(19) DANMARK

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **1478/5 B**

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: **5467/76**

(22) Indleveringsdag: **03 dec 1976**

(41) Alm. tilgængelig: **06 jun 1977**

(44) Fremlagt: **24 dec 1984**

(86) International ansøgning nr.: –

(30) Prioritet: **05 dec 1975 IT 29998/75**

(51) Int.Cl.³: C 07 D 239/86
C 07 D 401/04
C 07 D 403/04

(71) Ansøger: ***FARMITALIA CARLO ERBA S.P.A.; 20159 Milano, IT.**

(72) Opfinder: **Gianfederico *Doria; IT, Ciriaco *Romeo; IT, Piernicola *Giraldi; IT, Francesco *Laurla; IT, Maria Luisa *Corno; IT, Piero *Sberze; IT, Marcello *Tibolla; IT.**

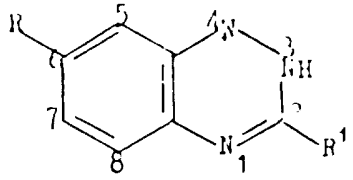
(74) Fuldmægtig: **Th. Ostenfeld Patentbureau A/S**

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af 3,4–dihydro–quinazolinderivater eller salte deraf**

BAD ORIGINAL

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 3,4-dihydro-quinazolinderivater, eller salte deraf.

De omhandlede forbindelser har den følgende almene formel (I):

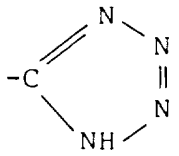


(I)

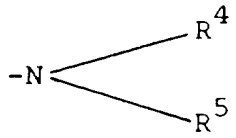
hvori

R er

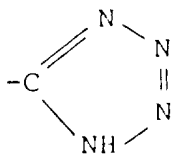
esterificeret eller ikke-esterificeret carboxy eller radikalet



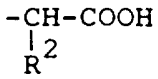
hvor esterificeret carboxy er en gruppe $-COOR^9$, hvo R^9 er C_1-$-C_{12}$-alkyl eller C_3-C_{12}-alkenyl, hvor alkyl- eller alkenylgruppen er usubstitueret eller substitueret med én eller to substituenter i form af halogen, carboxy, C_2-C_6-carbalkoxy, hydroxy, C_1-C_6--alkoxy, C_2-C_{18}-acyloxy, phenyl, som er usubstitueret eller substitueret med én eller to substituenter i form af acetyl, hydroxy, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy eller halogen; eller



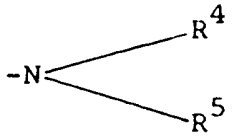
hvori R^4 og R^5 uafhængigt af hinanden er hydrogen eller C_1-C_{10}-alkyl, eller R^5 kan også være (a') radikalet



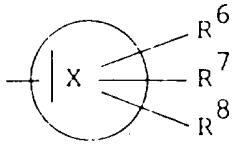
eller (b') gruppen



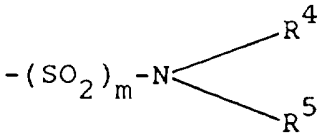
hvori R^2 er hydrogen eller C_1-C_6-alkyl, når R^4 er hydrogen, eller R^4 og R^5 danner sammen med nitrogenatomet et N-pyrrolidinyl-, piperidino- eller morpholino-radikal,
R^1 er:
a") C_2-C_{20}-alkyl eller C_2-C_{20}-alkenyl, hvor alkyl- eller alkenylgruppen er usubstitueret eller substitueret med én eller to substituenter i form af halogen, hydroxy, C_1-C_6-alkoxy, C_2-C_{18}-acyloxy eller



hvori R^4 og R^5 har den ovenfor anførte betydning, eller
b") radikalet



hvori R^6, R^7 og R^8, som kan være ens eller forskellige, hver er en gruppe i form af hydrogen, halogen, hydroxy,



hvori m er 0 eller 1, og R^4 og R^5 har den ovenfor anførte betydning, eller $-(Y)_m-R^9$, hvori m og R^9 har den ovenfor anførte betydning, og Y er et oxygen- eller svovlatom, eller R^6 og R^7 kan tilsammen betegne en methylendioxy-, ethylendioxy- eller propylendioxy-gruppe, når de sidder på nabostillede carbonatomer, og

hvori X radikalet er phenyl eller en fematomig eller seksatomig heteromonocyklisk ring, som indeholder et eller to heteroatomer i form af nitrogen, oxygen eller svovl, og

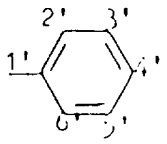
W er $\geq C=O$ eller $\geq C=S$.

Opfindelsen omfatter også fremstillingen af salte af forbindelserne med formel (I), enten med farmaceutisk acceptable baser eller med farmaceutisk acceptable syrer.

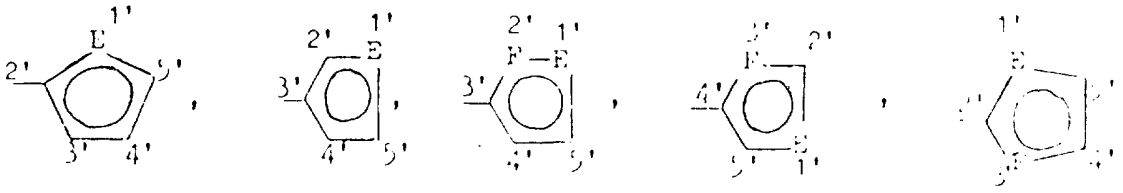
Det skal også bemærkes, at ovennævnte definition af de omhandlede forbindelser omfatter alle de mulige isomere (f.eks. de cis- og trans-isomere) og stereoisomere, såvel som blandingerne deraf.

Alkyl-, alkenyl-, alkoxy-, acyloxy- og carbalkoxy-grupperne kan være forgrenede eller ligekædede. Den til identifikation af substituenternes stilling i X-radikalet anvendte nummerering er den konventionelle, således som det fremgår af de følgende eksempler:

a) når X er phenyl:

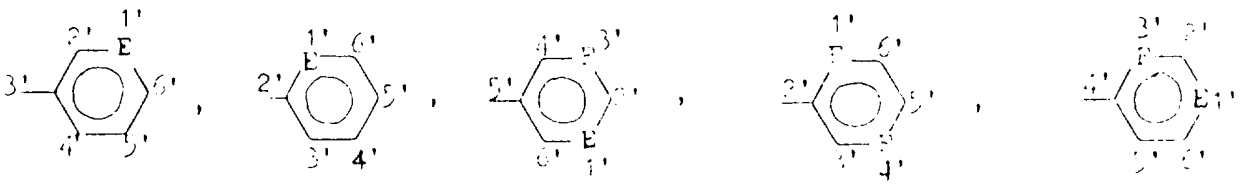


b) når X er et fematomigt heteromonocyklisk radikal:



hvori E og F er heteroatomer,

c) når X er et seksatomigt heteromonocyklisk radikal:



hvori E og F er heteroatomer.

BAD ORIGINAL

Når den ene af R^4 og R^5 er C_1-C_{10}-alkyl, er den fortrinsvis C_1-C_4-alkyl, især methyl, ethyl, isopropyl eller t-butyl.

Når R^2 er alkyl, er den fortrinsvis methyl eller ethyl.

Når R^1 er alkyl, er den fortrinsvis C_2-C_{11}-alkyl, især ethyl, propyl, isopropyl, butyl, 2'-methyl-propyl, pentyl, 2',2'--dimethyl-propyl, hexyl, heptyl, 2'-ethyl-pentyl, nonyl eller undecyl, eller tridecyl, pentadecyl eller heptadecyl, hvor C_2-C_{11}--alkylgruppen er usubstitueret eller substitueret med én eller flere, fortrinsvis én, substituenter i form af brom, chlor, hydroxy, methoxy, ethoxy, acetoxy, amino, dimethylamino eller diethylamino.

Når R^1 er alkenyl, er den fortrinsvis 1'-trans-propenyl eller 8'-cis-heptadecenyl.

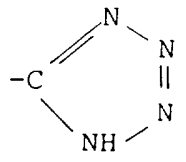
En C_2-C_6-carbalkoxygruppe er fortrinsvis carbomethoxy eller carbethoxy, en C_1-C_6-alkoxygruppe er fortrinsvis methoxy eller ethoxy, en C_2-C_{18}-acyloxygruppe er fortrinsvis en alifatisk acyloxygruppe, som kan være forgrenet eller ligekædet, især acetoxy, propionyloxy, stearoyloxy, pivaloyloxy eller oleoyloxy.

R^9 er fortrinsvis en C_1-C_{12}-alkylgruppe, især methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, octyl eller undecyl, som eventuelt kan være substitueret som ovenfor anført, fortrinsvis med methoxy, ethoxy, dimethylamino eller diethylamino. Når R^9 er en C_3-C_{12}-alkenylgruppe, er den fortrinsvis allyl eller 2-butenyl.

Når disse alkyl- eller alkenylgrupper er substitueret med en phenylgruppe, kan phenylgruppen atter være substitueret med én eller to substituenter i form af acetyl, hydroxy, C_1-C_6-alkyl, fortrinsvis methyl, C_1-C_6-alkoxy, fortrinsvis methoxy, eller halogen, fortrinsvis chlor.

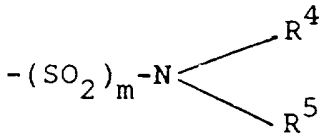
Når X er en heteromonocyklisk ring, er den fortrinsvis furyl, thienyl, pyridyl eller pyrazinyl.

Særligt foretrukne forbindelser er de, som har formel (I), hvori R er saltomdannet eller ikke-saltomdannet carboxy eller radikalet



W er $\rangle$C=O, R^1 er:

(1) phenyl, som eventuelt kan være substitueret med én eller flere substituenter i form af (a"') $-(O)_m-R^9$, hvori m har den ovenfor anførte betydning, og R^9 er C_1-C_6-alkyl, fortrinsvis methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl eller sek.butyl, hvor denne C_1-C_6-alkyl kan være usubstitueret eller substitueret med en hydroxygruppe eller med en C_1-C_4-alkoxygruppe, især methoxy eller ethoxy, (b"') et halogenatom, især fluor eller chlor, eller (c"') en gruppe



hvori m har den ovenfor anførte betydning, og R^4 og R^5, som kan være ens eller forskellige, hver er hydrogen eller C_1-C_4-alkyl, fortrinsvis ethyl, methyl, isopropyl, sek.butyl eller t-butyl, eller

(2) pyridyl, som kan være usubstitueret eller substitueret med en C_1-C_4-alkoxygruppe, fortrinsvis methoxy, ethoxy, isopropoxy eller n-butoxy, eller

(3) C_4-C_9-alkyl, især butyl, 2'-methyl-propyl, pentyl, 2',2'-dimethyl-propyl, hexyl, heptyl, 2'-ethyl-pentyl eller nonyl.

Når R^1 er mono-substitueret phenyl, er substituenten fortrinsvis i 2'-stillingen.

Når R^1 er phenyl, som er substitueret med to eller flere substituenter, er fortrinsvis mindst én substituent i 2'-stillingen.

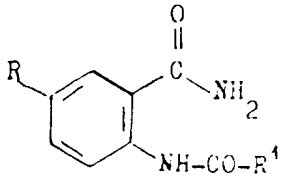
Når R^1 er 2'-pyridyl, som er substitueret med en C_1-C_4-alkoxygruppe, er alkoxygruppen fortrinsvis i 3'-stillingen.

Eksempler på farmaceutisk acceptable salte er saltene med baser, enten med uorganiske baser såsom natrium-, kalium-, calcium- eller aluminiumhydroxid, eller med organiske baser, såsom lysin, triethylamin, procain, dibenzylamin, N-benzyl-β-phenethylamin, N,N'-dibenzylethylendiamin, dehydroabiethylamin, N-ethylpiperidin eller andre organiske aminer, såvel som saltene med uorganiske syrer, f.eks. saltsyre, hydrogenbromidsyre og svovl-

syre, og med organiske syrer, f.eks. citronsyre, vinsyre, maleinsyre, fumarsyre og methansulfonsyre. Foretrukne salte er natrium- og kaliumsaltene, såvel som hydrochloriderne af de basiske estere, f.eks. diethylaminoethanolesteren, morpholinoethanolesteren og N-pyrrolidinylethanolesteren.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man

a) ringslutter en forbindelse, som har den almene formel (II):



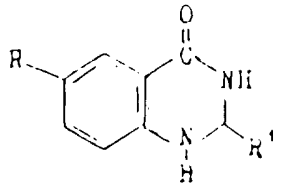
(II)

hvori

R og R^1 har de ovenfor anførte betydninger,

til opnåelse af forbindelser, som har den almene formel (I), hvori W er $>C=O$, eller

b) oxiderer en forbindelse, som har den almene formel (III):



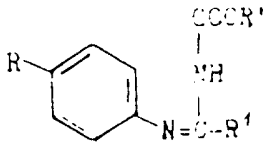
(III)

hvori

R og R^1 har de ovenfor anførte betydninger,

til opnåelse af forbindelser, som har den almene formel (I), hvori W er $>C=O$, eller

c) ringslutter en forbindelse, som har den almene formel (IV):

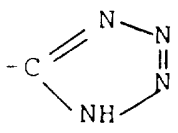


(IV)

BAD ORIGINAL

hvori
R' er en alkylgruppe, og R og R^1 har de ovenfor anførte betydninger,

til opnåelse af forbindelser, som har den almene formel (I), hvori W er $\geq C=O$,
og derefter om ønsket omdanner en opnået forbindelse med den almene formel (I), hvori W er $\geq C=O$, til en anden forbindelse med formel (I), hvori W er $\geq C=S$,
og/eller om ønsket omdanner en opnået forbindelse med den almene formel (I), hvori R er esterificeret carboxy, på i og for sig kendt måde til en anden forbindelse med formel (I), hvori R er ikke-esterificeret carboxy,
og/eller om ønsket omdanner en opnået forbindelse med den almene formel (I), hvori R er ikke-esterificeret carboxy, til en anden forbindelse med formel (I), hvori R er esterificeret carboxy, ved esterificering på i og for sig kendt måde,
og/eller om ønsket omdanner en opnået forbindelse med den almene formel (I), som indeholder frie hydroxygrupper, til en anden forbindelse med formel (I), som indeholder etherificerede hydroxygrupper, ved etherificering på i og for sig kendt måde,
og/eller om ønsket omdanner en opnået forbindelse med den almene formel (I), som indeholder etherificerede hydroxygrupper, til en anden forbindelse med formel (I), som indeholder frie hydroxygrupper, ved deetherificering på i og for sig kendt måde,
og/eller om ønsket omdanner en opnået forbindelse med den almene formel (I), hvori R er carboxy, til en anden forbindelse med formel (I), hvori R er radikalet



på i og for sig kendt måde,
og/eller om ønsket omdanner en opnået forbindelse med den almene formel (I) til et farmaceutisk acceptabelt salt deraf på i og for sig kendt måde,

og/eller om ønsket omdanner et opnået salt af en forbindelse med den almene formel (I) til en fri forbindelse med formel (I) på i og for sig kendt måde,
og/eller om ønsket opspalter en opnået blanding af isomere med den almene formel (I) til de enkelte isomere på i og for sig kendt måde.

Ringslutningen af forbindelsen med formel (II) kan f.eks. udføres ved en temperatur, som ligger i intervallet fra stuetemperaturen til omkring 300°C, enten i fraværelse af opløsningsmidler eller i nærværelse af opløsningsmidler, som f.eks. alifatiske lavalkoholer, især methanol eller ethanol, fortyndet ammonium-, natrium- eller kaliumhydroxid, benzen, toluen, xylen, pyridin, tetrahydrofuran, dioxan, dimethylformamid, ethyl-orthoformiat, myresyre, eddikesyre eller blandinger deraf, om nødvendigt under anvendelse som dehydratiseringsmiddel af eddikesyreanhydrid, PCl_3, $POCl_3$, polyphosphorsyre eller dicyclohexylcarbodiimid.

Oxidationen af forbindelsen med formel (III) kan f.eks. udføres med kaliumpermanganat i acetone eller med chromtrioxid i eddikesyre ved en temperatur, som ligger fra omkring 0°C til omkring 30°C.

Ringslutningen af forbindelsen med formel (IV) kan f.eks. udføres i et inert opløsningsmiddel, såsom toluen eller xylen, ved temperaturer, som ligger fra omkring 50°C til omkring 150°C i nærværelse af et syrekondenseringsmiddel som f.eks. P_2O_5 eller H_3PO_4.

I forbindelsen med formel (IV) er R' fortrinsvis en lavalkylgruppe, f.eks. en C_1-C_6-alkylgruppe, fortrinsvis methyl eller ethyl.

En forbindelse med formel (I), hvori W er $\geq C=O$, kan omdannes til en forbindelse med formel (I), hvori W er $\geq C=S$, f.eks. ved omsætning med P_2S_5 i et inert opløsningsmiddel, såsom benzen, toluen, xylen, pyridin, ved en temperatur, som ligger fra stuetemperatur til omkring 150°C.

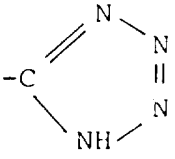
Som ovenfor anført kan visse af forbindelserne med formel (I) omdannes til andre forbindelser med formel (I) ved velkendte fremgangsmåder.

F.eks. kan en forbindelse med formel (I), hvori R er en esterificeret carboxygruppe, omdannes til en forbindelse med formel (I), hvori R er carboxy, ved basisk hydrolyse, f.eks. ved anvendelse af natrium- eller kaliumhydroxid, i et opløsningsmiddel, såsom vand eller en alifatisk lavalkohol, og ved udførelse ved en temperatur, der ligger fra stuetemperaturen til omkring 150°C; den samme omsætning kan udføres ved behandling med lithiumbromid i dimethylformamid ved en temperatur, som er højere end 50°C.

En forbindelse med formel (I), hvori R er carboxy, kan omdannes til en forbindelse med formel (I), hvori R er en esterificeret carboxygruppe, f.eks. en carbalkoxygruppe, ved esterificering, f.eks. ved omsætning af syrens alkaliske salt med det passende alkylhalogenid i et inert opløsningsmiddel, såsom acetone, dioxan, dimethylformamid, hexamethylphosphortriamid ved en temperatur, som ligger fra omkring 0°C til omkring 100°C.

Frie hydroxygrupper kan etherificeres ved behandling med alkylhalogenider og en base, såsom natriumhydrid eller kaliumcarbonat, i et opløsningsmiddel, såsom acetone, dioxan eller dimethylformamid, ved en temperatur, der varierer mellem omkring 0°C og omkring 100°C; etherificerede hydroxygrupper kan omdannes til frie hydroxygrupper, f.eks. ved behandling med pyridinchlorid eller hydrogenbromidsyre, saltsyre eller hydrogeniodidsyre i et opløsningsmiddel, såsom eddikesyre, ved en temperatur, der ligger fra omkring 30°C til tilbagesvalingstemperaturen.

En forbindelse med formel (I), hvori R er carboxy, kan omdannes til en forbindelse med formel (I), hvori R er radikalet



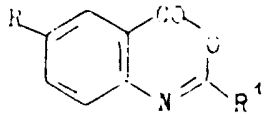
ved velkendte fremgangsmåder, f.eks. ved omdannelse af carboxygruppen til det tilsvarende halogenid, fortrinsvis chloridet, f.eks. ved omsætning med thionylchlorid i benzen eller dioxan eller dichlorethan ved en temperatur, der ligger fra stuetemperaturen til omkring 100°C, derefter omsætning af halogenidet med ammoniak ved stuetemperatur i et af de ovennævnte opløsningsmidler til dannelse af det tilsvarende amid og ved dehydratisering af amidet til dannelse af nitrilet, f.eks.

ved hjælp af p-toluensulfonylchlorid i pyridin og dimethylformamid, ved en temperatur, der ligger fra omkring 30°C til omkring 100°C, og til sidst omsætning af nitrilet med natriumazid og ammoniumchlorid i dimethylformamid ved en temperatur, der ligger fra stuetemperaturen til omkring 100°C.

Også den eventuelle saltomdannelse af forbindelsen med formel (I), såvel som omdannelsen af saltet til den frie forbindelse og opspaltningen af en blanding af isomere til de enkelte isomere, kan udføres ved konventionelle fremgangsmåder.

Forbindelserne med formel (II) kan f.eks. fremstilles:

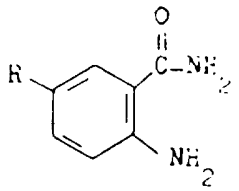
a') ved omsætning af en forbindelse, som har den almene formel (V)



(V)

hvori R og R^1 har de ovenfor anførte betydninge ,
med ammoniumhydroxid; denne omsætning udføres fortrinsvis ved en temperatur, som ligger fra stuetemperaturen til 200°C, enten i fraværelse af opløsningsmidler eller i et inert organisk opløsningsmiddel, såsom alifatiske lavalkoholer, dioxan eller dimethylformamid;

b') ved omsætning af en forbindelse, som har den almene formel (VI)



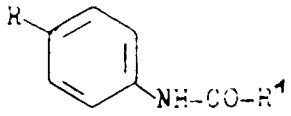
(VI)

hvori R har den ovenfor anførte betydning,
med anhydridet eller chloridet af en syre, som har formlen R^1-COOH, hvori R^1 har den ovenfor anførte betydning; denne omsætning udføres fortrinsvis ved en temperatur, som ligger fra stuetemperaturen til 150°C, enten i nærværelse af et opløsningsmiddel, som f.eks. benzen,

toluen, xylen, pyridin, dioxan, dimethylformamid, eller i fraværelse af opløsningsmidler og ved anvendelse af en base, som f.eks. natriumhydrogencarbonat, natriumcarbonat, pyridin, triethylamin, som syreacceptor.

Forbindelserne med formel (III) kan f.eks. fremstilles ved omsætning af forbindelsen, som har formel (VI), med et aldehyd, som har formel R^1-CHO, hvori R^1 har den ovenfor anførte betydning, i et inert opløsningsmiddel, såsom benzen, toluen, xylen, dioxan, ethanol, dimethoxyethan, bis(2-methoxyethyl)ether eller dimethylformamid, og i nærværelse af en base eller syrekatalysator, såsom piperidin, saltsyre, svovlsyre, p-toluensulfonsyre, ved en temperatur, som ligger fra stuetemperaturen til 150°C.

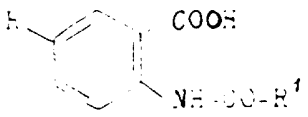
Forbindelserne med formel (IV) kan f.eks. fremstilles ved omsætning af en forbindelse, som har den almene formel (VII)



(VII)

hvori R og R^1 har de ovenfor anførte betydninger,
med et alkylcarbamat, fortrinsvis et lavalkylcarbamat, f.eks. methylcarbamat eller ethylcarbamat, i et inert opløsningsmiddel, såsom toluen eller xylen, ved temperaturer, der ligger fra omkring 0°C til omkring 150°C, fortrinsvis i nærværelse af et dehydratiseringsmiddel, som f.eks. P_2O_5.

Forbindelserne med formel (V) kan f.eks. atter fremstilles ved opvarmning af en forbindelse, som har den almene formel (VIII)

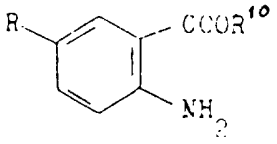


(VIII)

BAD ORIGINAL

hvori R og R^1 har de ovenfor anførte betydninger,
i eddikesyreanhydrid ved en temperatur, som ligger fra 50°C til tilbagesvalingstemperaturen.

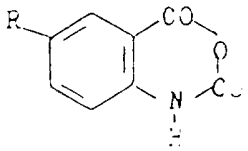
Forbindelserne med formel (VIII) kan f.eks. fremstilles ved omsætning af en forbindelse, som har den almene formel (IX)



(IX)

hvori R har den ovenfor anførte betydning, og R^{10} er hydrogen eller alkyl, især C_1-C_4-alkyl,
med anhydridet eller chloridet af en syre, som har formel R^1-COOH, hvori R^1 har den ovenfor anførte betydning, ved en temperatur, som ligger fra stuetemperaturen til 150°C, enten i nærværelse af opløsningsmidler, såsom benzen, toluen, dioxan, pyridin, eller i fraværelse af opløsningsmidler og ved anvendelse af en base, såsom natriumhydrogencarbonat, natriumcarbonat, pyridin, triethylamin, som syreacceptor og ved efterfølgende basehydrolyse af estergruppen, dvs. med natrium- eller kaliumhydroxid, når R^{10} er alkyl, i et opløsningsmiddel, såsom vand, alifatiske lavalkoholer, især ethanol, dioxan eller blandinger deraf, ved en temperatur, som ligger fra 10°C til 100°C.

Forbindelserne med formel (VI) kan fremstilles ved kendte fremgangsmåder, f.eks. reduktion af de tilsvarende nitroderivater eller ved omsætning af en forbindelse, som har den almene formel (X)



(X)

hvori R har den ovenfor anførte betydning,
med ammoniumhydroxid, enten i fraværelse af opløsningsmidler eller i nærværelse af organiske opløsningsmidler, såsom methanol, ethanol, dioxan, dimethylformamid, pyridin, ved en temperatur, som ligger fra -30°C til 200°C.
Forbindelserne med formel (X) kan atter fremstilles ud fra en forbindelse med formel (IX), hvori R^{10} er hydrogen, ved en af de følgende fremgangsmåder:

BAD ORIGINAL

a") ved omsætning med phosgen ved stuetemperatur i et surt vandigt medium;

b") ved omsætning med ethylchlorformiat ved en temperatur, som ligger fra 50°C til 120°C, enten i fraværelse eller i nærværelse af opløsningsmidler, såsom dioxan, benzen, toluen, xylen, til opnåelse af det tilsvarende N-carbethoxyderivat og ved efterfølgende ringslutning, som kan udføres ved anvendelse af et overskud af ethylchlorformiat eller med acetylchlorid eller med PBr_3 ved en temperatur, som ligger fra 50°C til 150°C.

Forbindelserne med formel (IX) er velkendte forbindelser og kan fremstilles ved velkendte fremgangsmåder, f.eks. ved reduktion på konventionel måde af de tilsvarende nitroderivater.

Også forbindelserne med formel (VII) er velkendte forbindelser.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser besidder anti-allergisk aktivitet, hvilket fremgår af, at de er aktive i den passive kutane anafylaksi (PCA) test i rotter i overensstemmelse med Y. Goose og A.M.Y.N. Blair (Immunology, 1969, 16:749).

De kan derfor anvendes i forebyggelse og behandling af bronkial astma, allergisk rhinitis, høfeber, urticaria og dermatosis.

En vigtig egenskab ved forbindelserne er, at de også udviser anti-allergisk aktivitet ved oral administrering.

Forbindelsernes anti-allergiske aktivitet blev bestemt ved hjælp af den ovennævnte PCA-test under anvendelse af homocytotropiske antistoffer dyrket i rotter under anvendelse af metoden ifølge I. Mota., Immunology, 7, 681, (1964). De testede forbindelser administreredes per os 15 minutter før administrering af antigenet og mindst 6 rotter anvendtes til hver bestemmelse.

Aktiviteterne udtrykkes i den følgende tabel som K_B, der defineres som den dosis (mg/kg) af den aktive forbindelse, som er i stand til at reducere aktiviteten af den til sensibiliseringen anvendte serum til det halve:

$$K_B = \frac{B}{DR-1}$$

hvori

B = dosis af antagonistforbindelse udtrykt i mg/kg,

DR = dosisforhold: antilogaritmen til afstanden mellem serumkurven med og uden antagonist (J.H. Gaddum et al., Exp. Physiol., 1955, 40, 49),

idet K_B, som er lig antilog $\frac{1}{pA_2}$, er uafhængig både af dosis af den aktive forbindelse og af den til sensibilisering anvendte reagin-koncentration. Jo lavere K_B-værdi, desto større anti-allergisk aktivitet. I den efterfølgende tabel er den anti-allergiske aktivitet for en række af de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser sammenlignet med dinatrium-cromoglycat (DSCG), der er et velkendt anti-allergisk lægemiddel.

De omhandlede forbindelser er defineret ved følgende koder:

K 13926 : 6-carboxy-2-butyl-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin,

K 13286 : 6-carboxy-2-(3'-ethoxy-2'-pyridyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin,

K 11695 : 6-carboxy-2-(2'-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin,

K 11967 : 6-carboxy-2-(2'-ethoxy-5'-ethyl-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin,

K 11944 : 6-carboxy-2-(2'-ethoxy-5'-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin,

K 13301 : 6-carboxy-2-(2'-isopropoxy-5'-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin,

K 13330 : 6-carboxy-2-(2'-methoxy-5'-allyloxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin,

K 11998 : 6-carboxy-2-(2',5'-diethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin,

K 13257 : 6-carboxy-2-(2'-ethoxy-5'-propoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin,

K 13251 : 6-carboxy-2-(2'-ethoxy-5'-isopropoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin,

K 13323 : 6-carboxy-2-(2'-methoxy-5'-allyloxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin,

BAD ORIGINAL

K 13311 : 6-carboxy-2-(2'-methoxy-3'-methyl-phenyl)-3,4-dihydro-4--oxo-quinazolin,

K 11966 : 6-carboxy-2-(2'-ethoxy-3'-methyl-phenyl)-3,4-dihydro-4--oxo-quinazolin,

K 13300 : 6-carboxy-2-(2',3'-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo--quinazolin,

K 13261 : 6-carboxy-2-(2'-ethoxy-3'-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4--oxo-quinazolin,

K 13297 : 6-carboxy-2-(2'-isopropoxy-3'-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin,

K 13304 : 6-carboxy-2-(2'-butoxy-3'-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4--oxo-quinazolin,

K 13336 : 6-carboxy-2-(2',3'-diethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo--quinazolin,

K 13349 : 6-[2-(N,N-diethylamino)ethoxycarbonyl]-2-(2'-ethoxy-3'--methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin,

K 13309 : 6-(5-tetrazolyl)-2-(2'-ethoxy-5'-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin,

K 13284 : 6-carboxy-2-(2'-ethoxy-3'-methyl-5'-ethyl-phenyl)-3,4--dihydro-4-oxo-quinazolin,

K 13429 : 6-carboxy-2-(2'-methyl-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin,

K 11797 : 6-carboxy-2-pentyl-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin,

K 13264 : 6-carboxy-2-heptyl-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin,

K 13362 : 6-[2-(N,N-dimethylamino)-ethoxy-carbonyl]-2-(2'-ethoxy--3'-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin,

K 13363 : 6-[2-(1-pyrrolidinyl)-ethoxy-carbonyl]-2-(2'-ethoxy-3'--methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin.

T A B E L

Forbindelse	Antiallergisk aktivitet p.o. - K_B (mg/kg)
DSCG	> 200
K 13926	33,10
K 13286	29,87
K 11695	31,50
K 11967	4,01

Tabel (fortsat)

Forbindelse	Antiallergisk aktivitet p.o. - K_B (mg/kg)
K 11944	3,02
K 13301	8,32
K 13330	6,53
K 11998	8,06
K 13257	5,75
K 13251	4,22
K 13323	3,54
K 13311	8,17
K 11966	6,76
K 13300	5,12
K 13261	1,06
K 13297	7,24
K 13304	5,79
K 13336	7,90
K 13349	1,15
K 13309	16,93
K 13284	8,44
K 13429	40,11
K 11797	32,10
K 13264	29,65
K 13362	4,39
K 13363	4,39

Endvidere bestemtes den akutte toxicitet syv dage efter oral administrering og eksempelvis opnåedes følgende LD_{50}-værdier:
K 13261 : LD_{50} > 400 mg/kg i rotter,
K 11944 : LD_{50} > 800 mg/kg i rotter,
K 11967 : LD_{50} > 800 mg/kg i mus,
K 13300 : LD_{50} > 800 mg/kg i mus,
K 11966 : LD_{50} > 800 mg/kg i mus.

De omhandlede forbindelser kan administreres på sædvanlig måde, f.eks. oralt eller parenteralt ved en daglig dosering, fortrinsvis på 0,5 til 15 mg/kg, eller ved inhalation, fortrinsvis ved en daglig dosering på 0,5-100 mg, og især fortrinsvis 0,5 til 25 mg, eller ved topisk applikation.

Naturen af de farmaceutiske præparater, som indeholder de omhandlede forbindelser sammen med farmaceutisk acceptable bærere eller fortyndere, vil naturligvis afhænge af den ønskede administreringsmåde.

Præparaterne kan formuleres på sædvanlig måde med de sædvanlige bestanddele. F.eks. kan de omhandlede forbindelser administreres i form af opløsninger eller suspensioner på vand- eller oliebasis, aerosoler, såvel som pulvere, tabletter, piller, gelatinekapsler, siruper, eller cremer eller lotioner til topisk brug.

Således er de farmaceutiske præparater, som indeholder de omhandlede forbindelser, til oral administrering fortrinsvis tabletter, piller eller gelatinekapsler, som indeholder det aktive stof sammen med fortyndere, som f.eks. lactose, dextrose, saccharose, mannitol, sorbitol, cellulose; smøremidler, f.eks. siliciumoxid, talkum, stearinsyre, magnesium- eller calciumstearat og/eller polyethylenglycoler; eller de kan også indeholde bindemidler, som f.eks. stivelser, gelatine, methylcellulose, carboxymethylcellulose, gummi arabicum, traganth, polyvinylpyrrolidon; desintegreringsmidler, som f.eks. stivelser, alginsyre, alginater, natriumstivelse-glycolat; bruseblandinger; farvestoffer; sødemidler; befugtningsmidler, som f.eks. lecithin, polysorbater, laurylsulfater; og sædvanligvis ikke-toxiske og farmakologisk inaktive stoffer, som anvendes i farmaceutiske præparater. Disse farmaceutiske præparater kan fremstilles på sædvanlig måde, f.eks. ved hjælp af blandings-, granulerings-, tabletterings-, sukkerovertrækningseller filmovertrækningsprocesser.

Til behandling af allergisk astma administreres de omhandlede forbindelser også ved inhalation. Til sådant brug kan passende præparater indeholde en suspension eller opløsning af den aktive bestanddel, fortrinsvis i form af et salt, såsom natriumsaltet, i vand, til administrering ved hjælp af en konventionel forstøver. Alternativt kan præparaterne indeholde en suspension eller en opløsning af den aktive bestanddel i et konventionelt fortættet drivmiddel, såsom dichlordifluormethan eller dichlortetrafluorethan, til administrering fra en beholder under tryk, dvs. en aerosol-dispensor. Når medikamentet ikke er opløseligt i drivmidlet, kan det være nødvendigt at sætte et co-opløsningsmiddel, såsom ethanol, dipropylenglycol, isopropylmyristat, og/eller

et overfladeaktivt middel til præparatet til opslæmning af medikamentet i drivmiddelmediet, og sådanne overfladeaktive midler kan være ethvert a de til dette formål sædvanligvis anvendte, såsom ikke-ioniske overfladea tive midler, f.eks lecithin. De omhandlede forbindelser kan også admini streres i form af pulvere ved hjælp af et passende insufflator-apparat, og i dette tilfælde kan de af fine partikler bestående pulvere af den aktive bestanddel blandes med et fortynderstof, såsom lactose.

Yderligere kan de omhandlede forbindelser også administreres ved intradermal eller intravenøs injektion på konventionel måde.

Foruden til intern administrering kan de af opfindelsen omhandlede forbindelser finde brug i præparater til topisk applikation, f.eks. som cremer, lotioner eller pastaer til brug i dermatologiske behandlinger. For disse præparaters vedkommende kan den aktive bestanddel blandes med konventionelle olieholdige eller emulgerende excipienser.

De følgende eksempler belyser nærmere fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Eksempel 1

Dimethyl-4-amino-isophthalat (10 g) i 10 ml dioxan og 20 ml vandfri pyridin behandles med 20 g 2-isopropoxy-benzoylchlorid ved stuetemperatur natten over. Efter fortynding med vand samles bundfaldet, opløses i ethylacetat og udvaskes med 5% $NaHCO_3$ og derpå med vand. Efter inddampning til tørhed under vakuum udkrystalliseres stoffet fra isopropylether til dannelse af dimethyl-4-(2'-isopropoxybenzoylamino)--isophthalat (12,3 g, smeltepunkt 107-110°C), som opløses i 80 ml dioxan og behandles med 80 ml 1N NaOH med stuetemperatur én nat over. Efter surgørelse med fortyndet HCl samles bundfaldet under vakuum og udvaskes med vand indtil neutralitet. Udbyttet er 10,9 g 4-(2'-isopropoxybenzoylamino)-isophthalsyre, som behandles med 60 ml eddikesyreanhydrid ved 90-100°C i 15 minutter. Efter afkøling fortyndes med 60 ml isopropylether og filtreres. Udbyttet er 9 g 6-carboxy-2-(2'-isopropoxyphenyl)-4H-3,1-benzoxazin-4-on (smeltepunkt 246-250°C), som omsættes ved stuetemperatur først med 90 ml 32% ammoniumhydroxid og derpå med 45 ml 2N NaOH i 120 minutter. Efter surgørelse med 4N HCl frafiltreres bundfaldet, som derpå udkrystalliseres fra ethanol-chloroform til dannelse af 6-carboxy-2-(2'-isopropoxyphenyl)-3,4-dihydro-4--oxo-quinazolin (6,6 g, smeltepunkt 316-318°C).

BAD ORIGINAL

Analogt opnåedes de følgende forbindelser:
6-carboxy-2-(2'-methoxy-phenyl-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 295-297°C,
6-carboxy-2-(2'-ethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 305-308°C,
6-carboxy-2-(2'-allyloxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt > 300°C (dekomponering),
6-carboxy-2-[4'-(2-ethoxy-ethoxy)-phenyl]-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smletepunkt 303-306°C,
6-carboxy-2-(2'-propoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 285-286°C,
6-carboxy-2-(2'-butoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 258-260°C,
6-carboxy-2-[2'-(2-methyl-propoxy)-phenyl]-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 299-301°C,
6-carboxy-2-[2'-(2-ethoxy-ethoxy)-phenyl]-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 242-244°C,
6-carboxy-2-(2'-methoxy-5'-methyl-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 304-306°C,
6-carboxy-2-(2'-isopropoxy-5'-methyl-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo--quinazolin, smeltepunkt 298-300°C,
6-carboxy-2-(2',4'-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 346-349°C,
6-carboxy-2-(2',5'-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 280-283°C,
6-carboxy-2-(2',6'-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 279-281°C,

Eksempel 2

4-amino-isophthalsyre (17 g) holdes opvarmet under tilbagesvaling i 800 ml methanol og 39 ml BF_3-etherat i 18 timer. Efter koncentrering under vakuum fortyndes med vand og filtreres. Bundfaldet faseadskilles mellem 250 ml ethylacetat og 250 ml 5% $NaHCO_3$. Den vandige fase fraskilles og gøres sur, og bundfaldet frafiltreres og udvaskes med vand indtil neutralitet. Derved opnås 12 g 2-amino-5-carbomethoxybenzoesyre, som derpå omsættes med 60 ml ethylchlorcarbonat i 80 ml dioxan under opvarmning til til-

bagesvaling i 20 timer. Der tilsættes 48 ml acetylchlorid og opvarmes under tilbagesvaling i 72 timer. Den opnåede opslæmning koncentreres under vakuum, fortyndes med ethylether og filtreres. Herved opnås 10 g 5-carbomethoxy-isatonsyreanhydrid (smeltepunkt 275-278°C), som behandles med 25 ml 32% ammoniumhydroxid i 25 ml dimethylformamid ved stuetemperatur i 30 minutter. Efter fortynding med vand frafiltreres bundfaldet, som derpå udvaskes indtil neutralitet. 2-amino-5-carbomethoxybenzamid (8,1 g) opnås, hvilket opløses i 80 ml dioxan og 10 ml pyridin og omsættes med 8 g 4'-fluorbenzoylchlorid ved stuetemperatur i 16 timer. Efter fortynding med vand frafiltreredes bundfaldet, som derpå udvaskes indtil neutralitet. Der udkrystalliseres fra methanol til opnåelse af 8,5 g 2-(4'-fluorbenzoylamino)-5-carbomethoxybenzamid, som behandles med 40 ml 2N natriumhydroxid i 40 ml dioxan ved stuetemperatur i 8 timer. Efter fortynding med vand og surgørelse frafiltreres bundfaldet, som derpå udvaskes med varm ethanol til dannelse af 7,1 g 6-carboxy-2-(4'-fluor-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 397-399°C.

Analogt opnåedes 6-carboxy-2-(3'-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt > 300°C (dekomponering).

Eksempel 3

6-carboxy-2-(2'-pyrazinyl)-4H-3,1-benzoxazin-4-on (7 g), opnået ved fremgangsmåden i eksempel 1, behandles med 70 ml 32% ammoniumhydroxid og holdes opvarmet under tilbagesvaling i 24 timer. Efter afkøling og surgørelse med eddikesyre filtreres og udvaskes med ethanol til dannelse af 5,1 g 6-carboxy-2-(2'-pyrazinyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt > 300°C.

Analogt opnåedes de følgende forbindelser:
6-carboxy-2-(3'-methoxy-2'-pyridyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 273-276°C,
6-carboxy-2-(3'-ethoxy-2'-pyridyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 291-294°C.

Eksempel 4

Ved den i eksempel 2 beskrevne fremgangsmåde fremstilledes 6-carboxy-2-(2'-methoxy-5'-N-tert.butylaminosulfonyl-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 291-294°C.

Eksempel 5

2-amino-5-carbomethoxybenzamid (4 g), opnået som beskrevet i eksempel 2, omsættes med 3,4 g 2-methoxy-benzaldehyd i nærværelse af 0,2 ml piperidin i 150 ml xylen og holdes opvarmet under tilbagesvaling i 4 timer. Efter afkøling frafiltreres bundfaldet, som derpå udvaskes med benzen. Udbyttet er 3,3 g 6-carbomethoxy-2-(2'-methoxyphenyl)--1,2,3,4-tetrahydro-4-oxo-quinazolin, som opløses i 250 ml acetone og oxideres ved 0-5°C i 3 timer ved hjælp af en gradvis tilsætning af 1,8 g fint pulveriseret kaliumpermanganat. Et overskud af natriumhydrogensulfit tilsættes, og efter 1 times forløb frafiltreres det uorganiske bundfald, og acetoneopløsningen inddampes til tørhed til dannelse af en remanens, som udkrystalliseres fra dioxan. Udbyttet er 1,8 g 6-carbomethoxy-2-(2'-methoxyphenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, som behandles med 10 ml 1N NaOH i 20 ml dioxan ved stuetemperatur i 16 timer. Efter fortynding med vand og surgørelse opnås 6-carboxy-2--(2'-methoxyphenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin (1,4 g, smeltepunkt 295-297°C).

Analogt opnåedes de følgende forbindelser:
6-carboxy-2-(2'-isopropoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 316-318°C,
6-carboxy-2-(2'-hexyloxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 198-200°C,
6-carboxy-2-(4'-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt >300°C,
6-carboxy-2-(3'-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt >300°C.

Eksempel 6

6-carboxy-2-[2'-(2-methyl-propoxy)-phenyl]-3,4-dihydro-4-oxo--quinazolin (23 g), opnået som beskrevet i eksempel 1, opslæmmes i 200 ml dioxan og holdes opvarmet under tilbagesvaling med 12 ml thionylchlorid i 6 timer. Efter afkøling behandles reaktionsblandingen ved stuetemperatur under kraftig omrøring og ydre afkøling med langsomt gennemstrømmende tør ammoniakgas i 2 timer. Bundfaldet frafiltreres og udvaskes indtil neutralitet med vand. Udbyttet er 22,2 g 6-carboxamido--2-[2'-(2-methylpropoxy)-phenyl]-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, som be-

handles med 37,5 g p-toluensulfonylchlorid og 33 ml pyridin i 160 ml dimethylformamid ved 90°C i 5 timer. Efter afkøling og fortynding med 1,5 liter vand filtreres og udvaskes til neutralitet. Efter udvaskning med varm isopropylether er udbyttet 15,9 g 6-cyano-2-[2'-(2-methylpropoxy)phenyl]-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, som behandles med 16,8 g natriumazid og 13,8 g ammoniumchlorid i 150 ml dimethylformamid ved 100°C i 3 timer. Efter afkøling og fortynding med vand gøres surt til pH-værdi 4 med saltsyre, bundfaldet filtreres og udvaskes med vand, hvorpå produktet udkrystalliseres fra ethanol. Udbyttet er 11,9 g 6--(5-tetrazolyl)-2-[2'-(2-methylpropoxy)-phenyl]-3,4-dihydro-4-oxo--quinazolin, smeltepunkt 280°C (dekomponering).

Eksempel 7

Dimethyl-4-amino-isophthalat (9 g) i 60 ml dioxan og 18 ml pyridin behandles med hexanoylchlorid (8,8 g) ved stuetemperatur i 16 timer. Efter fortynding med vand og ekstraktion med ethylacetat udvaskes opløsningen med 40% citronsyre og 5% $NaHCO_3$ og indampes til tørhed til opnåelse af dimethyl-4-hexanoylamino-isophthalat (14,8 g), som opløses i 75 ml dioxan og behandles med 75 ml 2N NaOH ved stuetemperatur i 6 timer. Efter surgørelse med HCl samles bundfaldet under vakuum og udvaskes indtil neutralitet. 4-hexanoylamino-isophthalsyre (11,4 g) opnås, hvilken behandles med 26 ml eddikesyreanhydrid under opvarmning til tilbagesvaling i 10 minutter. Efter afkøling fortyndes med 30 ml isopropylether og filtreres. 6-carboxy-2-pentyl-4H-3,1-benzoxazin-4--on (7,3 g, smeltepunkt 185-190°C) opnås, hvilken behandles ved stuetemperatur først med 70 ml 32% ammoniumhydroxid i 16 timer og dernæst med 50 ml 2N NaOH i 2 timer. Efter surgørelse med 2N HCl frafiltreres bundfaldet, som derefter udkrystalliseres fra ethanol til opnåelse af 6-carboxy-2-pentyl-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin (6,1 g, smeltepunkt 311-313°C).

Analogt opnåedes de følgende forbindelser:
6-carboxy-2-heptyl-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 284-285°C,
6-carboxy-2-butyl-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 300°C (dekomp.).

BAD ORIGINAL

Eksempel 8

Ethyl-4-amino-benzoat (8,5 g), opløst i dioxan (50 ml), omsættes med hexanoylchlorid (7 g) og pyridin (7 ml) ved tilbagesvalingstemperaturen i 1 time. Efter afkøling og fortynding med vand ekstraheres produktet med ethylacetat, og det organiske lag udvaskes først med 1N HCl og dernæst med 5% $NaHCO_3$. Inddampning til tørhed medfører ethyl-4--hexanoyl-amino-benzoat (10 g), som opløses i tør xylen (100 ml) og omsættes med ethylcarbamat (6 g) og phosphorpentoxid (35 g) i 5 timer ved tilbagesvalingstemperaturen. Efter afkøling hældes reaktionsblandingen i isvand og neutraliseres med 2N NaOH, og det organiske lag fraskilles. Inddampning til tørhed medfører rå 6-carbethoxy-2-pentyl-3,4-dihydro--4-oxo-quinazolin (12,1 g), som hydrolyseres med 2N NaOH (30 ml) i dioxan (30 ml) i 16 timer ved stuetemperatur til dannelse af 6-carboxy-2-pentyl-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin (7,9 g, smeltepunkt 310-312°C efter udkrystallisering fra ethanol).

Analogt opnåedes de følgende forbindelser:
6-carboxy-2-butyl-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 300°C (dekomp.),
6-carboxy-2-heptyl-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 284--285°C.

Eksempel 9

Ethyl-4-(2'-methoxy-benzylamino)-benzoat (21 g), fremstillet i overensstemmelse med eksempel 8, omsættes med ethylcarbamat (12 g) og P_2O_5 (70 g) i xylen (200 ml) i 6 timer ved tilbagesvalingstemperaturen. Efter afkøling frafiltreres bundfaldet, som hældes i isvand og behandles med NaOH til neutralitet. Bundfaldet (23 g) samles ved filtrering og hydrolyseres ved behandling med LiBr (10 mol/mol) i dimethylformamid (150 ml) ved tilbagesvalingstemperaturen i 2 timer. Efter afkøling gøres surt med eddikesyre, filtreres og udvaskes med varm ethanol til opnåelse af 6-carboxy-2-(2'-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin (14,7 g, smeltepunkt 296-297°C).

BAD ORIGINAL

Eksempel 10

Dimethyl-4-amino-isophthalat (5 g) i 50 ml dioxan og 10 ml vandfri pyridin behandles med 7,5 g 2-ethoxy-3-methoxy-benzoylchlorid ved stuetemperatur natten over. Efter fortynding med vand opsamles bundfaldet, som opløses i ethylacetat, der derpå udvaskes med 5% $NaHCO_3$ og derefter med vand. Efter inddampning til tørhed under vakuum, udkrystalliseres materialet fra isopropylether til dannelse af dimethyl-4-(2'-etho-y-3'-methoxy-benzoylamino)-isophthalat (9 g, smeltepunkt 113-115 °C), som opløses i 80 ml dioxan og behandles med 70 ml 1N NaOH ved stuetemperatur i 4 timer. Efter surgøring med fortyndet HCl opsamles bundfaldet under vakuum, og det udvaskes med vand indtil neutralitet. Udbyttet er 7,4 g 4-(2'-ethoxy-3'-methoxy-benzoylamino)-isophthalsyre (smeltepunkt 244-246 °C), som behandles med 10 ml eddikesyreanhydrid ved tilbagesvalingstemperaturen i 10 minutter. Efter afkøling fortyndes med 60 ml isopropylether og filtreres. Udbyttet er 5 g 6-carboxy 2-(2'-ethoxy-3'-methoxy-phenyl)-4H-3,1-benzoxazin-4-on (smeltepunkt 175-177 °C), som omsættes ved stuetemperatur først med 70 ml 32% ammoniumhydroxid i 4 timer og derefter med 20 ml 2N NaOH natten over. Efter surgøring med 4N HCl frafiltreres bundfaldet, hvorpå det udkrystalliseres fra ethanol til dannelse af 6-carboxy-2-(2'-ethoxy-3'-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin (3 g, smeltepunkt 228-229 °C).

Analogt opnåedes de følgende forbindelser:

6-carboxy-2-(2',3'-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 269-271 °C,

6-carboxy-2-(2'-isopropoxy-3'-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 278-280 °C,

6-carboxy-2-(2'-butoxy-3'-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 211-212 °C,

6-carboxy-2-[2'-(2-ethoxyethoxy)-3'-methoxy-phenyl]-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 206-207 °C.

BAD ORIGINAL

Eksempel 11

Ved at gå frem som beskrevet i Eksempel 10, idet der gås ud fra de passende 2-alkoxy-3-ethoxy-benzoylchlorider, fremstilledes de følgende forbindelser:

6-carboxy-2-(2'-methoxy-3'-ethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 272-273 °C,

6-carboxy-2-(2',3'-diethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 233-234 °C.

Eksempel 12

Ved at gå frem som beskrevet i Eksempel 10, idet der gås ud fra de passende 2-alkoxy-5-methoxy-benzoylchlorider, fremstilledes de følgende forbindelser:

6-carboxy-2-(2'-ethoxy-5'-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 269-271 °C,

6-carboxy-2-(2'-isopropoxy-5'-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 280-282 °,

6-carboxy-2-(2'-butoxy-5'-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 244-245 °C.

Eksempel 13

4-Amino-isophthalsyre (17 g) opvarmes under tilbagesvaling i 800 ml methanol og 39 ml BF_3-etherat i 18 timer. Efter koncentrering under vakuum fortyndes med vand og filtreres. Bundfaldet faseadskilles mellem 250 ml ethylacetat og 250 ml 5% $NaHCO_3$. Den vandige fase fraskilles og gøres sur, og bundfaldet frafiltreres og udvaskes med vand indtil neutralitet. Dette medførte dannelse af 12 g 2-amino-5-carbomethoxybenzoesyre, som derefter omsættes med 60 ml ethylchlorcarbonat i 80 ml dioxan under tilbagesvaling i 20 timer. 48 ml acetylchlorid tilsættes, og der holdes opvarmet under tilbagesvaling i 72 timer. Den opnåede opslæmning koncentreres under vakuum, fortyndes med ethylether og filtreres. Dette medfører dannelse af 10 g 5-carbomethoxy-isatonsyreanhydrid (smeltepunkt 275-278 °C), som behandles med 25 ml 32% ammoniumhydroxid i 25 ml dimethylformamid ved stuetemperatur i

30 minutter. Efter fortynding med vand, frafiltreres bundfaldet, hvorpå det udvaskes indtil neutralitet. Der opnås 8,1 g 2-amino-carbomethoxybenzamid, som opløses i 80 ml dioxan og 10 ml pyridin og omsættes med 14 g 2-ethoxy-3-methyl-benzoylchlorid ved stuetemperatur i 16 timer. Efter fortynding med vand frafiltreres bundfaldet, som udvaskes indtil neutralitet. Der udkrystalliseres fra ethanol til opnåelse af 9,4 g 2-(2'-ethoxy-3'-methyl-benzoylamino)-5-carbomethoxybenzamid, som behandles med 45 ml 2N natriumhydroxid i 45 ml dioxan ved stuetemperatur i 8 timer. Efter fortynding med vand og surgøring frafiltreres bundfaldet, som udvaskes med varm ethanol til opnåelse af 7,4 g 6-carboxy-2-(2'-ethoxy-3'-methyl-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxoquinazolin, smeltepunkt 240-241 °C.

Analogt opnåedes den følgende forbindelse:

6-carboxy-2-(2'-methoxy-3'-methyl-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxoquinazolin, smeltepunkt 252-253 °C.

Eksempel 14

Ved at gå frem som beskrevet i Eksempel 10, idet der gås ud fra de passende 2,5-dialkoxy-benzoylchlorider, fremstilledes de følgende forbindelser:

6-carboxy-2-(2',5'-diethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxoquinazolin, smeltepunkt 291-292 °C,

6-carboxy-2-(2'-methoxy-5'-ethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxoquinazolin, smeltepunkt 274-275 °C,

6-carboxy-2-(2'-methoxy-5'-isopropoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxoquinazolin, smeltepunkt 279-280 °C,

6-carboxy-2-(2'-ethoxy-5'-isopropoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxoquinazolin, smeltepunkt 225-227 °C,

6-carboxy-2-(2',5'-diisopropoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxoquinazolin, smeltepunkt 216-217 °C,

6-carboxy-2-(2'-methoxy-5'-propoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxoquinazolin, smeltepunkt 275-277 °C,

6-carboxy-2-(2'-ethoxy-5'-propoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxoquinazolin, smeltepunkt 258-260 °C,

BAD ORIGINAL

6-carboxy-2-(2'-methoxy-5'-allyloxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 251-253 °C,

6-carboxy-2-(2'-ethoxy-5'-allyloxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 244-245 °C,

6-carboxy-2-[2'-methoxy-5'-(2-ethoxyethoxy)-phenyl]-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 239-240 °C.

Eksempel 15

Ved at gå frem som beskrevet i Eksempel 10, idet der gås ud fra de passende 2-ethoxy-5-alkyl-benzoylchlorider, fremstilledes de følgende forbindelser:

6-carboxy-2-(2'-ethoxy-5'-ethyl-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 272-274 °C,

6-carboxy-2-(2'-ethoxy-5'-propyl-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 280-282 °C,

6-carboxy-2-(2'-ethoxy-5'-butyl-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 249-251 °C.

Eksempel 16

Ved at gå frem som beskrevet i Eksempel 10, idet der gås ud fra 2-ethoxy-3-methyl-5-ethyl-benzoylchlorid, fremstilledes den følgende forbindelse:

6-carboxy-2-(2'-ethoxy-3'-methyl-5'-ethyl-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 243-245 °C.

Eksempel 17

2-amino-5-carbo ethoxy-benzamid (4 g), opnået som beskrevet i Eksempel 13, omsættes med 4,5 g 2-ethoxy-3-methoxy-benzaldehyd i nærværelse af 0,2 ml piperidin i 150 ml xylen under tilbagesvaling i 4 timer. Efter afkøling frafiltreres bundfaldet, som udvaskes med benzen. Udbyttet er 3,9 g 6-carbomethoxy-2-(2'-ethoxy-3'-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxo-quinazolin, som opløses i 250 ml acetone og c ideres ved 0,5 °C i 3 timer ved en gradvis tilsætning af 2,3 g fint pulveriseret kaliumpermanganat. Et overskud af natriumhydrogensulfit tilsættes, og efter én times forløb frafiltreres det uorganiske bundfald, og opløsningen i acetone inddampes til tørhed til dannelse af en

remanens, som udkrystalliseres fra ethanol. Udbyttet er 2,6 g 6-carbomethoxy-2-(2'-ethoxy-3'-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 165-167 °C, som behandles med 12 ml 1N NaOH i 25 ml dioxan ved stuetemperatur i 16 timer. Efter fortynding med vand og surgøring opnås 6-carboxy-2-(2'-ethoxy-3'-methoxyphenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin (2,1 g, smeltepunkt 228-229 °C).

Analogt opnåedes de følgende forbindelser:

6-carboxy-2-(2',3'-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 269-271 °C,

6-carboxy-2-(2',3'-diethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 233-234 °C,

6-carboxy-2-(2'-ethoxy-3'-methyl-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 240-241 °C,

6-carboxy-2-(2'-ethoxy-5'-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 269-271 °C,

6-carboxy-2-(2'-ethoxy-5'-ethyl-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 272-274 °C.

Eksempel 18

6-Carboxy-2-(2'-ethoxy-3'-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin (5,8 g), opnået som beskrevet i Eksempel 10, behandles med et overskud (2 mol/mol) thionylchlorid i dioxan ved tilbagesvalingstemperatur i 4 timer. Efter afkøling og koncentrering til tørhed under vakuum omsættes remanensen med et overskud af absolut ethanol ved 50 °C i 2 timer. Efter afkøling frafiltreres bundfaldet, som udvaskes med ethanol og vand. Udbyttet er 5,1 g 6-carbethoxy-2-(2'-ethoxy-3'-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 168-169 °C.

Eksempel 19

6-Carboxy-2-(2'-ethoxy-3'-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin (2 g), opnået som beskrevet i Eksempel 12, behandles med 30 ml dioxan og opvarmes under tilbagesvaling med 0,6 ml thionylchlorid i 6 timer. Efter afkøling behandles reaktionsb landingen ved stuetemperatur og under kraftig omrøring og ydre afkøling med en langsom strøm af tør ammoniakgas i 2 timer. Bundfaldet frafiltreres og udvaskes med vand indtil neutralitet. Udbyttet er 1,75 g 6-carboxamido-2-(2'-ethoxy-5'-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin (smeltepunkt 230-232 °C), som behandles med 2,95 g p-toluensulfonylchlorid

og 3 ml pyridin i 20 ml dimethylformamid ved [illegible] °C i 3 timer. Efter afkøling og fortynding med vand foretages fra[illegible]crering og udvaskning til neutralitet. Efter udvaskning med isopropylether er udbyttet 1,1 g 6-cyano-2-(2'-ethoxy-5'-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin (smeltepunkt 246-247 °C), som behandles med 0,45 g natriumazid og 0,37 g ammoniumchlorid i 20 ml dimethylformamid ved 100 °C i 18 timer. Efter afkøling og fortynding med vand, gøres der sur til pH-værdi 4 med saltsyre, og bundfaldet frafiltreres og udvaskes med vand og derpå med varm methanol. Udbyttet er 1 g 6-(5-tetrazolyl)-2-(2'-ethoxy-5'-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 270-275 °C (dekomponering).

Eksempel 20

6-Carboxy-2-(2'-ethoxy-3'-methoxy-phenyl)-3,[illegible]-dihydro-4-oxo-quinazolin (3,6 g) behandles med varm vandig opløsning af 800 mg natriumhydrogencarbonat. Efter afkøling og kla[illegible]ing af opløsningen ved filtrering koncentreres den til et lille volume[illegible] fortyndes med 4 volumener acetone. Bundfaldet frafiltreres o[illegible]askes med ac[illegible]tone. Udbyttet er 3,4 g af natriumsaltet af 6-carbox[illegible]-(2'-ethoxy-3'-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt > 320 °C.

Analogt opnåedes natriumsaltene af de følgende forbindelser:

6-carboxy-2-(2'-ethoxy-5'-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt > 320 °C,

6-carboxy-2-(2'-methoxy-5'-allyloxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt > 310 °C.

Eksempel 21

6-Chlorcarbonyl-2-(2'-ethoxy-3'-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin (6,1 g), opnået som beskre[illegible]et i Eksempel 18, opslæmmes i 60 ml dioxan og behandles med 4,2 ml 2-(N,N-diethylamino)-ethanol og 1 ml triethylamin ved stuetemperatur i 18 timer. Der fortyndes med vand og gøres basisk med K_2CO_3, hvorefter bundfaldet frafiltreres og udvaskes indtil neutralitet og derefter udkrystalliseres fra ethanol.

BAD ORIGINAL

Udbyttet er 5,5 g af 2-(N,N-diethylamino)-ethylestren af 6-carboxy-2-(2'-ethoxy-3'-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 93-94 °C.

Eksempel 22

Ved at gå frem som beskrevet i Eksempel 21 og under anvendelse som reagens af enten 2-(N,N-dimethylamino)-ethanol eller 2-(1-pyrrolidinyl)-ethanol opnåedes de følgende estre:

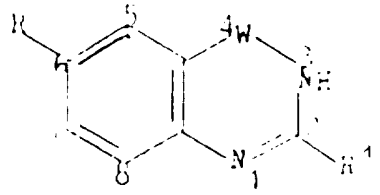
6-[2-(N,N-dimethylamino)-ethoxy-carbonyl]-2-(2'-ethoxy-3'-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 137-138 °C,

6-[2-(1-pyrrolidinyl)-ethoxy-carbonyl]-2-(2'-ethoxy-3'-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-quinazolin, smeltepunkt 144-146 °C.

BAD ORIGINAL

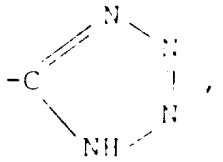
PATENTKRAV

Analogifremgangsmåde til fremstilling af 3,4-dihydro-quinazolin-derivater, som har den almene formel (I):

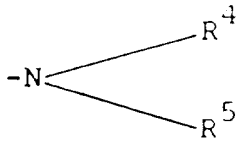


(I)

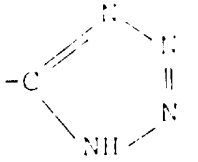
hvori
R er esterificeret eller ikke-esterificeret carboxy eller radikalet



hvor esterificeret carboxy er en gruppe $-COOR^9$, hvor R^9 er C_1-$-C_{12}$-alkyl eller C_3-C_{12}-alkenyl, hvor alkyl- eller alkenylgruppen er usubstitueret eller substitueret med én eller to substituenter i form af halogen, carboxy, C_2-C_6-carbalkoxy, hydroxy, C_1-C_6-$-alkoxy, C_2-C_{18}-acyloxy, phenyl, som er usubstitueret eller substitueret med en eller to substituenter i form af acetyl, hydroxy, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy eller halogen, eller

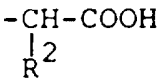


hvori R^4 og R^5 uafhængigt af hinanden er hydrogen eller C_1-C_{10}-$-alkyl, eller R^5 kan også være (a') radikalet

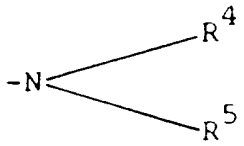


BAD ORIGINAL

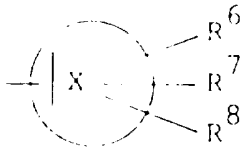
eller (b') gruppen



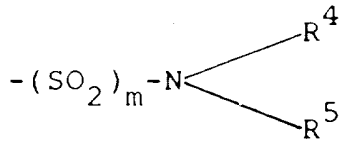
hvori R^2 er hydrogen eller C_1C_6-alkyl, når R^4 er hydrogen, eller R^4 og R^5 danner sammen med nitrogenatomet et N-pyrrolidinyl-, piperidino- eller morpholino-radikal,
R^1 er:
a") C_2-C_{20}-alkyl eller C_2-C_{20}-alkenyl, hvor alkyl- eller alkenylgruppen er usubstitueret eller substitueret med én eller to substituenter i form af halogen, hydroxy, C_1-C_6-alkoxy, C_2-C_{18}--acyloxy eller



hvori R^4 og R^5 har den ovenfor anførte betydning, eller
b") radikalet



hvori R^6, R^7 og R^8, som kan være ens eller forskellige, hver er en gruppe i form af hydrogen, halogen, hydroxy,



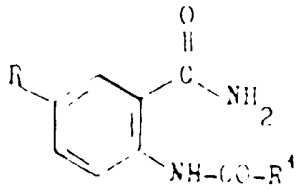
hvori m er 0 eller 1, og R^4 og R^5 har den ovenfor anførte betydning, eller $-(Y)_m-R^9$, hvori m og R^9 har den ovenfor anførte betydning, og Y er et oxygen- eller svovlatom, eller R^6 og R^7 kan tilsammen betegne en methylendioxy-, ethylendioxy- eller propylendioxy-gruppe, når de sidder på nabostillede carbonatomer, og

hvori X radikalet er phenyl eller en fematomig eller seksatomig heteromonocyklisk ring, som indeholder et eller to heteroatomer i form af nitrogen, oxygen eller svovl, og

W er $\geq$C=O eller $\geq$C=S,

eller salte deraf, enten med farmaceutisk acceptable baser eller med farmaceutisk acceptable syrer, KENDETEGNET ved, AT man:

a) ringslutter en forbindelse, som har den almene formel (II):



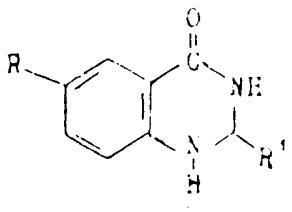
(II)

hvori

R og R^1 har de ovenfor anførte betydninger,

til opnåelse af forbindelser, som har den almene formel (I), hvori W er $\geq$C=O, eller

b) oxiderer en forbindelse, som har den almene formel (III):



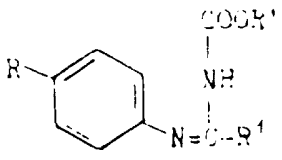
(III)

hvori

R og R^1 har de ovenfor anførte betydninger,

til opnåelse af forbindelser, som har den almene formel (I), hvori W er $\geq$C=O, eller

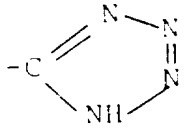
c) ringslutter en forbindelse, som har den almene formel (IV):



(IV)

hvori
R' er en alkylgruppe og R og R^1 har de ovenfor anførte betydninger,

til opnåelse af forbindelser, som har den almene formel (I), hvori W er $=C=O$,
og derefter om ønsket omdanner en opnået forbindelse med den almene formel (I), hvori W er $=C=O$, til en anden forbindelse med formel (I), hvori W er $=C=S$,
og/eller om ønsket omdanner en opnået forbindelse med den almene formel (I), hvori R er esterificeret carboxy, på i og for sig kendt måde til en anden forbindelse med formel (I), hvori R er ikke-esterificeret carboxy,
og/eller om ønsket omdanner en opnået forbindelse med den almene formel (I), hvori R er ikke-esterificeret carboxy, til en anden forbindelse med formel (I), hvori R er esterificeret carboxy, ved esterificering på i og for sig kendt måde,
og/eller om ønsket omdanner en opnået forbindelse med den almene formel (I), som indeholder frie hydroxygrupper, til en anden forbindelse med formel (I), som indeholder etherificerede hydroxygrupper, ved etherificering på i og for sig kendt måde,
og/eller om ønsket omdanner en opnået forbindelse med den almene formel (I), som indeholder etherificerede hydroxygrupper, til en anden forbindelse med formel (I), som indeholder frie hydroxygrupper, ved deetherificering på i og for sig kendt måde,
og/eller om ønsket omdanner en opnået forbindelse med den almene formel (I), hvori R er carboxy, til en anden forbindelse med formel (I), hvori R er radikalet



på i og for sig kendt måde,
og/eller om ønsket omdanner en opnået forbindelse med den almene formel (I) til et farmaceutisk acceptabelt salt deraf på i og for sig kendt måde,

BAD ORIGINAL

og/eller om ønsket omdanner et opnået salt af en forbindelse med den almene formel (I) til en fri forbindelse med formel (I) på i og for sig kendt måde,
og/eller om ønsket opspalter en opnået blanding af isomere med den almene formel (I) til de enkelte isomere på i og for sig kendt måde.

Fremdragne publikationer:
DE offentliggørelsesskrifter nr. 2106946, 2134263.

BAD ORIGINAL