthatjuk elő a találmány szerinti hatóanyagokat tartalmazó készítményeket, célszerűen az egyszeri beadásra alkalmas pontos dózist tartalmazó adagolási egységekként. A gyógyászati készítmény az (IA) általános képletű hatóanyag vagy gyógyászati szempontból elfogadható sója mellett a gyógyszerészetben szokásos vivőanyagot és/vagy segédanyagokat, adott esetben valamely egyéb gyógyhatású anyagot is tartalmazhat.

Orális beadás céljaira a hatóanyagot valamely nem-toxikus, gyógyszerészeti célokra alkalmas minőségű vivőanyaggal, például keményítővel, tejcukorral, mannittal, glükózzal, szacharózzal, magnézium-sztearáttal, szacharin-nátriumsóval, talkummal, cellulózzal, magnézium-karbonáttal vagy hasonlókkal való összekeverés útján alakítjuk tabletákká, drazsékká, porokká vagy folyékony vivőanyagok alkalmazásával oldattá, szuszpenzióvá vagy hasonlókká. Elkészíthetők az ilyen készítmények a hatóanyagot késleltetetten vagy időben elnyújtottan felszabadító alakban is. A gyógyászati készítmények például 10—95%-os, előnyösen 25—70% hatóanyagot tartalmazhatnak.

Parenterális beadás céljaira szubkután, intramuszkuláris vagy intravénás beadásra alkalmas injekciós készítményeket állíthatunk elő. Ezekben a hatóanyag a szokásos alakokban, oldat, emulzió vagy szuszpenzió alakjában lehet, de készíthetünk a hatóanyagot szilárd alakban tartalmazó injekciós készítményeket is, amelyekben a hatóanyagot közvetlenül az injekció beadása előtt kell oldani. Vivőanyagként az ilyen folyékony készítményekben víz, sóoldat, dextrózoldat, glicerin, etanol vagy hasonlók alkalmazhatók. Az ilyen készítmények is tartalmazhatnak kisebb mennyiségben különféle segédanyagokat, például nedvesítő- vagy emulgeálószereket, pH-szabályozó puffereket és hasonlókat, például nátrium-acetátot, szorbitán-monolaurátot, trietanol-amint stb.



A parenterális beadás újabban szokásos módja a hatóanyagot lassan vagy késleltetetten felszabadító készítmények implantációja, amellyel az állandó adagolási szint huzamos ideig fenntartható. Ilyen, például a 3 710 795 és 3 773 919 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett módon előállítható készítmények alakjában is kiszerelhetők a találmány szerinti hatóanyagok.

A rektális beadás céljaira szolgáló végbélkúpok a szokásos kötő- és vivőanyagokkal, például polialkilén-glikolokkal vagy triglicéridekkel készíthetők el. Az ilyen végbélkúpok a hatóanyagot 0,5—10%, előnyösen 1—2% mennyiségi arányban tartalmazhatják.

A találmány szerinti hatóanyagok adagolandó mennyisége természetesen függ a kezelt beteg állapotától, a megbetegedés mértékétől, a beadás módjától, az orvos megítélésétől, valamint attól is, hogy a gyógyszert a vérlemezkék aggregációjának gátlására, szívműködési zavarok gyógykezelésére, vagy tumorok fejlődésének gátlására kívánjuk-e alkalmazni. Minden esetben szükséges, hogy a gyógyszerkészítmény a hatóanyagot a kívánt terápiás hatás kifejtésére elegendő mennyiségben tartalmazza, egymagában vagy az említett, önmagukban ismert és szokásos vivőanyagok és/vagy segédanyagok kíséretében.

A találmány szerinti eljárással előállítható (IA) általános képletű vegyületek közül elsősorban azok előnyösek, amelyek képletében m = 1 vagy 2 és n = 3 vagy 4.

Különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyek (IA) általános képletében m=1, n=3 vagy 4.

A fenti meghatározásnak megfelelő (IA) általános képletű vegyületek a találmány értelmében hidroxi-2-nitro-benzaldehidból kiindulva állíthatók elő, amelyet az alkil-oldalláncnak a benzolgyűrűre bevitele céljából valamely ω-halogén-alkil-észterrel reagáltatunk. Az észtert azután hidrolizáljuk, a megfelelő savkloriddá alakítjuk át és ezt a kívánt terméknek megfelelő szekunder α-aminosav-észterrel vagy amiddal reagáltatjuk. Az aldehid-funkciót tartalmazó amidot azután valamely α-aminosavval vagy ennek sójával reagáltatjuk, és ezt követően folytatjuk le a gyűrűzárást cián-halogenid és bázis alkalmazásával.

Az (IA) általános képletű vegyületeknek a találmány szerinti előállítási módjait a csatolt rajz szerinti reakcióvázlatok szemléltetik. Ezeken a reakcióvázlatokon az általános jelek jelentése — amennyiben más megadva nincsen — megfelel a fenti meghatározásoknak; Z általában rövidszénláncú alkoxicsoportot vagy aminocsoportot, X klóratomot, R alkilcsoportot képvisel.

AZ (A) reakcióvázlat szerinti eljárásban kiindulási anyagként alkalmazott (1) képletű szubsztituált fenol ismert vegyület, amely például az Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin) cégtől szerezhető be. Ezeket a ki-

indulási vegyületeket valamely (2) általános képletű ω-halogén-alkil-észterrel való reagáltatás útján alakítjuk át a (3) általános képletű ω-(formil-nitro-fenil)-oxi-alkil-észterekké. Ezt a reakciót általában úgy folytatjuk le, hogy a kiindulási fenolszármazékot valamely vízmentes dipoláris apprótikus oldószerben, inert gázatmoszférában 1 mólekvivalens vagy legfeljebb 20% feleslegű ω-halogén-alkil-észterrel elegyítjük. Oldószerként ehhez a reakcióhoz például dimetil-formamid, propilén-karbonát- etilén-karbonát, dietil-karbonát, dimetil-karbonát, tetrahidrofurán vagy hasonlók alkalmazhatók. Előnyösen dimetil-formamidot alkalmazunk. A reakciót célszerűen előzetesen szárított oldószerben és száraz inert gázatmoszférában, például nitrogénatmoszférában folytatjuk le.

A reakció elősegítése céljából ekvimolekuláris mennyiségű vagy legfeljebb 30% feleslegben alkalmazott gyenge bázist adunk az elegyhez. Gyenge bázisként például valamely alkálifém-karbonátot vagy hasonlót, előnyösen kálium-karbonátot alkalmazunk. A reakció szobahőmérséklet és 200°C közötti hőmérsékleten folytatható le és körülbelül 0,25 órától 2 óráig terjedő időt vesz igénybe. Előnyösen 100°C körüli hőmérsékleten, körülbelül 1 órai reakcióidővel dolgozhatunk.

A reakcióterméket a szokásos módszerekkel, célszerűen valamely, a reakció szempontjából közömbös szerves oldószerrel történő extrakció útján különíthetjük el a reakcióelegyből. A reakciótermékként kapott (3) általános képletű vegyületet desztilláció vagy más szokásos módszer alkalmazásával tisztíthatjuk tovább.

A fenti módon kapott észternek a megfelelő szabad savvá történő átalakítása a szokásos reagensek és reakciókörülmények alkalmazásával lefolytatott elszappanosítással történhet. Eljárhatunk például oly módon, hogy az észter alkoholos oldatához valamely erős bázist, például alkálifém-hidroxidot adunk kis részletekben, majd a reakciót 10—60 percig hagyjuk 0°C és 50°C közötti hőmérsékleten végbemenni. Alkoholként például metanol, etanol, propanol, izopropanol vagy hasonlók alkalmazhatók e reakció közegéül; előnyösen azonban etanolos közegben dolgozunk. Az alkalmazott bázis például nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, lítium-hidroxid vagy hasonló lehet, legcélszerűbbnek a nátrium-hidroxid alkalmazása bizonyult. A hozzáadott bázis koncentrációja 1 n és 6 n között lehet; előnyösen 3 n oldat alkalmazásával kezdjük el a reakciót, és ezt olyan arányban adjuk a reakcióelegyhez, hogy 4 rész alkoholos oldatra 1 rész bázis jusson. A reakciót szobahőmérsékleten előnyösen körülbelül 30 percig hagyjuk lefolyni, majd a reakcióelegyet valamely erős sav, például sósav hozzáadásával semlegesítjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A terméket szerves oldószeres extrakcióval különíthetjük el a maradékból. Valamely alkalmas szerves oldószerből történő





kristályosítással kapjuk a (4) általános képletű vegyületet.

A (4) általános képletű vegyületeknek a megfelelő (5) általános képletű savhalogenidekké való átalakítása önmagában ismert módon történik. A sav valamely, a reakció szempontjából közömbös apoláris oldószerrel, például benzollal, toluollal vagy hasonlóval készített és kis mennyiségű dipoláris aprotikus oldószert, például dimetil-formamidot tartalmazó oldatához keverés közben adunk valamely savhalogenid képzésére alkalmas reagenst, például a savklorid képzésére alkalmas oxalil-kloridot. A savklorid-képző reagens körülbelül 25—75 mól%, előnyösen 50 mól% feleslegben alkalmazandó, hogy a savnak a savkloriddá való sztöchiometrikus átalakulását teljes mértékben biztosítsuk.

A reakciót körülbelül 0°C és 45°C közötti hőmérsékleten, körülbelül 15 perctől 2 óráig terjedő idő alatt folytatjuk le. Előnyösen 20°C körüli hőmérsékleten, körülbelül 1 órai reakcióidővel dolgozunk; ez idő alatt a kezdetben szuszpendált savnak teljesen oldatba kell mennie.

A reakcióterméket nem szükséges a reakcióelegyből elkülöníteni, hanem a savklorid oldására eredetileg alkalmazott oldószert poláris közeggé alakítjuk oly módon, hogy az oldatot bepároljuk, a maradékban levő savkloridot az új poláris oldószerben oldjuk, és ezt a műveletet többször megismételjük. Poláris oldószerként erre a célra például valamely éter, mint tetrahidrofurán vagy dietil-éter alkalmazható; előnyösen vízmentes tetrahidrofuránnal dolgozunk.

A fenti módon előállított (5) általános képletű savhalogenidből a megfelelő (6) általános képletű amidot vízmentes körülmények között, 4-dimetil-amino-piridin katalizátor alkalmazásával, inert gázatmoszférában állítjuk elő. A savkloridot valamely dipoláris aprotikus oldószerrel, például tetrahidrofuránnal készített oldat alakjában adjuk hozzá a szekunder ω-aminosav-észter vagy -amid ugyancsak dipoláris aprotikus oldószerrel készített és valamely szerves bázist, például valamely trialkil-amint vagy hasonlót, előnyösen trietil-amint tartalmazó oldatához. Az észter vagy amid a savkloridhoz képest csekély moláris feleslegben alkalmazandó. A 4-dimetil-amino-piridin katalizátort a savkloridra számítva 10%-ig menő moláris mennyiségben alkalmazzuk. A savklorid hozzáadása folyamán a reakcióelegyet —10°C és + 10°C közötti hőmérsékleten tartjuk. Az inert gázatmoszférát előnyösen száraz nitrogéngáz alkalmazásával biztosítjuk.

A fenti reakcióhoz reagensként alkalmazott szekunder ω-aminosav-észterek vagy -amidok az A. J. Speziale és E. G. Jaworski [J. Org. Chem., 25, 728 (1960)] által leírt általános módszerrel állíthatók elő.

A savklorid hozzáadásának befejezése után az oldatot 15—35°C-ra, célszerűen szobahőmérsékletre melegítjük, és a reakciót

ezen a hőmérsékleten 30 perctől 4 óráig terjedő ideig hagyjuk végbemenni; előnyösen 2 órai reakcióidővel dolgozunk.

A (6) általános képletű vegyületeket azután oly módon alakítjuk át a (9) általános képletű vegyületekké, hogy a (6) általános képletű aldehidet valamely α-aminosav-észterrel reagáltatjuk. Erre a célra bármely természetben előforduló α-aminosav rövidszénláncú alkil-észterét vagy bármely szintetikus α-aminosav-észtert alkalmazhatunk. A reakciót általában körülbelül 0°C és 50°C közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten folytatjuk le; a reakcióidő általában 1—8 óra lehet, de előnyösen 3—4 órai reakcióidővel már biztosíthatjuk a reakció teljes végbemenetelét. A reakciót általában poláris oldószerben, például valamely alkoholban, mint metanolban, etanolban, propanolban vagy hasonlóban folytatjuk le; célszerűen olyan oldószert alkalmazunk, amely mind a kiindulási aldehidet illetőleg ketont, mind pedig a reakciótermékként kapott észtert oldani képes. A reakció folyamán felszabaduló víz megkötésére előnyösen valamely vízmegkötőszert, például molekula-szűrőt alkalmazhatunk.

A reakciót olyan eleggyel indítjuk meg, amely a kiindulási karbonilvegyület mellett körülbelül kétszeres moláris mennyiségű α-aminosav-észtert tartalmaz savaddíciós só alakjában és tartalmazza a vízmegkötőszert is. Ehhez az elegyhez azután az α-aminokarbonsav-észter további mennyiségét adjuk úgy, hogy ez a vegyület nagy, körülbelül 6—10-szeres moláris feleslegben legyen az elegyben. Az így kapott oldatot e hozzáadás folyamán körülbelül 10—30°C hőmérsékleten tartjuk, majd az észter hozzáadásának befejezése után adjuk hozzá a ciano-bór-hidrid redukálószert, a karbonilvegyületre számítva körülbelül másfélszeres moláris mennyiségben. A reakciót körülbelül 10—30°C hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten, 1—6 óra, előnyösen 3—4 óra hosszat folytatjuk.

A kapott reakcióterméket analízis céljaira vagy más célból elkülöníthetjük a reakcióelegyből, ez az elkülönítés azonban az eljárás szempontjából nem szükséges; elegendő csupán a kivált szilárd anyagokat, vagyis a molekula-szűrőt és a borát-sót például szűrés útján eltávolítani, az oldószert elpárologtatni, és a maradékot valamely szerves oldószerben oldani. Az így kapott oldatot azután valamely bázis-oldattal, valamint nátrium-klorid-oldattal mossuk a szennyezések eltávolítása céljából, majd az oldószert elpárologtatjuk, és a kapott maradékot közvetlenül tovább visszük a következő reakciólépésbe.

A nitrocsoport redukcióját célszerűen katalitikus hidrogénezéssel végezzük. Ezt a reakciót az ismert és szokásos módon folytathatjuk le. Az előző reakciólépésből kapott maradékot célszerűen valamely alkalmas oldószerben, például valamely egyszerű alkoholban, mint metanolban, vagy etanolban oldjuk. Célszerűen olyan átmenetifém-katalizátort alkalmazunk, amelynek jelenlétében a nitrocsoport szelektíven redukálódik aminná, anélkül, hogy az amidocsoport vagy a fenilgyűrű is változást szenvedve. Előnyösen palládium-katalizátort, különösen palládiumos aktívszén-, például a könnyen beszerezhető 10%-os palládiumos aktívszén-katalizátort alkalmazzuk.

A redukció lefolytatására általában csekély mennyiségű, például 0,5—1,5 g palládiumos aktívszén-katalizátor elegendő. Az alkoholos reakcióelegyet szobahőmérsékleten hidrogén-gázatmoszférába helyezzük, és a reakciót ekvivalens mennyiségű hidrogén felvételéig hagyjuk lefolyni. A hidrogénezési termék könnyen elkülöníthető a katalizátor kiszűrése útján; a szűrletet közvetlenül is továbbvihetjük a következő reakciólépésbe.

A fenti módon kapott (10) általános képletű aminnak az (IB) általános képletű vegyületté való ciklizálása valamely cián-halogenid, előnyösen cián-bromid alkalmazásával történhet. A cián-halogenidet 5—10 mól%-os feleslegben adjuk az előző reakciólépésben kapott oldathoz. Az oldatot azután éjjelen át, előnyösen körülbelül 16 óra hosszat forraljuk visszafolyatás közben.

A kapott reakcióelegyet azután valamely erős bázis oldatával kezeljük 0°C és 50°C közötti hőmérsékleten, körülbelül 0,5—4 óra hosszat. Bázisként erre a célra alkálifém-bázisok, mint nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, vagy pedig ammónium-hidroxid vagy hasonlók alkalmazhatók. A bázist 1 n és 6 n közötti, előnyösen 2 n koncentrációban alkalmazzuk. Ebben a végső reakciólépésben az előző reakciólépés során alkalmazott cián-halogeniddel molárisan ekvivalens mennyiségű bázist alkalmazhatunk. A reakciót szobahőmérsékleten, előnyösen 2 óra hosszat folytatjuk; ez alatt a reakciótermék általában por alakú csapadék alakjában kiválik a reakcióelegyből. A termékként kapott (IB) általános képletű vegyületet szűréssel vagy centrifugálással különíthetjük el; megszárítás után a terméket valamely alkalmas szerves oldószerből átkristályosíthatjuk.

Az (IB) általános képletű vegyületek előállíthatók 7-hidroxi-1,2,3,5-tetrahidroimidazo-[2,1-b]kinazolin-2-on vagy az analóg 6-, 8- vagy 9-hidroxi-vegyület kiindulási anyagként való alkalmazásával is, a csatolt rajz szerinti (B) reakcióvázlatban szemléltetett szintézis-úton.

A kiindulási (13) képletű vegyület a 3 932 407. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett eljárással állítható elő.

A (13) képletű hidroxi-vegyületeknek a megfelelő (14) általános képletű vegyületekké való alkilezése ω-bróm-alkanoátokkal történhet; ez utóbbi vegyületeket körülbelül 10 mól%-os feleslegben alkalmazzuk, és a reakciót valamely dipoláris oldószerben, például dimetil-formamidban folytatjuk le, az

(A) reakcióvázlatban szereplő (3) általános képletű vegyületek előállításához hasonló módon.

A (14) általános képletű észterek hidrolízise ugyanolyan módon történhet, amint ezt az (A) reakcióvázlat szerinti eljárás ismertetése során a (3) általános képletű vegyületeknek a (4) általános képletű vegyületekké való átalakítására leírtuk.

Az így kapott karbonsavakat azután a szokásos kondenzálási módszerekkel alakíthatjuk át a megfelelő amidokká. A karbonsavat valamely amidképző reagenssel reagáltatjuk dipoláris aprotikus oldószerben, például dimetil-formamidban, körülbelül 0°C és 40°C közötti hőmérsékleten. Így például először a (VI) általános képletű karbonsavat és 1-hidroxi-benzotriazol 10 mól%-os feleslegét oldjuk a reakcióközegben, majd valamely dialkil-karbodiimidet, előnyösen diizopropil-karbodiimidet adunk az oldathoz. Körülbelül 0,25—2 óra, előnyösen 1 óra múlva 20 mól%-os feleslegben alkalmazott N-ciklohexil-glicin-metilészter vagy hasonló vegyület és ugyancsak 20 mól%-os feleslegben alkalmazott N-metil-morfolin oldatát adjuk a reakcióelegyhez. Az elegyet azután szobahőmérsékleten éjjelen át keverjük a reakció teljes végbemenetelének biztosítására.

A találmány szerinti eljárás köztitermékeinek, valamint az (IA) általános képletű végtermékeknek az előállítási módját közelebbről az alábbi példák szemléltetik; megjegyzendő azonban, hogy ezek a fent ismertetett reakcióvázlatok szerinti reakciók lefolytatását részletesen szemléltető példák semmiképpen sem tekinthetők a találmány szerinti eljárás körét korlátozó jellegűeknek.

**1. köztitermék-előállítási példa**

N-Ciklohexil-glicin-metilészter

34,3 ml ciklohexil-amin és 44,8 ml diazo-biciklo-undecén 500 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát nitrogénatmoszférában 0°C hőmérsékletre hűtjük, majd cseppenként hozzáadjuk 28,4 ml bróm-ecetsav-metilészter 50 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. Az elegyet szobahőmérsékleten éjjelen át keverjük, majd a kivált diazo-biciklo-undecén-hidrobromid eltávolítása végett leszűrjük, és a szűrletből az oldószert elpárologtatjuk. A kapott maradékot 200 ml éterben oldjuk, az éteres oldatot 100—100 ml vízzel kétszer, majd 100—100 ml nátrium-klorid-oldattal ugyancsak kétszer mossuk. Az elkülönített szerves oldószeres fázist szárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A maradék frakcionált desztillálása útján 21,1 g cím szerinti vegyületet kapunk, amely 26,6 Pa nyomáson 160—170°C-on forr.

**2. köztitermék-előállítási példa**

N-Ciklohexil-glicinamid

10 g N-ciklohexil-glicin-metilészter 500 ml metanollal készített oldatát ammóniával telítjük és nyomásálló készülékben 80°C hőmérsékleten melegítjük éjjelen át. A reaktort ezután lehűtjük, és az oldószert elpárologtatjuk; maradékként N-ciklohexil-glicinamidot kapunk 112—113°C-on olvadó szilárd termék alakjában.

**3. köztitermék-előállítási példa**

Ez a példa az (A) reakcióvázlat szerinti (3) általános képletű ω-[(formil-nitro-fenil)-oxi]-alkil-savészterek előállítását szemlélteti.

84,0 g 5-hidroxi-2-nitro-benzaldehid és 86 ml 4-bróm-vajsav-etilészter 500 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatához száraz nitrogénatmoszférában 76,0 g kálium-karbonátot adunk. Az elegyet 1 óra hosszat melegítjük 100°C hőmérsékleten. A reakcióelegyet azután lehűtjük, az oldószert elpárologtatjuk, és a maradékként kapott sötétbarna szirupot 500 ml etil-acetát és 500 ml telített vizes nátrium-karbonát-oldat között megoszlik. Az elkülönített szerves oldószeres réteget 500—500 ml telített vizes nátrium-karbonát-oldattal háromszor, majd vizes nátrium-klorid-oldattal (500—500 ml) kétszer mossuk, szárítjuk, leszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékként kapott sötétbarna szirupot golyóscsővel 180°C hőmérsékleten, 26,6 Pa nyomáson desztilláljuk, ily módon 95 g 4-[(3-formil-4-nitro-fenil)-oxi]-vajsav-etil-észtert kapunk élénksárga színű szirup alakjában, amely állás közben lassan megsötétül.

**4. köztitermék-előállítási példa**

Ez a példa az (A) reakcióvázlat szerinti (4) általános képletű savaknak a megfelelő észter hidrolízise útján történő előállítását szemlélteti.

65 g 4-(3-formil-4-nitro-fenil)-oxi-vajsav-etilészter 400 ml etanollal készített oldatához kis részletekben hozzáadunk 100 ml 3 n nátrium-hidroxi-oldatot. Az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig állni hagyjuk, majd tömény sósavval megsavanyítjuk, és az etanolt elpárologtatjuk. A vizes maradékot 200—200 ml etil-acetáttal négyszer extraháljuk, a szerves oldószeres fázisokat egyesítjük, 200—200 ml nátrium-klorid-oldattal kétszer mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A kapott világossárga szilárd maradékot éterrel eldörzsöljük; 55 g 4-(3-formil-4-nitro-fenil)-oxi-vajsavat kapunk, amely 109—110°C-on olvad.

**5. köztitermék-előállítási példa**

Ez a példa az (A) reakcióvázlat szerinti (4) általános képletű savaknak a megfelelő savhalogeniddé, előnyösen a kloriddá történő átalakítását szemlélteti.

12,65 g 4-(3-formil-4-nitro-fenil)-oxi-vajsav 50 ml benzol és 0,5 ml dimetil-formamid elegyével készített szuszpenziójához keverés közben, kis részletekben 4,40 ml oxalil-kloridot adunk. Amikor a sav már teljesen oldódott, az elegyet még további 30 percig keverjük. Az oldószert ezután elpárologtatjuk, a visszamaradó sűrű szirupot 50 ml vízmentes tetrahidrofuránban oldjuk, majd a bepárlást és újbóli oldást még kétszer megismételjük. A végül maradékként kapott nyers savkloridot 50 ml tetrahidrofuránban oldjuk, és

ezt az oldatot további tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakciólépésben.

**6. köztitermék-előállítási példa**

Az (A) reakcióvázlat szerinti (6) általános képletű acetátok előállítása az alábbi módon történik:

4-(3-formil-4-nitro-fenil)-oxi-vajsav-klorid tetrahidrofuránnal készített oldatát cseppenként hozzáadjuk 12,6 g (50 mmól) N-ciklohexil-glicin-metilészter,9,0 ml trietil-amin és 0,6 g 4-dimetil-amino-piridin 250 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához. A hozzáadás befejezése után a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. Ezután a reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot etil-acetátban oldjuk, a szerves oldószeres oldatot 1 mólos sósavoldattal háromszor, vizes nátrium-klorid-oldattal kétszer mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. Maradékként 2-[N-ciklohexil-4-(3-formil-4-nitro-fenil)-oxi-butiramid-1-il]-ecetsav-etilésztert kapunk sűrű szirup alakjában.

**7. köztitermék-előállítási példa**

4-(2-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[2,1-b]-kinazolin-4-il)-oxi-vajsav-etilészter

2,6 g 6-hidroxi-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[2,1-b]kinazolin-2-on — amelyet a 3 932 407 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban leírt eljárással állítunk elő — és 1,72 ml 4-bróm-vajsav-etilészter 100 ml dimetil-formamiddal készített oldatához 1,86 g kálium-karbonátot adunk. A reakcióelegyet nitrogénatmoszférában 4 óra hosszat melegítjük 100°C hőmérsékleten. A reakcióelegyet azután lehűtjük, 100 ml vízbe öntjük, és a képződött csapadékot szűréssel elkülönítjük. Dimetil-formamid és víz elegyéből történő átkristályosítás után 3,24 g 4-(2-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[2,1-b]kinazolin-7-il)-oxi-vajsav-etilésztert kapunk, amely 243—244°C-on olvad.

**8. köztitermék-előállítási példa**

4-(2-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[2,1-b]-kinazolin-7-il)-oxi-vajsav

65 g 4-(2-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo-[2,1-b]kinazolin-7-il)-oxi-vajsav-etilészter 1000 ml etanollal készített szuszpenziójához kis részletekben 100 ml 3 n nátrium-hidroxid-oldatot adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig állni hagyjuk, majd tömény sósavval megsavanyítjuk. A kapott sűrű csapadékot szűréssel és/vagy centrifugálással elkülönítjük és megszárítjuk. Ily módon kvantitatív hozammal kapjuk a 4-(2-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[2,1-b]kinazolin-7-il)-oxi-vajsavat, amely 3000°C felett olvad.

**9. köztitermék-előállítási példa**

2-[N-Ciklohexil-4-(2-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[2,1-b]kinazolin-7-il)-oxi-butiramidil]-ecetsav-metilészter

44,7 g glicin-etilészter-hidroklorid és 21 g nátrium-acetát metanollal készített oldatához 12,5 g 2-[N-ciklohexil-4-(3-formil-4-nitro-fenil)-oxi-butiramidil]-ecetsav-metilésztert adunk, és az elegyet 1 óra hosszat keverjük. Ezután 1,21 g nátrium-ciano-bór-hidridet



adunk hozzá, és a keverést további 30 percig folytatjuk. A reakcióelegyet ezután leszűrjük, a szűrletet bepároljuk, a maradékot etil-acetátban oldjuk, az oldatot híg vizes bázis-oldattal és vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékként kapott sűrű szirupot 300 ml etanolban oldjuk és 2 g 10%-os palládiumos aktívszén hozzáadásával redukáljuk. A katalizátort azután kiszűrjük és etanollal átmossuk; a mosófolyadékkal egyesített szűrlethez 3,73 g cián-bromidot, majd ezt követően ammónium-hidroxidot adunk. Ily módon, a termék elkülönítése után 2-[N-ciklohexil-4-(2-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[2,1-b]kinazolin-7-il)-oxi-butiramidil]ecetsav-metilésztert kapunk, amely 185—186°C-on olvad. Hozam: 18%.

**10. köztitermék-előállítási példa**

2-[N-Ciklohexil-4-(2-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[2,1-b]kinazolin-7-il)-oxi-butiramidil]-ecetsav-metilészter

3,44 g 4-(2-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo-[2,1-b]kinazolin-7-il)-oxi-vajsav és 1,5 g 1-hidroxi-benzotriazol 25 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatához 1,39 g diizopropil-karbodiimidet adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 óra hosszat állni hagyjuk, majd 1,56 ml N-ciklohexil-glicin-metilészter és 1,32 ml N-metil-morfolin 10 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatát adjuk hozzá. A kapott oldatot szobahőmérsékleten éjjelen át keverjük, majd vízzel hígítjuk. A képződött csapadékot elkülönítjük és foszfor-pentoxid felett megszárítjuk; ily módon a cím szerinti vegyületet kapjuk; op.: 185—186°C; hozam: 64%.

A találmány szerinti új (IA) általános képletű vegyületek, valamint az ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítását közelebbről az alábbi példák szemléltetik.

**1. példa**

2-[N-Ciklohexil-4-(2-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[2,1-b]kinazolin-7-il)-oxi-butiramidil]-ecetsav

8,1 g 2-[N-ciklohexil-4-(2-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[2,1-b]kinazolin-7-il)-oxi-butiramidil]-ecetsav-metilészter 50 ml metanollal készített szuszpenziójához 45 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A kapott oldatot a némi oldhatatlan anyag eltávolítása céljából leszűrjük, és a szűrletet 5 pH-értékre savanyítjuk. A levált terméket szűréssel elkülönítjük és megszárítjuk; az így kapott 2-[N-ciklohexil-4-(2-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[2,1-b]kinazolin-7-il)-oxi-butiramidil]-ecetsav 194—195°C-on olvad. Hozam: közel 100%.

**2. példa**

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek általában orális úton adhatók be; a gyógyászati alkalmazás céljaira a vegyületet hatóanyagként tartalmazó tabletták állíthatók elő. Ezekben a hatóanyag

mennyisége a készítmény összsúlyának 5—90%-a lehet; célszerűen olyan hatóanyag-mennyiség alkalmazható tablettánként, amennyi megfelel a gyógyászati célra alkalmas adag mennyiségének. Így a tablettánkénti hatóanyag-mennyiség célszerűen 20 mg és 100 mg között lehet. Így például egy hatóanyagként 2-[N-ciklohexil-4-(2-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[2,1-b]kinazolin-7-il)-oxi-butiramidil]-ecetsavat tartalmazó tablettázott készítmény az alábbi összetételben állítható elő:

| Alkotórészek | Mennyiség tablettánként, mg |
|---|---|
| hatóanyag | 25 |
| kukoricakeményítő | 20 |
| tejcukor (porlasztással szárítva) | 153 |
| magnézium-sztearát | 2 |

A fenti alkotórészeket alaposan összekeverjük és osztóhoronnyal ellátott tablettákká sajtoljuk.

Ugyanilyen módon állítunk elő más (I) általános képletű vegyületet vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható sóját hatóanyagként tartalmazó tablettákat is.

**3. példa**

Készíthetünk orális beadás céljaira kapszulázott készítményeket is, amelyek kemény zselatin-kapszulákban tartalmazzák a por alakú hatóanyag kívánt mennyiségét, a szokásos segédanyagok kíséretében. A fentebb említett, 6 példa szerinti vegyületet vagy bármely más (I) általános képletű vegyületet vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóját hatóanyagként tartalmazó kapszulázott készítmény az alábbi összetételben állítható elő:

| Alkotórészek | Mennyiség kapszulánként, mg |
|---|---|
| hatóanyag | 100 |
| tejcukor (porlasztással szárítva) | 148 |
| magnézium-sztearát | 2 |

A fenti anyagokat összekeverjük, és a keveréket kemény zselatin-kapszulákba töltjük.

**4. példa**

Előállíthatók a találmány szerinti hatóanyagot tartalmazó, orális beadásra szolgáló



gyógyszerkészítmények szuszpenzió alakjában is. Az ilyen készítményekben is bármely (I) általános képletű vegyület vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sója alkalmazható hatóanyagként.

Az orális beadásra szolgáló szuszpenzió összetétele az alábbi lehet:

| | |
|---|---|
| hatóanyag | 0,1 g |
| fumársav | 0,5 g |
| nátrium-klorid | 2,0 g |
| metil-parabén | 0,1 g |
| szemcsés cukor | 25,5 g |
| szorbit (70%-os oldat) | 12,85 g |
| Veegum K (Vanderbilt Co.) | 1,0 g |
| ízesítőanyag | 0,035 ml |
| színezék | 0,5 mg |
| desztillált vízzel feltöltve | 100 ml-re. |

**5. példa**

A találmány szerinti vegyületek ciklikus AMP foszfodieszteráz-aktivitását és vérlemezke-aggregációgátló képességét az alábbi módszerekkel vizsgáltuk:

Ciklikus AMP foszfodieszteráz vizsgálat:

A találmány szerinti vegyületek ciklikus AMP foszfodieszteráz-aktivitást gátló hatását Filburn és Karn [Analyt. Biochem., **52**, 505—516 (1973)] módszere szerint vizsgáltuk, 1 μM ciklikus AMP-t alkalmazva szubsztrátumként. A vizsgálathoz humán donoroktól származó humán vérlemezke ciklikus AMP foszfodieszterázt alkalmaztunk. A vérlemezkéket elkülönítettük és centrifugálással mostuk, majd a membránokat sorozatos megfagyasztás és felengedés, majd hipotóniás lízis útján elroncsoltuk, és az oldható enzimet nagysebességű centrifugálással elkülönítettük. Az enzimet alikvot-részekben tároltuk, —20°C hőmérsékleten.

Vérlemezke-aggregáció:

A vért 30 mM nátrium-citrátot tartalmazó evakuált kémcsövekbe gyűjtöttük. Vérlemezkékben dús plazmát különítettünk el centrifugálás útján. Az aggregációt a G. V. R. Born [J. Physiol., Lond., **162**, 67—68 (1962)] által leírt turbidimetriás módszerrel vizsgáltuk.

A ciklikus AMP foszfodieszteráz-aktivitás gátlására vonatkozólag kapott adatokat az alábbi I. táblázatban foglaltuk össze. Ez a táblázat humán vérlemezke foszfodieszterázra $IC_{50}$ és patkányszív foszfodieszterázra $IC_{25}$ értékeket tartalmaz.

I. táblázat

Ciklikus AMP foszfodieszteráz gátlása humán vérlemezkében az állati szívben

| Vegyület | Humán vérlemezke $IC_{50}$ /nM/ | Szív $IC_{25}$ /nM/ | Viszonylagos hatásosság [b/] |
|---|---|---|---|
| 2-[N-ciklohexil-4-/2-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[2,1-b]kin- | | | |

I. táblázat (folytatás)

| Vegyület | Humán vérlemezke $IC_{50}$ /nM/ | Szív $IC_{25}$ /nM/ | Viszonylagos hatásosság [b/] |
|---|---|---|---|
| azolin-7-il/-oxi-butiramidil]-ecetsav | 5,0 | 100[a/] | 54 000 |

a/ oldható patkányszív-foszfodieszteráz

b/ hatásosság teofillinhez viszonyítva, amelynek hatásosságát humán vérlemezke-foszfodieszterázra 1-nek vettük.

**6. példa**

A találmány szerinti vegyületek inotrop aktivitása.

Korcs kutyákat 35 mg/kg nátrium-pentobarbitállal intravénás úton anesztetizáltunk. Az állatok vérnyomását Statham-féle nyomás-átvivővel mértük, egy combi artériából a hasi aortába bevezetett kanül útján. A szívverést egy szívtachométerrel regisztráltuk egy II elvezetésű elektrokardiogramból. A jobboldali szívkamrai összehúzóerőt, mellcsontközépi mellkasfalmetszés után a jobboldali szívkamrába bevarrt Walton-Brodie terhelésmérővel regisztráltuk. A kutyákat egy, a légcsőbe bevezetett csövön át láttuk el szobalevegővel egy Harvard-féle respirátor segítségével. Valamennyi kutyán kétoldali vagotomiát végeztünk. Középvonali hasfelmetszés után egy kanült varrtunk be a nyombélbe a vizsgálandó vegyület intraduodenális beadására. Egy combi vénába kanült vezettünk be az izoproterenol beadására. Az összes adatokat Beckman R611 „Dynograph" készülékkel regisztráltuk.

A reagálóképesség megállapítása céljából valamennyi kutyának izoprotenerolt adtunk intravénásan, 0,007 μg/kg-tól 6,67 μg/kg-ig menő, fél-logaritmikusan növekvő adagokban. Ezt követően adtuk be intravénásan a vizsgálandó vegyületet, 1 mg/kg adagban. Az eredményeket az alábbi táblázat mutatja:

II. táblázat

| Vegyület | Adag mg/kg | Csúcs-hatás a maximális izoproterenol-hatás %-ában: jobbkamrai összehúzó erő | szívverés | vérnyomás |
|---|---|---|---|---|
| 2-[N-ciklohexil-4-/2--oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[2,1-b]-kinazolin-7-il/-oxi--butiramidil]-ecetsav [a/] | 1/i.v./ | 33 | 30 | 32 |

a/ Karboxi-metil-cellulóz-oldatban szuszpendálva

i.v. = intravénás beadással.

**7. példa**

Antimetasztatikus aktivitás Lewis-tüdőkarcinóma ellen (spontán metasztázisok)

C57Bl/6 törzsű, 16—18 g súlyú nőstény egereknek a lágyéki és hónalji zóna között szubkután injekcióval 0,2 ml frissen elkészített tumor-pépet adtunk be. A kontroll-egereknek csupán vehikulumot adtunk ugyanilyen módon. A többi egeret a vizsgálandó vegyület 0,5%-os karboxi-metil-cellulóz-oldattal készített szuszpenziójával kezeltük orális úton. A kezelést egy nappal a tumor-implantáció után kezdtük el és naponta folytattuk a kísérlet egész folyamán. 20—21 nappal a tumor-implantáció után az egereket leöltük, a primer tumort megmértük és a tüdő-áttételeket boncoló mikroszkóp alatt megszámláltuk. Az eredményeket a III. táblázatban foglaltuk össze:

III. táblázat

| Kezelés | A tüdő-áttételek száma Átlag áttétel-szám | |
|---|---|---|
| Kontroll | 5 | 0 - 29 |
| 2-[N-ciklohexil-4--/2-oxo-1,2,3,5--tetrahidroimidazo[2,1-b]kinazolin-7-il/-oxi-butiramidil]-ecetsav /5 mg/kg/ | 0 a/ | 0 - 11 |

a/ $p < 0,05$

**8. példa**

Toxikusság

A fenti kísérletek során toxikus hatást nem tapasztaltunk.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (IA) általános képletű 2-[N--ciklohexil-4-(2-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[2,1-b]kinazolin-7-il)-oxi-alkán-karboxamidil]-alkánsavak — ebben a képletben

m egész szám 1-től 4-ig,
n egész szám 1-től 6-ig —
előállítására, *azzal jellemezve,* hogy valamely (IB) általános képletű 2-[N-ciklohexil-4-(2--oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[2,1-b]kinazolin-7-il)-oxi-alkán-karboxamidil]-alkánsav--észtert — ahol m és n jelentése a fentivel egyező, Z pedig 1—4 szénatomos alkoxicsoportot képvisel — bázissal hidrolizálunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-[N--ciklohexil-4-(2-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[2,1-b]kinazolin-7-il)-oxi-butiramidil]-ecetsav előállítására, *azzal jellemezve,* hogy valamely 2-[N-ciklohexil-4-(2-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[2,1-b]kinazolin-7-il)-oxi-butiramidil]-ecetsav-(1—4 szénatomos)-alkil--észtert hidrolizálunk.

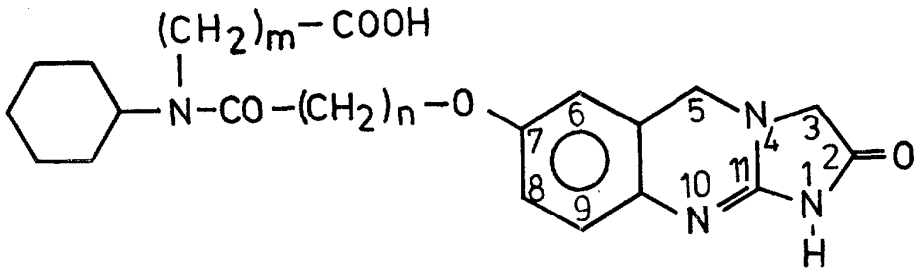
3. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve,* hogy valamely az 1. igénypont szerint előállított (IA) általános képletű vegyületet — ahol m és n jelentése a fentivel egyező — gyógyszerészeti célra alkalmas vivőanyaggal és/vagy egyéb segédanyaggal való összekeverés útján gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy (IA) általános képletű hatóanyagként 2-[N-ciklohexil-4-(2-oxo-1,2,3,5--tetrahidroimidazo[2,1-b]kinazolin-7-il)-oxi--butiramidil]-ecetsavat alkalmazunk.

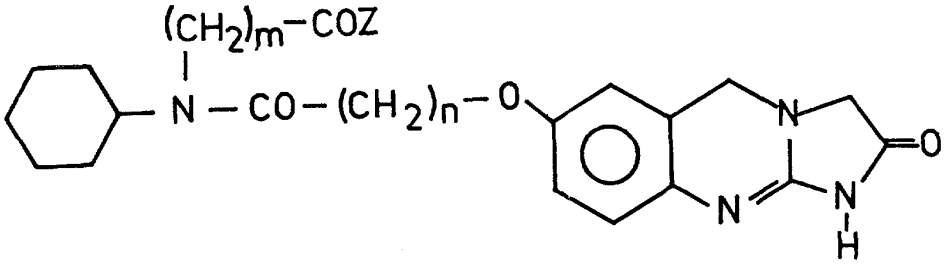
4 lap rajz képletekkel

10

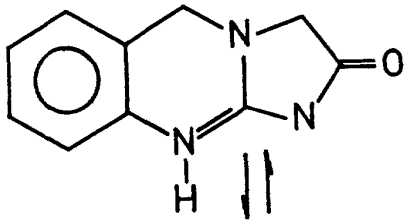
Int.Cl$_4$ C 07 D 487/04, A 61 K 31/33

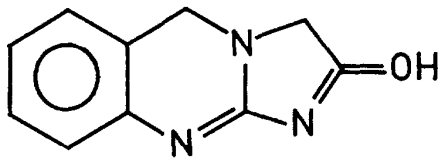


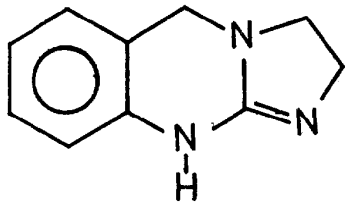
(IA)



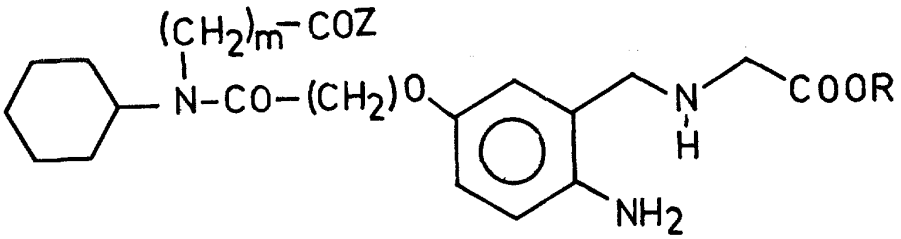
(IB)



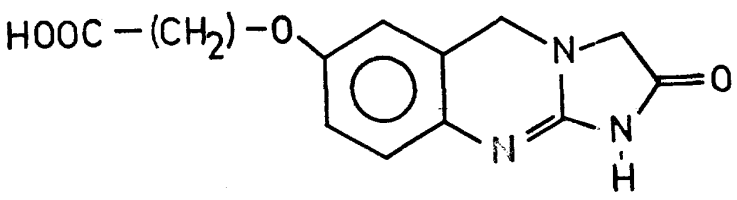




(IC)



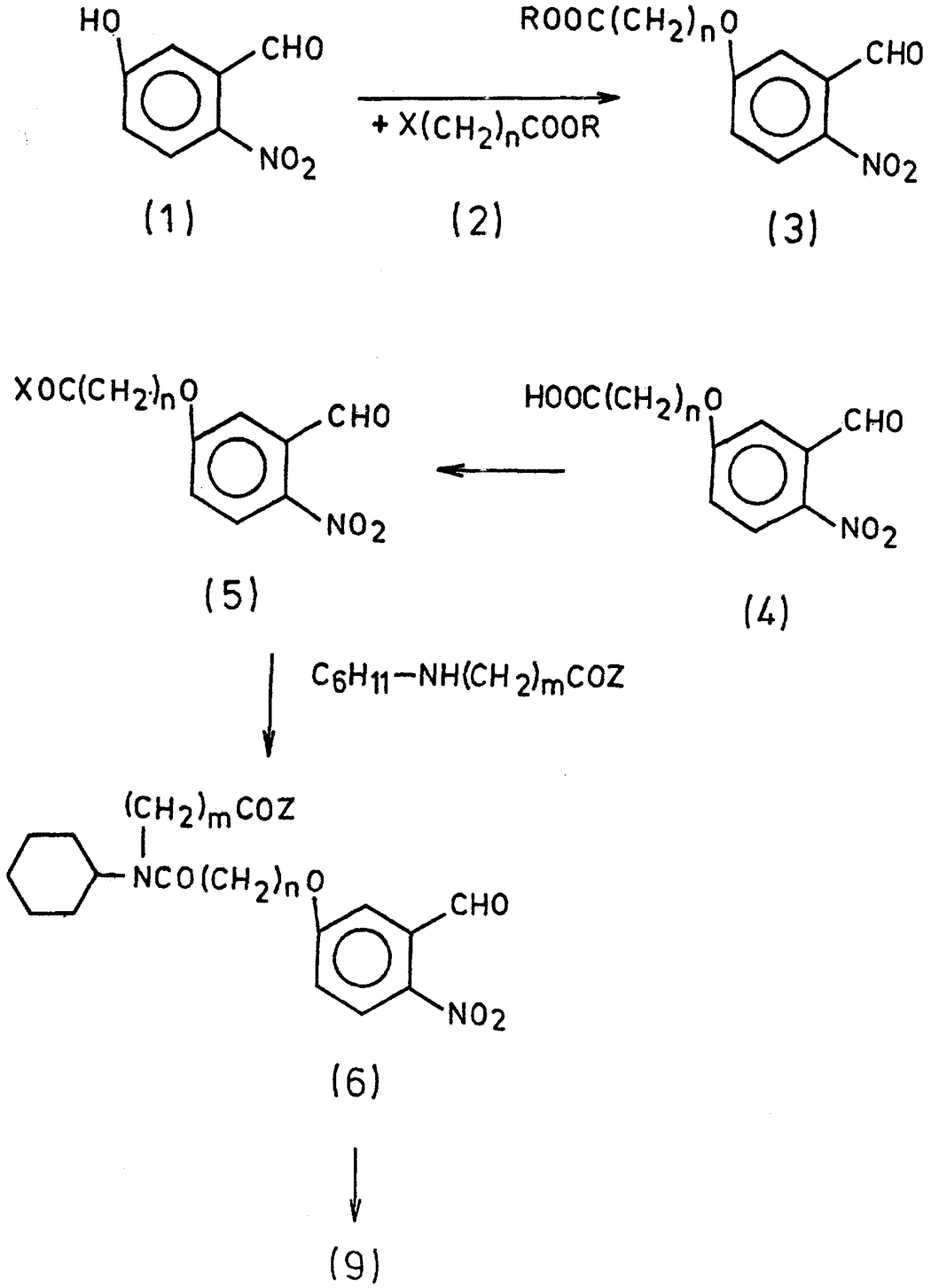
(II)



(III)

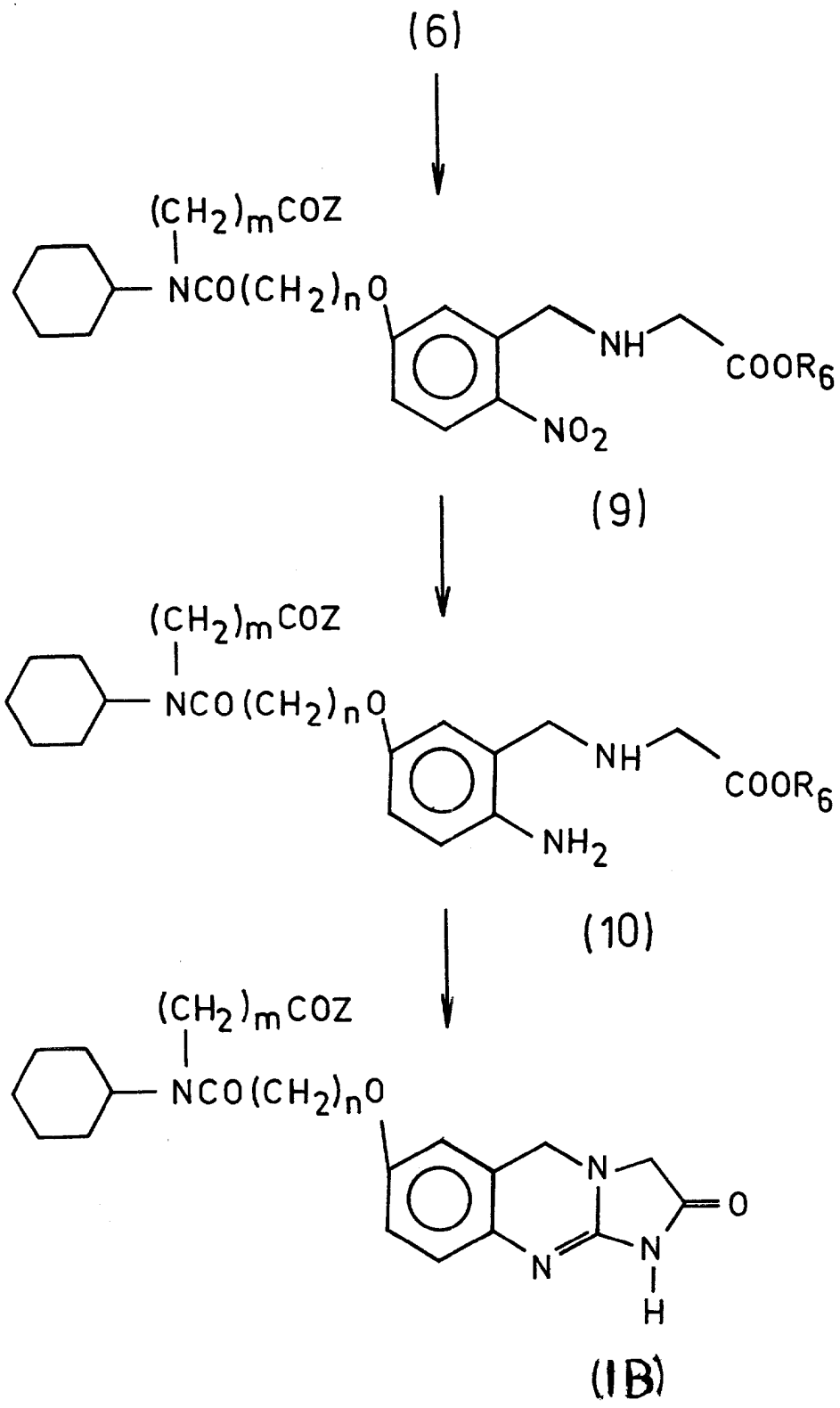
Int.Cl$_4$ C 07 D 487/04, A 61 K 31/33

# A. reakcióvázlat




12

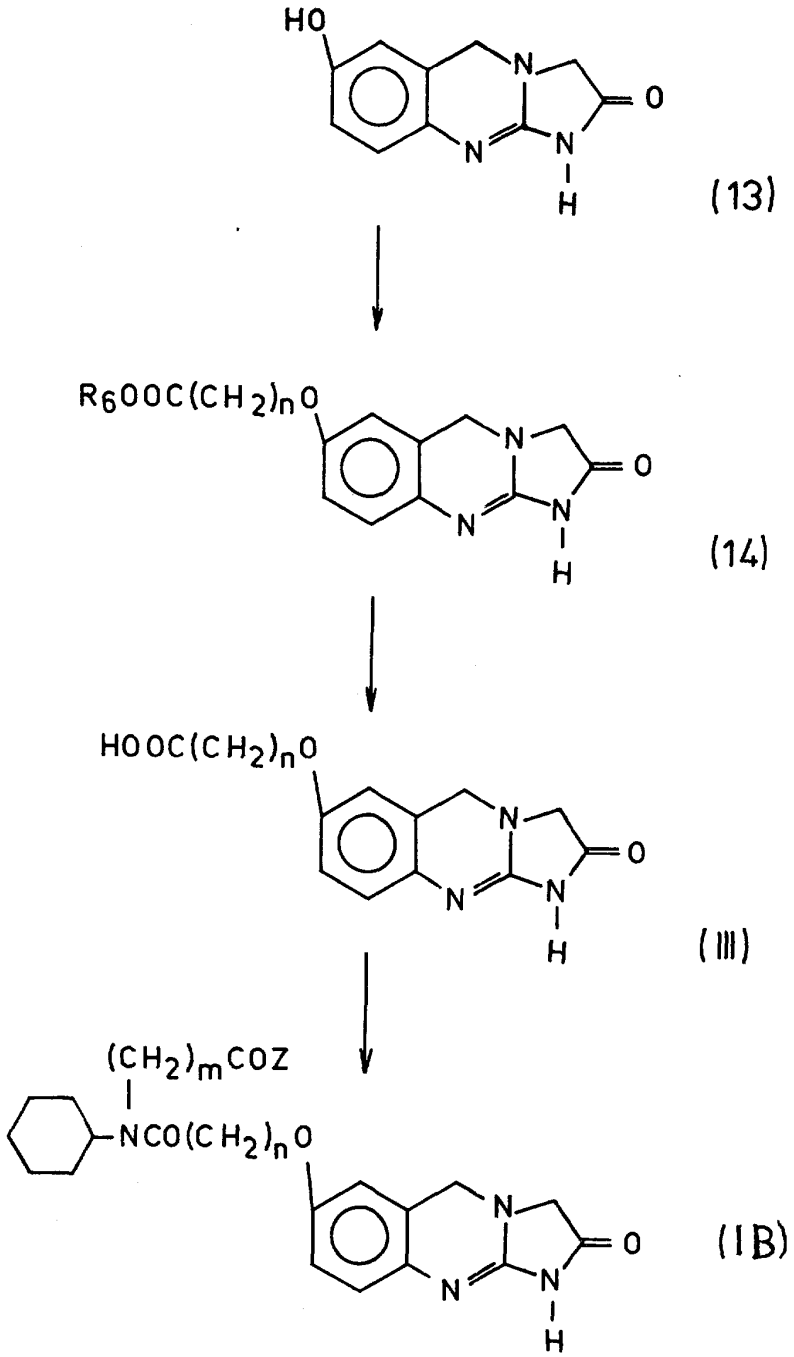
Int.Cl$_4$ C 07 D 487/04, A 61 K 31/33




13

Int.Cl$_4$ C 07 D 487/04, A 61 K 31/33

# B. reakcióvázlat




Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 585. Nyomdaipari vállalat, Uzsgorod.