

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

B

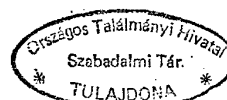
(11)

195822

Bejelentés napja: (22) 1985.12.30. (21) (5042/85)

Közzététel napja: (41) (42) 1988.01.28.

Megjelent: (45) 1988.12.21.

Nemzetközi
osztályozás:
(51) NSZO
C 07 D 498/04
A 61 K 31/535

Feltalálók: (72)

dr. Kasztreiner Endre, 14,5%, dr. Makk Nándor, 12,5%,
Tegdes Anikó, 4,5%, dr. Cseh György, 8%,
dr. Varró András, 4%, dr. Szám László, 1,5%,
Kuhárné Kürthy Mária, 7%, Diesler Eszter, 6%,
dr. Mátyus Péter, 4%, dr. Jaszlits László, 5%,
dr. Wellmann János, 5%, Kincses Judit, 4%,
dr. Rablóczi György, 14%, Sebestyén László, 5%, Budapest,
Végváriné Gyürki Sarolta, 5%, Verőcsemaros

Szabadalmas: (73)

Gyógyszerkutató Intézet Kv.,
Budapest,

(54) ELJÁRÁS ÚJ PIRIMIDO[5,4-b][1,4]OXAZIN-
SZÁRMÁZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

1

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-származékok - ahol

R¹ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R² jelentése hidrogén- vagy klóratom vagy -NR⁵R⁶ általános képletű csoport, amelyben

R⁵ jelentése hidrogénatom, vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R⁶ jelentése aminocsoport, egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy hidroxil-, merkaptó-, amino-karbonil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, furil-, benzo[1,4]dioxán-2-il, di(1-4 szénatomos alkil)-aminocsoporttal vagy egy - adott esetben halogénatommal egyszerűen vagy egy 1-4 szénatomos alkoxicsoporthal egyszerűen vagy kétszeresen helyettesített-fenil- vagy fenoxicsoporthal, vagy egy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy benzilcsoporttal adott esetben helyettesített, piperidil- vagy morfolinilcsoporttal lehet helyettesítve, továbbá -NR⁵R⁶ morfolino- vagy adott esetben egy 2-4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy egy 1-4 szénatomos

2

hidroxil-alkil-csoporttal helyettesített piperazinocsoportot is jelenthet, vagy

R⁵ jelentése hidroxilcsoporttal helyettesített 1-4 szénatomos alkilcsoport és

R⁶ jelentése fenil-(1-4 szénatomos)-alkil- vagy hidroxil-(1-4 szénatomos)-alkilcsoport,

R³ és R⁴ azonos vagy különböző, és jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

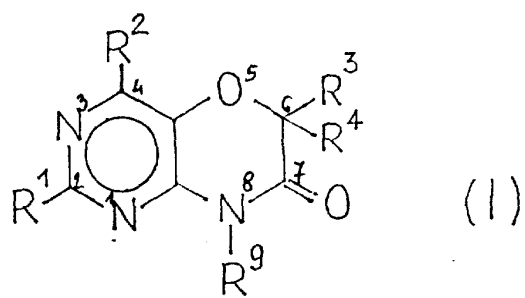
R⁹ jelentése hidrogénatom, egy oxo-, ciano-, amino-karbonil-, 2-5 szénatomos alkoxi-karbonil-, piridil- vagy fenilcsoporttal egyszerűen vagy hidroxilcsoporttal kétszeresen helyettesített 1-4 szénatomos alkilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy ha R⁹ jelentése hidrogénatom, akkor R² jelentése csak hidrogénatomtól, klóratomtól, továbbá morfolino-csoporttól eltérő lehet; vagy

ha R⁹ jelentése benzilcsoport, akkor R² jelentése csak -NR⁵R⁶, mégpedig morfolinocsoporttól eltérő -NR⁵R⁶ csoport lehet -

ezek tautomerjei, valamint ezek keverékei és mindezek savaddíciós sóinak előállítására.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek értékes kardiotóniás hatással rendelkeznek.

195822



(I)

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-származékok - ahol

R¹ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R² jelentése hidrogén- vagy klóratom, vagy -NR⁵R⁶ általános képletű csoport, amelyben

R⁵ jelentése hidrogénatom, vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R⁶ jelentése aminocsoport, egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy hidroxil-, merkaptó-, amino-karbonil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, furil-, benzo[1,4]dioxán-2-il-, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoporttal vagy egy - adott esetben halogénatommal egyszerűen vagy egy 1-4 szénatomos alkoxicsoporthal egyszerűen vagy kétszeresen helyettesített fenil- vagy fenoxicsoporthal, vagy egy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy benzilcsoporttal adott esetben helyettesített piperidil- vagy morfonilcsoporttal lehet helyettesítve; továbbá -NR⁵R⁶ morfolino- vagy adott esetben egy 2-4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy egy 1-4 szénatomos hidroxil-alkil-csoporttal helyettesített piperazincsoportot is jelenthet, vagy

R⁵ jelentése hidroxil-(1-4 szénatomos)-alkilcsoport és

R⁶ jelentése fenil-(1-4 szénatomos)-alkil- vagy hidroxil-(1-4 szénatomos)-alkilcsoport,

R³ és R⁴ azonos vagy különböző, és jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R⁹ jelentése hidrogénatom, egy oxo-, ciano-, amino-karbonil-, 2-5 szénatomos alkoxi-karbonil-, piridil- vagy fenilcsoporttal egyszerűen vagy hidroxicsoporthal kétszeresen helyettesített 1-4 szénatomos alkilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy

ha R⁹ jelentése hidrogénatom, akkor

R² jelentése csak hidrogénatomtól, klóratomtól, továbbá morfolinocsoporttól eltérő lehet,

vagy

ha R⁹ jelentése benzilcsoport, akkor

R² jelentése csak -NR⁵R⁶, mégpedig morfolinocsoporttól eltérő -NR⁵R⁶ csoport lehet, -

ezek tautomerjei, valamint ezek keverékei és mindezek savaddíciós sóinak az előállítására.

A találmány továbbá eljárás a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány szerinti új pirimido[5,4-b][1,4]-oxazin-származékok értékes farmakodinámia, főként vérkeringési, elsősorban az elégtelenül működő szívműködés teljesítményét

növelő (pozitív inotróp, kardiotóniás) hatást mutatnak. Egyes találmány szerinti vegyületek a koszorúerek vérkeringését is kedvezően befolyásolják.

A találmány szerinti vegyületek egyik különösen előnyös csoportját azon (I) általános képletű vegyületek képezik, amelyekben R¹ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, R² jelentése -NR⁵R⁶ általános képletű csoport, ahol R⁵ és R⁶ jelentése a fenti, továbbá R³ és R⁴ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-2 szénatomos alkilcsoport és R⁹ jelentése hidrogénatom vagy oxocsoporttal vagy egy ciano-, egy amino-karbonil- vagy egy 2-5 szénatomos alkoxikarbonilcsoporttal helyettesített 1-4 szénatomos alkilcsoport.

A találmány szerinti vegyületek egy másik különösen előnyös csoportját azon (I) általános képletű vegyületek alkotják, ahol R¹ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, R² jelentése klóratom, R³ és R⁴ jelentése hidrogénatom, R⁹ jelentése hidroxilcsoporttal kétszeresen helyettesített 1-4 szénatomos alkilcsoport.

A találmány szerinti új pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-származékok szerkezetileg egy viszonylag kevésbé tanulmányozott gyűrűrendszerhez tartoznak.

E vegyülettípust illetően az irodalomban csupán néhány közlemény található. Így pl. I. V. Szazonov és T. SZ. Szafonov (Him. Get. Soed. 1972, 1285) főként 2-es helyzetben amino-, acetamido- és metil-, valamint 4-es helyzetben hidroxil-, metilcsoportot vagy klóratomot tartalmazó származékokat írtak le; később (ugyanott, 1973, 1694) 6,7-helyzetben kettőskötést és 6-os helyzetben etoxi-karbonil-csoportot tartalmazó vegyületek előállítását közölték; leírtak továbbá 6-os helyzetben rövid szénláncú alkilcsoportokat hordozó származékokat (ugyanott, 1976, 681); valamint 4-es helyzetben morfolinilcsoportot tartalmazó vegyületet is ismertettek (ugyanott, 1978, 391).

Közismert, hogy a vérkeringéssel kapcsolatos betegségek (pl. a krónikus szívműködés-elégtelenség, szívműködés-infarktus, magas vérnyomás) a leggyakoribb elhalálozási okok közé tartoznak. A betegségek e kategóriáján belül állandóan növekszik a szívbeteg, közelebbre az olyan szívbeteg szám, akik krónikus szívműködés-elégtelenségben szenvednek. E betegség kezelése ma túlnyomórészt szívglikozidokkal történik; köztudott azonban, hogy a gyógyszerek alkalmazása több okból sem veszélytelen. Egyrészt mellékhatásokkal (pl. bradycardiával, azaz a pulzus-szám csökkenésével és ritmuszavarokkal) kell számolni, másrészt a dózis beállítása nehéz, egyéni megítélést és az orvos részéről nagy óvatosságot kíván, mert a hatóanyagok terápia szélessége csekély. Ezen kívül néhány esetben, például akut és infarktust követő szívműködés-elégtelenségben nem alkalmazhatók.

Az utóbbi évtizedben egyre növekedett a terápiás igény olyan hatóanyagok iránt, amelyek hosszabb időn át orális úton, mellékhatások fellépése nélkül képesek az elégtelenül működő szívizomzat teljesítményének növelésére.

E kutatások több új, kardiotoróniás hatású vegyület kidolgozását eredményezték. Ezek nagyobb, kiemelkedő csoportjai, néhány példán, a következőképpen jellemezhetők:

Az adrenerg béta₁-agonisták (specifikusan a szívizomsejteket serkentő anyagok) részletesen - klinikai vizsgálatokban is - tanulmányozott reprezentánsa a prenalterol [1-(4-hidroxi-fenil)-3-(tercier-butyl-amino)-2-propanol]. E vegyület akut szívélegtelen-ségben intravénásan alkalmazva igen hatékony, hosszabb időtartalmú, orális kezelés során azonban a szív munkáját már nem javítja [J. Cardiovasc. Pharm. 6, 491 (1984)].

A pirbuterol [1-(5-hidroxi-6-hidroximetil-2-piridil)-2-(tercier-butyl-amino)-etanol] - amely mind a béta₁ -, mind a béta₂-adrenerg receptorokat stimulálja - néhány hetes kezelés során orálisan is kedvező hatású, hosszabb időtartamú alkalmazása azonban megszokással jár [New Engl. J. Med. 305, 185 (1981)].

A „bipiridin”-típusú kardiotoróniás anyagok hatása az adrenerg béta-agonisták hatás módjától eltérő, de még nem tisztázott. E vegyületcsoport kiemelkedő képviselője, az amrinon [3-amino-5-(4-piridil)-1H-2-piridinon] orálisan alkalmazva krónikus szívélegtelen-ségben szenvedő betegek szívperctér fogatát (kilökési teljesítményét) jelentősen fokozza, és a perifériás erek ellenállását is csökkenti, súlyos vérképi mellékhatásai azonban terápiás felhasználhatóságát lényegesen korlátozzák [Am. J. Med. 72, 113 (1982); Brit. J. Clin. Pharm. 17, 317 (1984)].

Az imidazo-piridinek vegyületosztályába tartozó sulmazol [2-(2-metoxi-4-metilszulfonil-fenil)-1H-imidazo[4,5-b] piridin] a kardiotoróniás hatáson kívül értágító hatással is rendelkezik. Klinikai vizsgálata a kedvező, célzott terápiás hatáson kívül meglehetősen nagy gyakorisággal fellépő mellékhatásokat tár fel [Annal. Cardiol. Anghiol. 33, 219 (1984)]. A szívglükózidoktól eltérő kardiotoróniás (pozitív inotrop) hatású anyagok fontosabb képviselőinek biológiai sajátosságai arra mutatnak, hogy változatlanul állandóan igény áll fenn újabb, krónikusan alkalmazható, mellékhatásoktól mentes, tehát az eddigieknél biztonságosabban alkalmazható hatóanyagok iránt.

Vizsgálataink során meglepő módon azt találtuk, hogy a találmány szerinti (I) általános képletű új pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-származékok - ahol R¹, R², R³, R⁴ és R⁹ jelentése a bevezetőben megadott - a fentiekben említett hatástani igényeknek messzemenően megfelelnek.

Az (I) általános képletű vegyületeket a találmány értelmében úgy állítjuk elő, hogy

a.) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R¹, R², R³ és R⁴ jelentése a bevezetőben megadott és, R² jelentése -NR⁵R⁶ általános képletű csoport - amelyben R⁵ és R⁶ jelentése a bevezetőben megadott - egy (II) általános képletű vegyületet - ahol R¹, R², R³ és R⁴ jelentése a fenti, és R¹⁰ kilepő csoportot jelent - egy HNR⁵R⁶ általános képletű aminnal, amelyben R⁵ és R⁶ jelentése a fenti vagy annak R⁵ helyén amino-védő-csoportot tartalmazó származékával reagáltatjuk;

és kívánt esetben olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R¹, R² és R³ jelentése a bevezetőben megadott, R² jelentése NR⁵R⁶ általános képletű csoport - ahol R⁵ és R⁶ jelentése a bevezetőben megadott - és R⁹ jelentése 2,3-dihidroxi-1-propil-csoport, egy (I) általános képletű vegyületet - ahol R¹, R², R³ és R⁴ jelentése a fenti és R⁹ hidrogénatomot jelent - vagy annak R⁵ helyén aminovédő-csoportot tartalmazó származékát 2,3-epoxi-propanollal hozunk reakcióba,

vagy
olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R¹, R² és R³ jelentése a bevezetőben megadott, R² jelentése -NR⁵R⁶ általános képletű csoport - ahol R⁵ és R⁶ jelentése a bevezetőben megadott - továbbá R⁹ jelentése a hidrogénatom és a 2,3-dihidroxi-1-propilcsoport jelentést kivéve a bevezetőben megadott, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol R¹, R², R³ és R⁴ jelentése a fenti, és R⁹ jelentése hidrogénatom, vagy annak R⁵ helyén amino-védő-csoportot tartalmazó származékát egy R⁹X általános képletű vegyülettel - ahol R⁹ jelentése a hidrogénatom és a 2,3-dihidroxi-1-propilcsoport jelentést kivéve a bevezetőben megadott és X kilepő csoportot jelent - reagáltatunk, és a fenti eljárások bármelyikével kapott termékről az R⁵ helyén adott esetben jelenlévő amino-védő-csoportot eltávolítjuk, vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R² jelentése hidrogén- vagy klóratom, továbbá morfolinocsoport és R⁹ jelentése a bevezetőben megadott, de hidrogénatomtól eltérő, egy olyan (I) általános képletnek megfelelő vegyületet, amelyben R² jelentése klóratom, vagy morfolinocsoport, és R⁹ hidrogénatomot jelent, egy R⁹X általános képletű vegyülettel - ahol R⁹ jelentése a hidrogénatom és a 2,3-dihidroxi-1-propilcsoport jelentést kivéve a bevezetőben megadott és X kilepő csoportot jelent - vagy 2,3-epoxi-propanollal reagáltatunk, majd kívánt esetben egy így kapott vegyületről katalitikus hidrogénezéssel az R² helyén álló klóratomot eltávolítjuk,

és/vagy kívánt esetben valamely fenti módon kapott (I) képletű bázist valamely savaddíciós sójává alakítunk és/vagy kívánt esetben egy savaddíciós sót egy másik savaddíciós

sóvá alakítunk és/vagy kívánt esetben egy (I) általános vegyületek sóiból felszabadítjuk a szabad bázisokat.

Az R^{10} és X „kilépő csoportokon” az irodalomban elfogadott meghatározás értelmében (lásd: T.A. Geissman: Principles of Organic Chemistry, 3. kiad., Kiadó W.H. Freeman, London 1968) olyan csoportot értünk, amely nukleofil ágens hatására viszonylag könnyen kihasad. Ilyen csoportok a halogénatomok, elsősorban a klór-, bróm- és jódatom; valamint a szulfoniloxi-csoportok, így a rövid szénláncú alkánszulfonil-oxi és az adott esetben szubsztituált benzolszulfonil-oxi-csoport; valamint a rövid szénláncú alkánszulfonil- és alkánszulfonil-csoportok, például a metil-szulfonil-csoport.

A találmány szerinti eljárások kivitelezése során R^{10} csoportként különösen a klóratom vagy 4-toluolszulfonil-oxi-csoport, X csoportként a klór- vagy brómatom előnyös.

A találmány szerinti a.) eljárás egyik előnyös kiviteli módja szerint az NHR^6R^6 általános képletű aminnal egy olyan (II) általános képletű vegyületet reagáltatunk, amelyben az R^{10} kilépő csoport jelentése klóratom. A reakciót szerves oldó- vagy hígítószerben, savmegkötőszer jelenlétében, 50 °C és 150 °C hőmérsékleten hajtjuk végre. Oldó- vagy hígítószerként célszerű rövid szénláncú alifás alkanolt, például n-butanolt vagy valamilyen aromás szénhidrogént, például benzolt használni. Savmegkötőszerként előnyösen alkalmazhatjuk az amin feleslegét, használhatunk azonban szeves tercier amint - például trietilamint - vagy valamilyen szervetlen bázist - például kálium-karbonátot - is. E reakciót 50 és 150 °C közötti hőmérsékleten, célszerűen az oldó- vagy hígítószer forráspontján hajtjuk végre. A reakció lefolyását és befejeződését legegyszerűbben vékonyréteg-kromatográfiás (VRK) vizsgálattal figyeljük meg.

A találmány szerinti a.) eljárás egy másik előnyös kiviteli módja szerint az NHR^6R^6 általános képletű aminnal egy olyan (II) általános képletű vegyületet reagáltatunk, ahol R^{10} jelentése valamilyen aril-szulfonil-oxi-csoport, például 4-toluol-szulfonil-oxi-csoport. A komponenseket szintén szerves oldó- vagy hígítószer és savmegkötőszer jelenlétében reagáltatjuk egymással. E reakcióhoz oldó- vagy hígítószerként előnyösen észter-típusú oldószert, például etil-acetátot, savmegkötőszerként az amin feleslegét vagy valamilyen szerves tercier bázist, például trietilamint vagy valamilyen szervetlen bázist, például kálium-karbonátot használhatunk. E reakciót célszerűen 10 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten játszhatjuk le.

Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^9 jelentése 2,3-dihidroxil-propilcsoport, a találmány szerinti a.) vagy b.) eljárás értelmében úgy járunk el, hogy egy (I) általános képletű vegyületet -

ahol R^6 hidrogénatomot jelent - oldószer és egy kvaterner ammóniumsó mint katalizátor jelenlétében 2,3-epoxi-propanollal (glicidollal) reagáltatunk. E reakcióhoz oldószerként előnyösen valamely aromás szénhidrogént, például benzolt, katalizátorként például tetrabutil-ammónium-bromidot használunk, és a reakciót célszerűen a reakcióelegy - például a benzol - forráspontján hajtjuk végre.

Amennyiben olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása a cél, amelyben R^9 jelentése a hidrogénatom és a 2,3-dihidroxil-propilcsoport jelentést kivéve a bevezetőben megadott, előnyösen úgy is eljárhatunk, hogy egy R^9 csoportként hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet oldószer és savmegkötőszer jelenlétében egy R^9X általános képletű vegyülettel - ahol X jelentése előnyösen klór- vagy brómatom vagy 4-toluol-szulfonil-oxi-csoport és R^9 jelentése a hidrogénatom és a 2,3-dihidroxil-propilcsoport jelentést kivéve a bevezetőben megadott - reagáltatunk. Oldószerként célszerűen valamely keton, például acetont, előnyösen metil-etil-ketont; vagy valamely rövidszénláncú alkanolt, például etanolt vagy izopropanolt alkalmazhatók. Bázisos szerként használhatjuk az oldószerként alkalmazott alkanolból készült alkálifém-alkanolátot, például nátrium-alkanolátot; ha oldószerként ketont használunk, akkor savmegkötőszerként különösen kálium-karbonát alkalmazása előnyös. E reakciót célszerűen a reakcióelegy forráspontján hajtjuk végre.

Amennyiben olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása a cél, amelyekben R^2 jelentése hidrogénatom, továbbá R^9 jelentése a hidrogénatomtól eltérő, a találmány szerinti b.) eljárás értelmében úgy is eljárhatunk, hogy egy R^2 csoportként klóratomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületről katalitikus hidrogénezéssel a klóratomot eltávolítjuk. A hidrogénezést előnyösen egy tercier bázis, mint például trietilamin jelenlétében csontszemes palládium-katalizátorral végeztetjük szobahőfokon, légköri nyomáson. Oldószerként valamely rövidszénláncú alkanolt, előnyösen etilalkoholt használhatunk. A fentebb részletesebben kifejtett eljárások eredményeként kapott reakcióelegyet önmagában ismert módon dolgozhatjuk fel, például úgy, hogy - adott esetben a szervetlen sók vagy katalizátor kiszűrése után - vákuumban bepároljuk, a maradékot vízzel elkeverjük, majd meglúgosítjuk, és az így kapott terméket például szűréssel vagy extrakcióval elkülöndítjük. Kívánt esetben az így kapott (I) általános képletű bázist tisztíthatjuk és/vagy savaddíciós sóvá alakíthatjuk, amelyet kívánt esetben átkristályosítás útján tisztíthatunk.

A témában járatos szakember számára nyilvánvaló, hogy az

a.) eljárás végrehajtása során alkalmazott vegyületeket - a mellékreakciók elkerülése céljából - adott esetben védőcsoporttal

kell ellátni. Ilyen védőcsoportok közismertek, s ezek közül a találmány szerinti vegyületek előállításánál különösen jól alkalmazható a benzilcsoport, amelyet a kívánt reakció végrehajtása után ismert módon, célszerűen hidrogenolízissel, például katalitikus hidrogénezéssel távolíthatunk el.

Az (I) általános képletű bázisok - célszerűen gyógyászati szempontból elfogadható - savaddíciós sóvá alakítását ismert módon végezzük, például úgy, hogy a bázist alkalmas szerves oldószerben oldjuk, és hozzáadagoljuk a megfelelő savat, vagy a sav alkalmas szerves oldószerrel készült oldatát. Az így kapott sóterméket szűréssel vagy az oldószer vákuumban való lepárlása útján elkülönítjük, s kívánt esetben ismert módon, például átkristályosítással tisztítjuk. Savkomponensként előnyösen valamely nem toxikus szervesen sav - például sósav, brómhidrogénsav, kénsav, foszforsav - vagy nem toxikus szerves sav - így ecetsav, borkósav, maleinsav, fumársav - alkalmazható.

Ha a savkomponens szervesen ásványi sav, akkor oldószerként célszerűen rövid szénláncú alkanolt, például etanolt vagy izopropanolt, esetenként acetont alkalmazhatunk; ha a savkomponens szerves sav, akkor oldószerként célszerű valamely rövid szénláncú alkanol, például etanol vagy izopropanol, vagy valamely alacsony (50-90 °C) forráspontú alifás keton - így acetont vagy metil-etil-keton - vagy valamely éter, előnyösen dietil- vagy diizopropil-éter használata.

A találmány szerinti a.) eljárás végrehajtásához szükséges (II) általános képletű kiindulási vegyületekben R^{10} előnyös jelentése klóratom vagy 4-toluol-szulfonil-oxi-csoport. Azoknak a (II) általános képletű vegyületnek, ahol R^{10} jelentése klóratom, egy része az irodalomból ismert (lásd például: Him. Get. Soed. 1972, 1985.) Azok a (II) képletű vegyületek, amelyeket eddig nem írtak le, az irodalomban leírt eljárásokkal vagy azokkal analóg módszerek segítségével előállíthatók. Azok a (II) általános képletű kiindulási vegyületek, ahol R^{10} jelentése alkán- vagy arénszulfonil-oxi-csoport, új vegyületek, amelyek például úgy állíthatók elő, hogy egy az (I) általános képletű megfelelő vegyületet - ahol R^2 jelentése hidroxil-csoport - ismert módon, bázisos közegben a megfelelő alkán- vagy arénszulfonil-kloriddal reagáltatjuk. E módszert a 23. példában részletesebben bemutatjuk. Azok a (II) általános képletű kiindulási anyagok, ahol R^{10} jelentése metil-szulfonil-csoport, szintén új vegyületek. Ezeket például úgy állíthatjuk elő, hogy egy olyan (II) általános képletű vegyületet, ahol R^{10} jelentése metil-tio-csoport, ismert módon oxidálunk. E módszert a 26. példában részletesebben bemutatjuk. A megfelelő metil-tio-származékok egy része ismert [Him. Get. Soed. 1973, 171]. Az új metil-tio-vegyületek az ismertek előállítására leírt el-

járásokkal, vagy azokhoz hasonló módszerekkel hozhatók létre.

Az R^8 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek utólagos átalakítása során alkalmazott R^8X általános képletű vegyületek túlnyomó része ismert (lásd például: E. H. Rodd: Chemistry of Carbon Compounds, kiadó: Elsevier Publishing Co., London, 1951, 615. old.). az új vegyületek az ismertek előállítására leírt eljárásokkal vagy azokhoz hasonló módszerekkel hozhatók létre.

Mint a bevezető részben említettük, a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek értékes biológiai hatással, elsősorban az elégtelenül működő szívizomzat teljesítményét növelő ún. kardiotóniás (pozitív inotrop) hatással rendelkeznek.

A találmány szerinti vegyületek szívizomteljesítményt - a továbbiakban nemzetközi rövidítéssel: MCF (Myocardial Contractile Force) - növelő hatását in vivo kísérletekben az alábbi módszerekkel állapítottuk meg.

A) Vizsgálat altatott macskákon:

Az állatokat 30 mg/kg intravénásan adott pentobarbitál-nátriummal elaltattuk, és mesterséges lélegeztetés közben mellkasukat megnyitottuk. A pericardium nyitása után strain gauge ívet erősítettünk a balkamra epicardiális felszínére [J. Pharm. Exp. Ther. 90, 26 (1947)] Walton Brodie módszere szerint.

A vérnyomást úgy mértük, hogy az állatok combartériájába katétert helyeztünk, amelyet P 23 Db nyomásátvivővel és elektromanométerrel kapcsolunk össze. A hatóanyagokat a combvénába helyezett kanülön keresztül adagoltuk; az intraduodenális adagolás céljára a duodenumba helyezett kanült használtunk. Kísérleteink kezdetén intravénásan 0,2 µg/kg izoproterenolt adagoltunk a szívizomzat reakciókészségének ellenőrzése céljából.

Az MCF értéket (MCF-választ) a hatóanyagok beadása előtti alapérték százalékos változásában fejeztük ki. Az MCF-növelő hatást az 1. táblázatban az intravénásan 5 mg/kg mennyiségben adagolt vizsgálati hatóanyag és az intravénásan 0,2 µg/kg mennyiségben adagolt izoproterenol hatásának viszonyszámában adtuk meg. Kísérleteink során az izoproterenolt nem valódi összehasonlító (referens) anyagként, hanem belső standardként alkalmaztuk.

1. táblázat

(I) képletű vegyületek MCF-fokozó hatása nyitott mellkasú, altatott macskában 5 mg/kg dózis intravénás adagolása után

A vegyület (példa) sorszám	az MCF növe- kedése az alapérték %-ában	A 0,2 µg/kg i.v. adott izo- proterenolhoz viszonyított hatáserősség
22. és 23.	70	1.2
11.	83	1.2
60.	51	1.2
56.	100	1.5
57.	45	1.3
27.	130	3.0
37.	55.5	1.2
29.	40	0.9
66.	58.3	0.82
67.	37	1.8
69.	66	0.87

A táblázat adataiból látható, hogy a vizsgált találmány szerinti vegyületek a fenti módszer szerint az izoproterenolhoz hasonló vagy annál erősebb MCF-fokozó hatást mutatnak. Az izoproterenol természetesen - mivel igen erőlyes adrenerg béta-stimuláns - intravénásan adagolva már 0,2 µg/kg mennyiségben mérhető MCF-növekvést idéz elő. Az izoproterenolnak kísérletünk kezdetén való adagolásával a szívizomzat reakciókészségét (válaszkészségét) ellenőriztük; erre azért volt szükség, mert bármely pozitív inotróp hatású anyag által előidézett MCF-csúcsválasz értéke az állat-egyed szerint is változhat. Továbbá, az izoproterenol a fenti mennyiségben adagolva csak igen rövid időtartamon át tartó, teljesen megfordítható MCF-választ idéz elő, és a keringési funkciókat tartósan nem befolyásolja.

Figyelemre méltó, hogy az 1. táblázatban felsorolt találmány szerinti vegyületek a pulzusszámot alig vagy egyáltalán nem növelik; és minden esetben csakélyebb a pulzusszám-növelő hatásuk, mint az izoproterenolé.

Egyes találmány szerinti vegyületek duodenális adagolás után mutatott hatását is megvizsgáltuk. A fentiekben leírt kísérleti körülmények között a 27. és 37. sorszámú vegyületek igen erős pozitív inotróp hatást mutattak mind 5 mg/kg, mind 20 mg/kg dózisban. A 22. (23., 26.) sorszámú vegyület esetén már 1 mg/kg adagolása után is hosszasan tartó, erős MCF-növekvést figyeltük meg.

B) Vizsgálat altatott kutyákon

Az állatokat 35 mg/kg intravénásan adott pentobarbitál-nátriummal elaltattuk, majd a mellkast és a pericardiumot megnyitottuk. A baloldali koszorúartéria alsó felmenő ágát kireparáltuk, és elektromágneses áramlásmérővel láttuk el a koszorúartéria véráramlásának mérése céljából. A koszorúartéria ezen ágával táplált területre strain

gauge ívet erősítettünk, s ennek segítségével mértük a szívizomteljesítményt.

A szisztémás vérnyomás méréseire a combartériába illesztett kanült, a hatóanyagok intravénás adagolásához a combvénába helyezett kanült alkalmaztunk. A balkamrába Millar-típusú nyomásátvivőt vezettünk be, és a nyomáshullám differenciálásával kapott dp/dt hányadost értékeltük. Az összes paramétert egy Beckman R 12 típusú 8-csatornás dinográfon regisztráltuk.

C) Vizsgálat éber macskákon:

E vizsgálatot vagy Rabloczky módszere szerint (Gy. Rabloczky and. Mária R. Mader: „Measurement of Systemic and Pulmonary Arterial Pressure in Conscious Animals” IUPS Congr. Bpest, 1980.) vagy e módszer némi módosításával végeztük.

Az aortát és a tüdőverőeret tartósan katétereztük mindkét vérköri nyomás mérése végett. A módszer módosítása esetében a szisztémás verőeres kanülon a jobb kamrába is kanült helyeztünk, s ennek segítségével meghatároztuk a dp/dt_{max} értéket.

A találmány szerinti vegyületek pozitív inotróp és koszorúértágító hatását a 22. (23., 26.), a 27. és 37. példa szerinti vegyületek fenti módszerekkel végzett vizsgálata kapcsán részletesen szemléltetjük.

35 A 22. (23., 26.) sorszámú vegyület vizsgálata

E vegyület pozitív inotróp hatását nyitott mellkasú, altatott kutyában már 0,025-1,6 mg/kg intravénás dózis adagolása után ki lehetett mutatni. A vegyület MCF-növelő hatásának erőssége és időtartama dózisfüggő. E vegyület pozitív inotróp és koszorúértágító hatását az amrinon megfelelő hatásaival úgy hasonlítottuk össze, hogy a találmány szerinti vegyületet intravénásan 0,2, 0,4 és 0,8 mg/kg mennyiségben, az amrinont pedig 0,5, 1,0 és 2,0 mg/kg mennyiségben adagoltuk. Az amrinon 2 mg/kg dózisban adagolva sem volt erősebb hatású, mint a 22. sorszámú vegyület 0,4 mg/kg dózisban adva. A pozitív inotróp hatást mindkét vegyület esetében nyilvánvalóan elősegítette a koszorúér-érkeringés fokozódása, azonban e két szívhatás egyidőben bontakozott ki, és az MCF-növelő hatás tartósabbnak mutatkozott, mint a koszorúér-érkeringés fokozódását előidéző hatás.

A 22. (23., 26.) sorszámú vegyületnek a szívizomzatra gyakorolt kedvező hatását intraduodenális adagolás során is igazoltuk. A vegyület 1 mg/kg dózisban intraduodenálisan adagolva mintegy 35-40%-kal növelte az MCF-t a koszorúér-érkeringés változása nélkül. Intraduodenális adagolás során az

amrinon MCF-növelő hatása legalább ötször gyengébbnek bizonyult, mint a 22. sorszámú vegyületé.

Nyitott mellkasú, altatott kutyában, akut szívizom-elégtelenség utáni állapotban az amrinon pozitív inotróp hatása jelentős mértékben csökkent, a 22. sorszámú vegyületé azonban statisztikusan változatlan maradt.

E kísérletek során 0,8 mg/kg intravénásan adott 22. sorszámú vegyület a 0,2 IU/kg mennyiségben adagolt vazopresszin negatív inotróp hatását jelentős mértékben csökkentette, és koszorúér-szűkítő hatását megfordította. A 22. sorszámú vegyület tehát képes a kémiai úton előidézett szívizom-elégtelenség (szívizom-iszkémia) gátlására.

Ha tartósan katéterezett, éber macskák-nak a 22. sorszámú vegyületet 0,5, 2,0, 4,0 és 8,0 mg/kg mennyiségben orálisan adagoltuk, akkor a szisztémás artériás vérnyomás és a pulzusszám gyakorlatilag nem változott, az MCF viszon - amelyet a kamrán belüli nyomás dp/dt_{max} értékével határoztunk meg - minden egyes dózis után jelentős mértékben növekedett; nagyobb dózisok hosszabb időn át tartó pozitív inotróp hatást váltottak ki. A növekvés csúcspontja mintegy 60%-nak adódott.

Figyelemre méltó, hogy a 22. sorszámú vegyület pozitív inotróp hatása adrenerg béta-gátló hatóanyaggal, hisztamin H-2 antagonistával vagy rezerpinnel végzett előkezelés után változatlan maradt.

A 27. sorszámú vegyület vizsgálata

E vegyület nyitott mellkasú, altatott kutyáknak intravénásan 1 mg/kg, intraduodenálisan 5 mg/kg mennyiségben adagoltuk.

E vegyület 1 mg/kg intravénás dózisa az MCF-értéket 40%-kal, a koszorúér-vérkeringést (koszorúér-véráramlást) 20%-kal növelte, a pulzust igen csekély mértékben (10%-kal) gyorsította, a szisztémás artériás vérnyomást 10%-kal, a diasztolés vérnyomást 20%-kal csökkentette. A szívizomzatra gyakorolt hatás felezési ideje 10 percnél adódott; a koszorú-erőerek csaknem változatlan válasza 20 percnél tartott.

Intraduodenálisan adagolt 5 mg/kg dózis hatására az MCF érték körülbelül 30%-kal növekedett, és 30 percig változatlan maradt.

A 37. sorszámú vegyület vizsgálata

E vegyületet nyitott mellkasú, altatott kutyáknak intravénásan 0,5 és 1,0 mg/kg, intraduodenálisan 5 mg/kg mennyiségben adagoltuk. 0,5 mg/kg intravénás dózisban a vegyület az MCF-értéket 56%-kal, a koszorúér-vérkeringést (koszorúér-véráramlást) 34%-kal fokozta. Ennek során a pulzusszám mindössze 6-7%-kal növekedett, és a szisztémás artériás vérnyomás 10-15%-kal csökkent.

1,0 mg/kg intravénás dózisban az MCF-érték növekvésének maximuma 46% volt, s ez az érték 10 percnél változatlan maradt. A pulzusszám mintegy 13%-kal emelkedett (5 percnél), és a koszorúér-vérkeringés 10 percnél 20%-kal fokozódott. A szisztémás artériás vérnyomás 20%-kal csökkent.

5,0 mg/kg intraduodenális dózis hatására az MCF-érték körülbelül 30%-kal növekedett, és 60 percig változatlan maradt.

Biokémiai-farmakológiai vizsgálatok

Az alábbi vizsgálatokat végeztük abból a célból, hogy a 22. (23., 26.) sorszámú vegyület különböző enzimekre, elsősorban a szívizomsejt membránjához kötött enzimekre kifejtett hatását felderítsük.

A 22. sorszámú vegyület hatása a Na-K-ATP-áz és NADH-oxidáz enzimekre

A szívizomsejtből szarkolemma-készítményt állítottunk elő Bers módszerével [D.M. Bers: Biochem. Biophys. Acta 555, 131 (1979)].

A NADH-diklór-fenol-reduktázt enzim-elemző (Centrifi-CHEM[®] műszer) segítségével határoztuk meg. A Na-K-ATP-áz aktivitását 50 millimólos Tris-HCl-oldatban 7,5 pH-értéken mértük. Az ouabain - amelyet összehasonlítás céljából használtunk - 10^{-7} mól koncentrációban erősen gátolta a Na-K-ATP-ázt, és csak enyhén csökkentette a NADH-indofenol-reduktáz aktivitását. A 22. sorszámú vegyület ezeknek az enzimeknek az aktivitását még 10^{-4} mól koncentrációban sem befolyásolta.

A 22. sorszámú vegyület hatása a Ca^{2+} -ionok kifelé irányuló áramlását szabályozó Ca-ATP-áz enzimre

A szívizomsejt membránjához kötött Ca-ATP-áz aktivitását McNamara módszerével mértük [J. Biochem. 75, 795 (1974)].

In vitro kísérletek során a 22. sorszámú vegyület 10^{-4} mól koncentrációban az enzim aktivitását $K_m=0,83$ millimól kontrollértékről $K_m=1,8$ millimólra változtatta: ez csupán csekély hatást jelent.

További kísérleteink során a 22. sorszámú vegyületet 5 napon át 2 mg/kg mennyiségben intraperitoneálisan adagoltuk, majd az így kezelt állatokból ex vivo mintát véve úgy találtuk, hogy a Ca^{2+} -ATP-áz aktivitása (1 g szívizövetre korrigálva) a fenti kezelés hatására 30%-kal csökkent.

A 22. sorszámú vegyület hatása $^{45}Ca^{2+}$ -ionok (izotóp Ca^{2+} -ionok) szarkoplazma

reticulumba történő felvételére ATP jelenlétében

A módszer leírását lásd: S. Harigaya and A. Schwartz: Circ. Res. 25, 761 (1969).

A 22. sorszámú vegyület a $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ionok szarkoplazma-reticulumba történő felvételét 5×10^{-3} mol koncentrációban 25%-kal csökkentette. Ez megfelel annak a hatásnak, amelyet koffein idéz elő 10^{-2} mol koncentrációban.

A 22. sorszámú vegyület hatása a szív-izomsejtek ciklikus adenosin-monofoszfát (cAMP) tartalmára

[A módszer leírását lásd: Amer.J.Sci. 179, 807 (1973); valamint Clin.Chim.Acta 66, 221 (1974)].

Patkányoknak intraperitoneálisan 5 mg/kg 22. sorszámú vegyületet adagoltunk, majd az állatokat a kezelés után 0, 2, 5, 15 és 30 perccel leöltük. Az állatok szívét triklór-ecetsavval homogenizáltuk, és a cAMP-tartalmat radioaktív módszerrel, specifikus kötőfehérje segítségével mértük. A 22. sorszámú vegyület a szív cAMP-tartalmát nem változtatta meg lényegesen.

A 22. sorszámú vegyület hatása a szív-izomzat foszfordiészteráz (PDE) aktivitására

PDE₁ enzimet különítettünk el Sharma és Wang módszerével [Adv. Cycl. Nucleotide Res. 10, 187 (1979)].

A PDE₂ enzimet Thompson és munkatársai módszerével [Adv. Cycl. Nucleotide Res. 5, 159 (1975)], a PDE₃ enzimet szintén Thompson és munkatársai szerint különítettünk el [Adv. Cycl. Nucleotide Res. 10, 69 (1979)]. Az enzimaktivitást is Thompson és munkatársai módszerével határoztuk meg [Adv. Cycl. Nucleotide Res. 5, 161 (1975)].

A 22. sorszámú vegyület 100 mikromol koncentrációban egyik PDE enzim aktivitását sem befolyásolta.

Az előző kísérletek eredményei arra utalnak, hogy a 22. (23., 26.) sorszámú vegyület nem fejt ki a szívglikozidokra típusosan jellemző enzimhatást (a Na-K-ATP-áz vagy NADH-oxidáz enzimre), és a vegetatív receptor-stimulánsok hatásmódját sem befolyásolja (az adenilát-cikláz enzim működését nem befolyásolja).

Eltérően egyes xantinszármazékoktól vagy az új, bipiridin-típusú pozitív inotróp hatású vegyületektől (amilyen például az aminon), a 22. sorszámú vegyület nem befolyásolja a PDE izoenzimek működését.

A 22. (23., 26.) sorszámú vegyület akut toxicitását egereken és patkányokon vizagáltuk. Az LD₅₀ értékeket a 2. táblázatban foglaltuk össze.

2. táblázat

		LD ₅₀ értékek mg/kg-ban	
		hím	nőstény
5	Egér	i.v. 323.9	339.89
		(312.08-336.29)	(331.7-348.2)
	ren	i.p. 572.23	573.08
10		(524.17-624.7)	(520.09-631.47)
		p.o. 1355.9	1419.6
		(1192.7-1541.4)	(1313.3-1534.4)
15		i.v. 253.45	232.3
		(235.18-273.14)	(209.4-257.7)
	Patkány	i.p. 315.0	260.0
20		(277.28-357.8)	(201.55-335.4)
		p.o. 829.6	809.9
		(722.5-952.6)	(724.7-901.4)

A táblázat adatai alapján a 22. sorszámú vegyület toxicitása csekély.

A hatástani kísérletek eredményei alapján a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek a vérkeringési rendszer megbetegedéseinek kezelésére, így elsősorban az elégtelenül működő szívizomzat teljesítményének növelésére és a szív koszorúér-vérkeringésének javítására alkalmazhatók. Toxicitásuk általában csekély. Mindez együttesen értékes hatásspektrumot és terápiás biztonságot jelent.

Terápiás célra a találmány szerinti hatóanyagok napi adagja általában 0,2 mg/testsúlykg-tól 250 mg/testsúlykg-ig, előnyösen 0,2 mg/testsúlykg-tól 50 mg/testsúlykg-ig terjed, amelyet adott esetben naponta több részre elosztva, a felszívódás körülményeit is számításba véve alkalmazunk.

Terápiás alkalmazás céljára a találmány szerinti hajtóanyagokat célszerűen gyógyszerkészítményekké alakítjuk úgy, hogy a gyógyszerkészítésben általánosan alkalmazott nem toxikus, közömbös, szilárd vagy folyékony, enterális vagy parenterális adagolásnak megfelelő vivő- és/vagy segédanyagokkal összekeverjük. Vivőanyagként például víz, zselatin, laktóz, keményítő, pektin, magnézium-sztearát, sztearinsav, talkum és növényi olajok alkalmazhatók. Segédanyagokként például tartósító- és nedvesítőszer (felületaktív anyagok), valamint emulgeáló-, illetve diszpergálószer, pufferoló és ízesítőanyagok használhatók.

A találmány szerinti hatóanyagok - a fenti vivő- és segédanyagok segítségével - a szokásos gyógyszerkészítményekké, például szilárd gyógyszerformákká (így tablettává, kapszulává, pirulává, végbélkúp) vagy folyékony gyógyszerformákká (így vizes vagy olajos oldatokká, szuszpenziókká, és emulziókká, alakíthatók.

A találmány szerinti eljárás az alábbi, nem korlátozó jellegű példákban részletesen ismertetjük.

1. példa

2-Metil-4-[4-(etoxi-karbonil)-1-piperazinil]-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]-oxazin-7-on előállítása

1 g (0,005 mól) 2-metil-4-klór-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on (Him. Geterotsikl. Soed. 1976, 681.), 10 ml n-butanol és 1,58 g (0,01 mól) 1-(etoxi-karbonil)-piperazin keverékét 13 órán át nedvességtől és szén-dioxidtól védve forraljuk. Ezután bepároljuk, a desztillációs maradékot 20 ml vízzel eldörzsöljük, és utána másnapig 0-4 °C hőmérsékleten állni hagyjuk. A csapadékot szűrjük, előbb vízzel, utána éterrel mossuk és szárítjuk. Így 1,4 g (87%) cím szerinti terméket kapunk, op.: 197-198 °C.

2. példa

2,6-Dimetil-4-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil]-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on előállítása

5

10

15

20

0,86 g (0,004 mól) 2,6-dimetil-4-klór-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on (Him. Geterotsikl. Soed. 1972, 1285) 20 ml n-butanol és 1,04 g (0,008 mól) 1-(hidroxi-etil)-piperazin keverékét nedvességtől és szén-dioxidtól védve 7 órán át forraljuk, utána bepároljuk, a maradékhoz 20 ml vizet adunk, és etil-acetáttal ötször extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot etil-acetátból átkristályosítva 0,90 g cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 160-161 °C.

Az 1. példában vagy a 2. példában leírt módszerrel analóg módon állítottuk elő az alábbi 3. táblázatban felsorolt (I) általános képletű vegyületeket.

3. táblázat

(I) képletű vegyületek, ahol R¹ jelentése metilcsoport, és R⁹ jelentése hidrogénatom.

A példa (vegyület) sorszáma	R ²	R ³	R ⁴	Módszer (A típus példa száma)	Hozam %	Op. [°C] (bázis)
3.	Ciklopropil-amino	H	H	1.	60	224-226*
4.	N-(2-Hidroxi-etil)-amino	CH ₃	H	1.	49	195-197
5.	Bisz(2-hidroxi-etil)-amino	CH ₃	H	2.	57	155-157
6.	N-Metil-N-(2-hidroxi-etil)-amino	H	H	1.	92	156-158
7.	N-(2-Merkapto-etil)-amino	CH ₃	H	2.	52	185-187
8.	N-Metil-N-(amino-karbonil-metil)-amino	H	H	1.	82	255-257
9.	N-[2-(4-Fluor-fenoxi)-etil]-amino	CH ₃	H	1.	64	140-141
10.	N-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etil]-amino	CH ₃	H	1.	74	148-150
11.	N-Benzil-N-(2-hidroxi-etil)-amino	H	H	1.	77	136-138
12.	N-[2-(4-Morfolinil)-etil]-amino	CH ₃	H	2.	53	152-154
13.	N-[2-(4-Morfolinil)-etil]-amino	CH ₃	CH ₃	2.	71	148-149
14.	N-[4-(2-Hidroxi-etil)-1-piperazinil]	H	H	1.	68.	187-188
15.	N-(2-Furil-metil)-amino	CH ₃	H	1.	54	142-144
16.	N-(Benzol[1,4]dioxan-2-il-metil)-amino	H	H	2.	37	165-167*
17.	N-(4-Klór-benzil)-amino	CH ₃	H	1.	83	171-173
18.	N-(2-Fenoxi-etil)-amino	CH ₃	H	1.	57	162-164

Megjegyzés: *=hidroklorid-só

19. példa

2-Metil-4-[N-(2-hidroxi-etil)-amino]-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on előállítása

A 11. példa szerinti vegyület 2 g-jának 60 ml metanollal készült oldatát 1,2 g 10%-os csontszénre lecsapott palládium-katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten, környezeti nyomáson hidrogénezük. A reakcióelegyet a gázfelnyelés befejeződése után 15 percig for-

raljuk, majd melegen szűrjük. A szűrletet mintegy 35 ml térfogatra bepároljuk, és másnapig 0-4 °C hőmérsékleten tartjuk. A kivált szilárd anyagot szűrjük, metanollal mossuk és szárítjuk. Így 1,26 g (90%) cím szerinti bázist kapunk, op.: 192-194 °C.

55

60

65

20. példa

2-Metil-4-[N-(2-(di-*tert*-butil-amino)-etil)-amino]-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]-oxazin-7-on-dihidroklorid előállítása

2 g (0,01 mól) 2-metil-4-klór-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on, 1,52 g (0,015 mól) trietil-amin, 1,16 g (0,01 mól) 2-(diethyl-amino)-etil-amin és 50 ml absz. benzol elegyét keverés közben 20 órán át forraljuk, és utána vákuumban bepároljuk. A maradékhoz vizet adunk, a keverék pH értékét vizes sósavoldattal 3-ra állítjuk, és kloroformmal extraháljuk. Ezután a vizes fázist vizes nátronlúggal 9-es pH-értékre állítjuk, s kloroformmal extraháljuk, az utóbbi szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, és bepároljuk. Az olajszerű maradékot kis térfogatú alkoholban felvesszük, és etanolos hidrogénklór-oldatot adunk hozzá. A kivált csapadékot szűrjük, és szárítjuk. Így 0,56 g (16%) hozammal kapjuk a cím szerinti vegyületet, op.: 252-255 °C.

21. példa

2-Metil-4-(N-[2-(1-piperidil)-etil]-amino)-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on-dihidroklorid előállítása

A 20. példában leírt módon járunk el, azonban 2-(diethyl-amino)-etil-amin helyett 1,23 g 2-(1-piperidil)-etil-amin használunk. Így 0,91 g (25%) hozammal jutunk a cím szerinti termékhez, op.: 135-140 °C.

22. példa

2-Metil-4-(N-[2-(4-morfolinil)-etil]-amino)-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on-dihidroklorid előállítása

Mindenben a 20. példa szerint járunk el, de kiindulási anyagokként 1 g (0,005 mól) 2-metil-4-klór-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on-t, 1,01 g (0,01 mól) trietil-amin és 0,65 g (0,005 mól) 2-(4-morfolinil)-etil-amin használunk, s a reagenseket 40 órán át reagáltatjuk forralás közben. Így 0,46 g (25%) hozammal kapjuk a cím szerinti terméket, op.: 233-237 °C.

23. példa

2-Metil-4-(N-[2-(4-morfolinil)-etil]-amino)-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on-dihidroklorid előállítása

A) Módszer

50 g (0,15 mól) 2-metil-4-(4-toluolszulfonil-oxi)-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on, 20,73 g

(0,15 mól) vízmentes, porított kálium-karbonát és 19,5 g (0,15 mól) 2-(4-morfolinil)-etil-amin 1250 ml absz. etil-acetáttal ké-

szült keverékét 20 °C hőmérsékleten 72 órán át keverjük, utána az oldatlan részt kiszűrjük. A szűrletet 1 n vizes sósavoldattal extraháljuk, utána a vizes fázis pH-értékét 1 n vizes nátronlúggal 4-5-re állítjuk, és diklór-metánnal extraháljuk. Ezután a vizes fázis pH-értékét 1 n nátronlúg hozzáadásával 9-10-re állítjuk, és diklór-metánnal extraháljuk. Az utóbbi extrakcióból kapott egyesített szerves fázist szárítjuk, és bepároljuk. A bepárlási maradékot - amely a cím szerinti nyers bázis - acetonban oldjuk, és keverés és hűtés közben számított mennyiségű absz. etanolos hidrogén-klór-oldatot adagolunk hozzá. A kivált csapadékot szűrjük, acetonnal mossuk és szárítjuk. Így 27,31 g (50%) cím szerinti dihidrokloridot kapunk, op.: 233-237 °C (boml. közben).

20

B) módszer:

5 g (0,015 mól) 2-metil-4-(4-toluolszulfonil-oxi)-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on, 2,99 g (0,023 mól) 2-(4-morfolinil)-etil-amin, 9,11 g (0,09 mól) trietil-amin és 130 ml absz. etil-acetát elegyét 5 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, utána a nem oldódó részt kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot vízzel elkeverjük, pH-értékét vizes sósavoldattal 2-re állítjuk, etil-acetáttal extraháljuk, majd a vizes fázis pH-értékét 1 n nátronlúggal 5-re állítjuk, s a továbbiakban a feldolgozást az A) módszer szerint végezzük. Így 3,28 g (60%) cím szerinti dihidrokloridot kapunk, op.: 233-237 °C (bomlás közben).

35

A cím szerinti bázis fumarát-sóját az alábbiak szerint állíthatjuk elő:

Az A) vagy B) módszerrel kapott 1 g nyers bázis 9 ml etanollal készült, 70 °C hőmérsékletre melegített oldatához keverés közben 0,2 g fumársav 5 ml etanollal készült, 70 °C-ra melegített oldatát adagoljuk, és lehűlés után a csapadékos elegyet másnapig 0-4 °C hőmérsékleten hűtjük.

45

Így közel kvantitatív hozammal kapjuk a cím szerinti bázis fumarátját, amely a bázist a fumársavhoz viszonyítva 2:1 molarányban tartalmazza, op.: 215-216 °C.

50

Mind az A) mind a B) módszer kiindulási anyagául szolgáló 2-metil-4-(4-toluolszulfonil-oxi)-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on-t például az alábbi módon állíthatjuk elő:

55

135,8 g (0,75 mól) 2-metil-4-hidroxi-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on (Him. Get. Szod. 1976, 681) és 1205 ml (1,2 mól) 1 n vizes nátronlúg oldatához szobahőmérsékleten, 3 óra alatt 157,2 g (0,83 mól) 4-toluolszulfonilklór 450 ml acetonnal készült oldatát csepegtetjük, és utána a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 5 órán át keverjük. A kivált kristályokat szűrjük, vízzel egyszer átmoszuk, majd 1800 ml ace-

65

tonnal felvesszük. Az oldatlan részt kiszűrjük (ez változatlan kiinduló anyag), és acetonnal alaposan átmoszuk. Az acetonos szűrletet vákuumban kb. térfogata tízedrézére bepároljuk, a kivált kristályos anyagot szűrjük, kevés acetonnal mossuk, szárítjuk. Így

123,2 g (49%) hozammal jutunk a cím szerinti kiindulási vegyülethez, op.: 185-186 °C.

Lényegében a 23. példa A) módszere szerint eljárva állítottuk elő az alábbi 4. táblázatban felsorolt vegyületeket.

4. táblázat

(I) képletű vegyületek, ahol R¹ jelentése metilcsoport, és R² jelentése hidrogénatom

A példa (vegyület) sorszáma	R ²	R ³	R ⁴	Hozam	Op. [°C] (sóforma)
24.	2-(2-Metil-4-morfolinil)-etil-amino	H	H	18	186-190 (dihidroklorid)
25.	2-(4-Metil-1-piperazinil)-etil-amino	H	H	69	193-195 (dimaleát)

26. példa

2-Metil-4-[N-[2-(4-morfolinil)-etil-amino]-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]-oxazin-7-on-dihidroklorid előállítása

0,34 g (1,4 mmól) 2-Metil-4-metánszulfonil-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on és 0,40 (2,8 mmól) 2-(4-morfolinil)-etil-amin keverékét 10 percig 75-80 °C hőmérsékletű olajfürdőn melegítjük, lehűlés után 8 ml 1 n nátronlúg-oldattal felvesszük, és tízszer, egyenként 10 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, 10 ml vízzel kirázzuk, majd szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. Így 0,21 g (52,5%) egységes nyers bázist kapunk, amely a 22. vagy 23. példában leírt módon dihidrokloriddá alakítható. Kíván esetben a nyers bázis alkohollal vagy acetonnal átkeverve kristályosítható, op.: 143-145 °C.

A példában kiindulási vegyületenként használt 2-metil-4-(metán-szulfonil)-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-ont például az alábbi módon állíthatjuk elő:

0,83 g (3,9 mmól) 2-metil-4-(metil-tio)-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on (Him. Get. Szoed. 1973, 171) és 8 ml ecetsav elegyéhez 2 ml 30%-os hidrogén-peroxidot adunk, és a reakcióelegyet 3 órán át 60 °C-on keverjük. Az így kapott oldatot vákuumban szárazra pároljuk, s a maradékhoz 5 ml vizet adunk és az ecetsav nyomainak eltávolítása végett ezt is lepároljuk. A visszamaradó fehér, kristályos anyagot 5 ml vízzel eldörzsöljük, a keverék pH-értékét 10%-os vizes nátrium-karbonát segítségével 6,5-re állítjuk, a csapadékot szűrjük, vízzel háromszor mossuk és levegőn szárítjuk. Így 0,36 g (38%) hozammal jutunk a 26. példa kiindulási vegyületéhez, op.: 211 °C.

27. példa

2-Metil-4-[N-[(4-benzil-2-morfolinil)-metil]-amino]-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on-dihidroklorid-dihidrát előállítása

A) módszer:

16,1 g (0,048 mól) 2-metil-4-(4-toluolszulfonil-oxi)-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on (23. példa) 8,93 g (0,032 mól) 2-(amino-metil)-4-benzil-morfolin és 6,6 g (0,048 mól) vízmentes, porított kálium-karbonát 400 ml absz. etil-acetáttal készült szuszpenzióját 80 órán át szobahőmérsékleten keverjük, utána az oldatlan részt kiszűrjük. A szűrletet 1 n vizes sósavoldattal extraháljuk, a vizes fázis pH-értékét 1 n vizes nátronlúgoldattal 7-re állítjuk, és éterrel extraháljuk. Az éteres oldatot szárítjuk, és bepároljuk. A nyers bepárlási maradékot absz. etanollal oldjuk, majd számított mennyiségű absz. etanolos hidrogén-klorid-oldatot adagolunk hozzá. Hűtés (0-4 °C) után a kivált kristályos terméket szűrjük, hideg absz. etanollal mossuk, és levegőn megszáritjuk. Így 2,32 g (55%) hozammal kapjuk a cím szerinti dihidroklorid-dihidrátot, op.: 196-199 °C.

B) módszer:

3 g (0,009 mól) 2-metil-4-(4-toluolszulfonil-oxi)-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on (23. példa), 1,85 g (0,009 mól) 2-(amino-metil)-4-benzil-morfolin, 5,43 g (0,054) trietil-amin és 80 ml absz. etil-acetát szuszpenzióját keverés közben 8 órán át forraljuk, s utána vákuumban bepároljuk. A maradékot 50 ml vízzel elkeverjük, és pH-értékét 1 n vizes sósavoldattal 1-2-re állítjuk.

Etil-acetátos extrakció után a vizes fázis pH-értékét 1 n vizes nátronlúggal 7-re állítjuk, és éterrel extraháljuk. A továbbiakban az A) módszer szerint eljárva 1,0 g (13%) cím szerinti dihidroklorid-dihidrátot kapunk, op.: 195-198 °C.

Mind az A) módszer, mind a B) módszer kiindulási anyagául szolgáló 2-(amino-metil)-4-benzil-morfolint például az alábbi módon állíthatjuk elő:

a) lépés: 2-(ftálimido-metil)-4-benzil-morfolin előállítása:

61,2 g (0,27 mól) 2-(klór-metil)-4-benzil-morfolint [Synth. Com. 10, 59 (1980)] 150 ml absz. dimetil-formamidban oldunk, hozzáadunk 50,2 g (0,27 mól) ftálimid-káliumot, és az elegyet keverés közben 6 órán át forraljuk. A lehűtés után kivált kristályokat szűrjük, előbb 60 ml dimetil-formamiddal, majd hideg vízzel mossuk és megszáritjuk. Így 68,95 g (76%) hozammal kapjuk az a) lépés cím szerinti termékét, op.: 130-132 °C.

b) lépés: 2-(Amino-metil)-4-benzil-morfolin-dihidroklorid előállítása

19,3 g (0,057) a) lépésben előállított termék és 38 ml (0,38 mól) tömény, vizes sósav elegyét keverés közben, 10-14 órán át forraljuk. Lehűlés után a kristályosan kivált ftálsavat kiszűrjük, és a vizes szűrletet etil-acetátos kirázással a ftálsavtól mentesítjük. Az így kapott vizes fázist vákuumban szárazra pároljuk, és a maradékot absz. etanolal eldörzsöljük. A kivált kristályokat szűrjük, hideg absz. etanollal mossuk és megszáritjuk. Így 10,3 g (65%) hozammal jutunk a b) lépés cím szerinti termékéhez, op.: 244-246 °C.

A dihidrokloridból a cím szerinti bázist úgy szabadíthatjuk fel, hogy vízben oldjuk, nátronlúggal meglúgosítjuk, és kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist szárítás után bepárolva kvantitatív hozammal kapjuk a nyers bázist, amely a példa szerinti eljárásokban így felhasználható.

28. példa

2-Metil-4-[4-(etoxi-karbonil)-1-piperazinil]-6,7-dihidro-8-(2,3-dihidroxi-propil)-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on előállítása

0,96 g (0,003 mól) 2-metil-4-[4-(etoxi-karbonil)-1-piperazinil]-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on (1. példa), 0,44 (0,006 mól) 2,3-epoxi-1-propanol (glicidol), 0,0966 g (0,003 mól) tetra(n-butyl)-ammónium-bromid és 20 ml absz. benzol szuszpenzióját keverés közben 5 órán át forraljuk, s utána másnapig szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A kivált kristályos anyagot szűrjük, diizo-

propil-éterrel mossuk, szárítjuk. Így 0,98 g (83%) cím szerinti vegyületet kapunk. op.: 146-148 °C.

29. példa

2-Metil-4-[N-(2-hidroxi-etil)-amino]-6,7-dihidro-8-(2-oxo-propil)-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on előállítása

0,68 g (0,003 mól) 2-Metil-4-[N-(2-hidroxi-etil)-amino]-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on (19. példa). 15 ml metil-etil-eton és 0,5 g (0,0036 mól) vízmentes kálium-karbonát szuszpenziójához keverés és forralás közben 10 perc alatt 0,31 g (0,003 mól) mono-klór-aceton és 5 ml metil-etil-eton oldatát csepegtetjük, utána a reakcióelegyet keverés közben 8 órán át forraljuk, majd még melegen szűrjük. A szűrlet mintegy 10-12 ml-re bepároljuk, és másnapig 0-4 °C hőmérsékleten állni hagyjuk. A kristályos csapadékot nuccsoljuk, éterrel mossuk és szárítjuk. Így 0,70 g (83%) cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 150-152 °C. A vegyület hidrokloridsója 185-187 °C-on olvad.

30. példa

2-Metil-4-[N-[2-(4-morfolinil)-etil]-amino]-6,7-dihidro-8-(ciano-metil)-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on előállítása

0,88 g (0,003 mól) 2-metil-4-[N-[2-(4-morfolinil)-etil]-amino]-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on-bázis (például a 23. példa szerint előállított bázis), 15 ml metil-etil-eton és 0,5 g (0,0036 mól) vízmentes kálium-karbonát szuszpenziójához keverés közben forráshőmérsékleten 15 perc alatt 0,25 g (0,0033 mól) klór-acetonitril és 50 ml metil-etil-eton elegyét csepegtetjük, utána a reakcióelegyet keverés közben 8 órán át forraljuk, a csapadékot még melegen kiszűrjük, és metil-etil-etonnal mossuk. A szűrletet bepároljuk és a maradékot diizopropil-éterrel alaposan átkeverjük. A szilárd terméket nuccsoljuk, diizopropil-éterrel mossuk, szárítjuk. Így 0,91 g (91%) cím szerinti vegyülethez jutunk, op.: 126-128 °C.

31. példa

2-Metil-4-[4-(etoxi-karbonil)-1-piperazinil]-6,7-dihidro-8-(amino-karbonil-metil)-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on előállítása

0,96 g (0,003 mól) 2-metil-4-[4-(etoxi-karbonil)-1-piperazinil]-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on (1. példa), 25 ml metil-etil-eton, 0,5 g (0,0036 mól) vízmentes

kálium-karbonát és 0,31 g (0,0033 mól) klór-acetamid szuszpenzióját keverés közben 8 órán át forraljuk, még melegén szűrjük, metil-etil-ketonnal mossuk, s ezt a szűrletet félretesszük. A csapadékot előbb vízzel, utána éterrel átmoszuk, majd szárítjuk. Így 0,65 g cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 225-227 °C.

A fentebb félretett szűrletet 10-15 ml-re bepároljuk, s utána másnapig 0-4 °C hőmérsékleten hűtjük. A kivált kristályokat szűrjük, mossuk és szárítjuk. Így további 0,20 g cím szerinti terméket kapunk, op.: 225-227 °C. Az összes hozam 75%.

32. példa

2-Metil-4-klór-6,7-dihidro-8-(etoxi-karbonil-metil)-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on előállítása

0,6 g (0,003 mól) 2-metil-4-klór-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on, 0,5 g (0,0036 mól) vízmentes kálium-karbonát és 15 ml metil-etil-eton szuszpenziójához keverés és forralás közben 0,41 g (0,0033 mól) klór-acetsav-etil-észter és 5 ml metil-etil-eton elegyét csepegtetjük 15 perc alatt, s utána a reakcióelegyet keverés közben 8 órán át forraljuk, forrón szűrjük, és metil-etil-ketonnal mossuk. A szűrletet 10-12 ml térfogatra bepároljuk, s a hűtés után kivált változatlan kiinduló anyagot kiszűrjük. Az anyaglúgot vákuumban bepároljuk, az olajos maradékot n-hexánnal eldörzsöljük, az így kapott szilárd terméket kiszűrjük, n-hexánnal mossuk és szárítjuk. Így 0,59 g (68%) cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 69-70 °C.

A 28-32. példában ismertetett módszerekkel állítottuk elő az 5. táblázatban felsorolt vegyületeket.

5. táblázat

(I) általános képletű vegyületek, ahol R¹ jelentése metilcsoport

A példa (vegyület) sorszáma	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Mód- szer (A típus példa száma)	Ho- zam %	Op. [°C]
33.	Cl	H	H	-CH ₂ CN	30.	79	147-149
34.	Cl	H	H	-CH ₂ COCH ₃	29.	76	105-107
35.	Cl	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ CN	32.	80	110-111
36.	(2-Hidroxi-etil)-amino	H	H	-CH ₂ CN	30.	99	138-140
37.	(2-Hidroxi-etil)-amino	H	H	-CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	32.	73	185-187*
38.	(2-Hidroxi-etil)-amino	H	H	-CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	28.	99	128-131
39.	(2-Hidroxi-etil)-amino	H	H	-CH ₂ CONH ₂	31.	48	222-224
40.	N-Metil-N-(2-hidroxi-etil)-amino	H	H	-CH ₂ CN	30.	96	90-92
41.	N-Metil-N-(2-hidroxietil)-amino	H	H	-CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	32.	63	134-137
42.	N-Metil-N-(2-hidroxi-etil)-amino	H	H	-CH ₂ COCH ₃	29.	39	190-192
43.	N-Metil-N-(amino-karbonil-metil)-amino	H	H	-CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	32.	25	142-145
44.	Cl	H	H	-CH ₂ CONH ₂	31.	66	253-255
45.	4-Morfolinil	H	H	-CH ₂ CN	30.	69	158-161
46.	4-Morfolinil	H	H	-CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	32.	75	117-119
47.	N-[2-(4-Morfolinil)-etil]-amino	H	H	-CH ₂ COCH ₃	29.	85	148-150
48.	N-[2-(4-Morfolinil)-etil]-amino	H	H	-CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	32.	77	176-180*
49.	4-(2-Hidroxi-etil)-1-piperazinil	H	H	-CH ₂ COC ₂ H ₅	32.	69	125-128
50.	4-(Etoxi-karbonil)-1-piperazinil	H	H	-CH ₂ CN	30.	80	194-196
51.	4-(Etoxi-karbonil)-1-piperazinil	H	H	-CH ₂ COCH ₃	29.	76	143-145
52.	4-(Etoxi-karbonil)-1-piperazinil	H	H	-CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	32.	79	105-106
53.	N-[(Benzol[1,4]dioxan-2-il)-metil]-amino	H	H	-CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	28.	28	200-201
54.	N-Benzil-N-(2-hidroxi-etil)-amino	H	H	-CH ₂ CN	30.	40	100-103
55.	N-Benzil-N-(2-hidroxi-etil)-amino	H	H	-CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	28.	57	99-103*

Megjegyzés: *: hidroklorid só

56. példa

2-Metil-4-klór-6,7-dihidro-8-(2,3-dihidroxi-propil)-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on előállítása

10 g (0,05 mól) 2-metil-4-klór-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on, 0,7 g (0,005 mól) trietil-amin hidroklorid, 7,4 g (0,1 mól) glicidol és 300 ml absz. benzol keverékét 4 órán át keverés közben forraljuk. Ezután a benzolos oldatot 2x100 ml vízzel mossuk, és egyesítés után a vizes fázist 4x x70 ml kloroformmal extraháljuk. A kloroformos fázisokat egyesítjük, szárítjuk, s utána az oldószert lepároljuk. Az olajszerű lepárlási maradékot 10-12 ml kloroformmal felvesszük, és 1:1 arányú éter-petroléter-elegyet adunk hozzá. A cím szerinti termék olajos formában válik le, de hamarosan megszilárdul. Szűrjük, petroléterrel mossuk és megszáritjuk. Így a cím szerinti terméket 5,21 g (38%) hozammal kapjuk, op.: 117-118 °C.

57. példa

2-Metil-4-(4-morfolinil)-6,7-dihidro-8-(2,3-dihidroxi-propil)-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on előállítása

1 g (0,004 mól) 2-metil-4-(4-morfolinil)-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on, 0,59 g (0,008 mól) glicidol, 0,128 g (0,0004 mól) tetra(n-butil)-ammónium-bromid és 60 ml absz. benzol keverékét keverés közben, 7 órán át forraljuk. A kivált anyagot lehűtés után kiszűrjük, kevés benzollal és éterrel mossuk és szárítjuk.

Így 1,04 g (77-80%) hozammal jutunk a cím szerinti vegyülethez, op.: 153-155 °C.

58. példa

2-Metil-4-(N-[2-(4-morfolinil)-etil]-amino)-6,7-dihidro-8-(2,3-dihidroxi-propil)-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on-dihidroklorid előállítása

1 g (0,0034 mól) 2-metil-4-(N-[2-(4-morfolinil)-etil]-amino)-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on bázis (például a 23. példa szerint előállított bázis), 0,50 g (0,0068 mól) glicidol, 0,11 g (0,000034 mól) tetra(n-butil)-ammónium-bromid és 40 ml absz. benzol keverékét keverés közben, 8 órán át forraljuk. Ezután a benzolos oldatot vízzel mossuk, és a vizes fázist kloroformmal vagy etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A nyers bepárlási maradékot kis térfogatú absz. etanolban oldjuk, és számított mennyiségű etanolos hidrogén-klorid-oldatot adunk hozzá. A csapadékot hűtés után kiszűrjük, mossuk és szárítjuk. Így 0,45 g (30%) hozam-

mal jutunk a cím szerinti dihidrokloridhoz, op.: 158-160 °C.

59. példa

2-Metil-6,7-dihidro-8-(2,3-dihidroxi-propil)-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on előállítása

2 g (0,0073 mól) 2-metil-4-klór-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on, 50 ml absz. etanol és 0,739 g (0,0073 mól) trietil-amin oldatát 0,20 g 5%-os csontszénés palládium-katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten légköri nyomáson hidrogénezzük. A gázelnyelés befejeződése után a katalizátort szűréssel eltávolítjuk, és etanollal alaposan átmoszuk. A szűrletet bepároljuk, majd vízben felvesszük és kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk és bepároljuk. Az olajszerű maradékot petroléterrel átdolgozva és állni hagyva kristályos terméket kapunk, amelyet kiszűrjük, petroléterrel mossuk és megszáritunk.

Így 0,33 g (19%) hozammal jutunk a cím szerinti termékhez, op.: 70-72 °C.

30

60. példa

2-Metil-4-(N-[3-(4-morfolinil)-1-propil]-amino)-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on előállítása

35

2 g (0,01 mól) 2-metil-4-klór-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on, 5 ml absz. benzol és 1,4 ml (0,01 mól) trietil-amin elegyéhez keverés és forralás közben 0,7 ml (0,005 mól) trietil-amin és 1,44 g (0,01 mól) 3-(4-morfolinil)-1-propil-amin elegyét csépetjük 8 óra alatt. Ezután 8 órán át keverés közben forraljuk, majd vákuumban bepároljuk, a maradékot 16 ml vízben felvesszük, alaposan elkeverjük, szűrjük és vízzel, majd éterrel átmoszuk. Így 1,1 g (36%) hozammal jutunk a cím szerinti vegyülethez, op.: 165-168 °C.

40

45

50

A bázis etilacetátos oldatához etanolos hidrogén-klorid-oldatot adva csapadék formájában kapjuk a cím szerinti vegyület hidrokloridját, op.: 250-251 °C.

55

61. példa

2-Metil-4-klór-6,7-dihidro-8-(3-piridil-metil)-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on előállítása

60

1,0 g (0,005 mól) 2-metil-4-klór-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on, 15 ml butanon és 0,83 g (0,06 mól) vízmentes kálium-karbonát keverékéhez 1 g 3-(klór-metil)-piridin-hidrokloridból (0,006 mól) feleza-

65

badított bázis és 5 ml butanon oldatát csepegtetjük keverés közben.

[A 3-(klór-metil)-piridin bázis felszabadítását úgy végezzük, hogy 1 g 3-(klór-metil)-piridin-hidrokloridot 20 ml jéghideg vízben oldunk, felülrétegezzük 20 ml éterrel, utána rázogatas és jégesvíz hűtés közben kálium-karbonáttal meglúgosítjuk, az éteres fázist elválasztjuk, a vizes fázist még kétszer éterrel extraháljuk, az egyesített éteres oldatokat szárítjuk, majd 30 °C hőmérséklet alatt vákuumban bepároljuk. A kapott olajszerű maradékot használjuk fel a reakció során.] A butanolos szuszpenziót keverés közben 8 órán át forraljuk, utána forrón szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot diizopropil-éterrel eldörzsölve és szűrve 0,97 g (66%) hozammal kapjuk a cím szerinti vegyületet, op.: 116-118 °C. A hidroklorid olvadáspontja 220-224 °C.

62. példa

2,6,6-Trimetil-4-[N-(2-hidroxi-etil)-amino]-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]-oxazin-7-on előállítása

2,6,6-Trimetil-4-klór-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on-ból (Him. Geterotsikl. Soedin. 1976, 681) és etanol-aminból kiindulva a 2. példában leírt eljáráshoz hasonlóan járunk el, azzal a különbséggel, hogy a bepárlási maradékot vízzel eldörzsölve és megszáritva jutunk a reakciótermékhez. A hozam 83%, op.: 168-170 °C. A hidroklorid-só 190-191 °C-on olvad.

63. példa

2,6-Dimetil-4-[N-(2-hidroxi-etil)-amino]-8-(etoxi-karbonil-metil)-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on hidroklorid előállítása

2,6-Dimetil-4-[N-(2-hidroxi-etil)-amino]-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on-ból (4. példa) és etil-(klór-acetát)-ból kiindulva a 32. példában leírt eljárást követjük azzal a különbséggel, hogy a bepárlási maradékot etil-acetátban oldjuk, és etanolos hidrogén-klorid-oldatot adunk hozzá. Így a cím szerinti hidrokloridhoz jutunk; a hozam 41%, op.: 105-108 °C.

64. példa

2,6-Dimetil-4-[N-(1-metil-2-fenil-etil)-amino]-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on előállítása

2,6-Dimetil-4-klór-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on-ból (Him. Geterotsikl.

Soedin. 1972, 1285) és 1-metil-2-fenil-etil-aminból kiindulva a 2. példában leírt eljárást követjük azzal a különbséggel, hogy a bepárlási maradékot szilikagélelozlopon kromatografálva tisztítjuk. Eluálószerként kloroformot használunk. Így 31% hozammal jutunk a cím szerinti termékhez, op.: 126-130 °C. A hidroklorid-só 181-184 °C-on olvad.

65. példa

2,6-Dimetil-8-[1-(etoxi-karbonil)-1-etil]-4-(4-morfolinil)-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on előállítása

2,6-Dimetil-4-klór-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on-ból (Him. Geterotsikl. Soedin. 1972, 1285) és etil-(2-bróm-propionát)-ból kiindulva a 32. példában leírt eljárást követjük, azonban 8 órás forralás helyett 12 órás forralást alkalmazunk. A vákuumbepárlással kapott, olajszerű maradékot - amely legnagyobb részét 2,6-dimetil-8-[1-(etoxi-karbonil)-1-etil]-4-klór-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on-t tartalmaz - az 1. példában leírt módon morfolinnal reagáltatjuk és feldolgozzuk azzal a különbséggel, hogy a bepárlási maradékot éterrel eldörzsöljük, szűrjük, az éteres szűrletet bepároljuk, és a maradékot n-hexánból átkristályosítjuk. Így - a kiindulási anyagként alkalmazott vegyületre számítva - 42% hozammal kapjuk a cím szerinti terméket, op.: 80-82 °C.

66. példa

2-Metil-4-[N-(2-hidroxi-etil)-amino]-8-[(4-morfolinil)-karbonil-metil]-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on előállítása

2-Metil-4-[N-(2-hidroxi-etil)-amino]-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on-ból (19. példa) és 4-(klór-acetil)-morfolinból kiindulva a 32. példában leírt eljárást követjük azzal a különbséggel, hogy az etil-acetátos anyalúgot harmadára bepároljuk, és néhány napig hűtőszekrényben tartjuk. Így 89% hozammal jutunk a cím szerinti vegyülethez, op.: 162-165 °C.

67. példa

2-Metil-4-[N-(2-hidroxi-etil)-amino]-8-[(n-butoxi-karbonil)-metil]-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on-hidroklorid előállítása

2-metil-4-[N-(2-hidroxi-etil)-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on-ból (19. példa) és klór-ecetsav-(n-butyl)-észterből kiindulva a 32. példában leírt eljárást követ-

jük azzal a különbséggel, hogy a metil-etil-
-ketonos anyalug lepárlási maradékát etil-
-acetátban oldjuk, és etanolos hidrogén-klo-
rid-oldatot adunk hozzá, majd néhány napig
hűtőszekrényben tartjuk. Így 62% hozammal
jutunk a cím szerinti hidrokloridhoz, op.:
142-145 °C.

68. példa

2,6-Dimetil-4-[N-(4-klór-benzil)-amino]-
-8-[(etoxi-karbonil)-metil]-6,7-dihidro-
-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on előál-
lítása

2,6-Dimetil-4-[N-(4-klór-benzil)-amino]-
-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-
-on-ból (17. példa) és etil-(klór-acetát)-ból
kiindulva a 32. példában leírt eljárást követ-
jük azzal a különbséggel, hogy a bepárlási
maradékot n-hexán helyett diizopropil-éterből
kristályosítjuk. Így 62% hozammal kapjuk a
cím szerinti vegyületet, op.: 101-104 °C.

69. példa

2-Metil-4-[N-(2-hidroxi-etil)-amino]-8-
-benzil-6,7-dihidro-8H-pirimido[5,4-b]-
[1,4]oxazin-7-on előállítása

2-Metil-4-klór-8-benzil-6,7-dihidro-8H-
-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on-ból (Him. Ge-
terotsiki. Soedin. 1973, 171) és etanol-aminból
kiindulva az 1. példában leírt eljárást követ-
jük azzal a különbséggel, hogy a bepárlási
maradékot vízzel eldörzsöljük, szűrjük és
szárítjuk. Így 84% hozammal kapjuk a cím
szerinti vegyületet, op.: 124-126 °C. A hidro-
klorid-só 153-157 °C-on olvad.

70. példa

2-Metil-4-hidrazino-6,7-dihidro-8H-piri-
mido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on előállítása

20 g (0,1 mol) 2-metil-4-klór-6,7-dihid-
ro-8H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-on 320 ml
n-butanollal készített oldatába 117 °C hőmér-
sékleten, keverés közben, 30 perc alatt
12,8 ml (kb. 0,26 mol) 98%-os hidrazin-hidrát
40 ml n-butanollal készült oldatát csepegtet-
jük. Ezután a reakcióelegyet ugyanezen a
hőmérsékleten 45 percen át keverjük, majd
szobahőmérsékletre hűtjük, a csapadékot
szűrjük, és kétszer 15 ml vízzel mossuk. Így
11,66 g (56,3%) hozammal kapjuk a cím sze-
rinti vegyületet, op.: 262-264 °C.

Példák gyógyszerkészítmények előállításá-
sára

71. példa

Tabletták előállítása

Összetétel (1000 tablettá-
ra számítva)

	g
A 22. (23., 26.) pél- da szerinti bázis fumarátja	10
Laktóz	185
Mikrokristályos cellulóz	25
Talkum	5
Kukoricakeményítő	73
Magnézium-sztearát	2

Összesen: 300

A fenti komponenseket összekeverjük,
homogenizáljuk, s utána közvetlenül olyan
tablettákká préseljük, amelyek mintegyike
10 mg hatóanyagot tartalmaz.

72. példa

Injekciós oldat előállítása

Összetétel (2 liter oldatra számítva)

A 22. (23., 26.) pél- da szerinti bázis fumarátja	2 g
Nátrium-klorid	20 g
Injekciós célra alkal- mas víz, amennyi szükséges	2000 ml-re

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- Eljárás az (I) általános képletű piri-
mido[5,4-b][1,4]oxazin-származékok - ahol
R¹ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,
R² jelentése hidrogén- vagy klóratom vagy
-NR³R⁴ általános képletű csoport, amely-
ben
R³ jelentése hidrogénatom, vagy 1-4
szénatomos alkilcsoport és
R⁴ jelentése aminocsoport, egyenes vagy
elágazó láncú 1-4 szénatomos alkil-
csoport, amely adott esetben egy
hidroxil-, merkaptó-, amino-karbonil-,
3-6 szénatomos cikloalkil-, furil-,
benzo[1,4]dioxán-2-il-, di(1-4 szén-
atomos alkil)-amino-csoporttal vagy
egy - adott esetben halogénatommal
egyszeresen vagy egy 1-4 szénato-
mos alkoxicsoporttal egyszeresen
vagy kétszeresen helyettesített - fe-
nil- vagy fenoxicsoporttal, vagy egy
1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy
benzilcsoporttal adott esetben he-
lyettesített piperidil- vagy morfoli-

nilcsoporttal lehet helyettesítve; továbbá $-NR^5R^6$ morfolino- vagy adott esetben egy 2-4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy egy 1-4 szénatomos hidroxil-alkil-csoporttal helyettesített piperazinocsoportot is jelenthet,

vagy

R^5 jelentése hidroxilcsoporttal helyettesített 1-4 szénatomos alkilcsoport, és R^6 jelentése fenil-(1-4 szénatomos)-alkil- vagy hidroxil-(1-4 szénatomos)-alkilcsoport,

R^3 és R^4 azonos vagy különböző, és jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R^9 jelentése hidrogénatom, egy oxo-, ciano-, amino-karbonil-, 2-5 szénatomos alkoxi-karbonil-, piridil- vagy fenilcsoporttal egyszerűen vagy hidroxilcsoporttal kétazeresen helyettesített 1-4 szénatomos alkilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy

ha R^9 jelentése hidrogénatom, akkor R^2 jelentése csak hidrogénatomtól, klóratomtól, továbbá morfolinocsoporttól eltérő lehet; vagy ha R^9 jelentése benzilcsoport, akkor R^2 jelentése csak $-NR^5R^6$, mégpedig folinocsoporttól eltérő $-NR^5R^6$ csoport lehet -

ezek tautomerjei, valamint ezek keverékei és mindezek savaddíciós sóinak az előállítására azzal jellemezve, hogy

a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^2 jelentése $-NR^5R^6$ általános képletű csoport - amelyben R^5 és R^6 jelentése a tárgyi körben megadott, és R^1 , R^3 , R^4 valamint R^9 jelentése a tárgyi körben megadott - egy (II) általános képletű vegyületet - ahol R^1 , R^3 , R^4 és R^9 jelentése a fenti, és R^{10} kilépő csoportot jelent - egy HNR^5R^6 általános képletű aminnal - amelyben R^5 és R^6 jelentése a fenti - vagy annak R^5 helyén amino-védőcsoportot tartalmazó származékával reagáltatunk, és kívánt esetben

olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^1 , R^3 és R^4 jelentése a tárgyi körben megadott, R^2 jelentése $-NR^5R^6$ általános képletű csoport - ahol R^5 és R^6 jelentése a tárgyi körben megadott - és R^9 jelentése 2,3-dihidroxil-1-propil-csoport, egy (I) általános képletű vegyületet - ahol R^1 , R^3 , R^4 és R^9 jelentése a fenti és R^9 hidrogénatomot jelent - vagy annak R^5 helyén amino-védőcsoportot tartalmazó származékát 2,3-epoxi-propanollal hozunk reakcióba,

vagy

Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^1 , R^3 és R^4 jelentése a tárgyi körben megadott, R^2 jelentése $-NR^5R^6$ általános képletű csoport - ahol R^5 és R^6 jelentése a tárgyi körben megadott - továbbá R^9 jelentése a hidrogénatom és a 2,3-dihidroxil-1-propilcsoport jelentést kivéve a tárgyi körben megadott, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol R^1 , R^3 , R^4 és R^9 jelentése a fenti, és R^9 jelentése hidrogénatom, vagy annak R^5 helyén amino-védőcsoportot tartalmazó származékát egy R^9X általános képletű vegyülettel - ahol R^9 jelentése az utóbb megadott és X kilépő csoportot jelent - reagáltatunk,

és a fenti eljárások bármelyikével kapott termékekről az R^5 helyén adott esetben jelenlévő amino-védőcsoportot eltávolítjuk, vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^2 jelentése hidrogén- vagy klóratom, továbbá morfolinocsoport és R^9 jelentése a tárgyi körben megadott, de hidrogénatomtól eltérő, egy olyan (I) általános képletnek megfelelő vegyületet, amelyben R^2 jelentése klóratom, vagy morfolinocsoport, és R^9 hidrogénatomot jelent, egy R^9X általános képletű vegyülettel - ahol R^9 jelentése a hidrogénatom és a 2,3-dihidroxil-1-propilcsoport jelentést kivéve a tárgyi körben megadott és X kilépő csoportot jelent - vagy 2,3-epoxi-propanollal reagáltatunk, majd kívánt esetben egy így kapott vegyületről katalitikus hidrogénezéssel az R^2 helyén álló klóratomot eltávolítjuk,

és/vagy kívánt esetben egy bármely fenti módon kapott (I) képletű bázist valamely savaddíciós sójává alakítunk és/vagy kívánt esetben egy savaddíciós só egy másik savaddíciós sóvá alakítunk és/vagy kívánt esetben az (I) általános vegyületek sóiból felszabadítjuk a szabad bázisokat.

2. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerint előállított valamely (I) általános képletű vegyületet - ahol R^1 , R^3 , R^4 és R^9 jelentése az 1. igénypontban megadott - önmagában vagy egyéb gyógyászati hatékonyságú, de a (I) általános képletű vegyületekkel szinergizmust nem mutató vegyületekkel együtt, adott esetben a gyógyszerkészítésben szokásosan alkalmazott oldó-, hígító-, töltő-, hordozó-, felületaktív- és ízesítő anyagokkal kombinálva, a gyógyszerkészítésben szokásos módon gyógyszerre alakítunk.

Egy lap képletekkel

A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

88.920.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkó István vezérigazgató

195822

Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 498/04

A 61 K 31/535

