



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 4206/82

(22) Indleveringsdag: 22 sep 1982

(41) Alm. tilgængelig: 25 mar 1983

(44) Fremlagt: 25 feb 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 24 sep 1981 GB 8128875

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 487/04

// (C 07 D 487/04

C 07 D 239:00

C 07 D 249:00)

(71) Ansøger: *ROUSSEL-UCLAF S.A.; 35, Boulevard des Invalides; 75007 Paris, FR

(72) Opfinder: Wilfred Roger *Tully; GB, Robert *Westwood; GB, David Alun *Rowlands; GB, Stephen *Clements-Jewery; GB

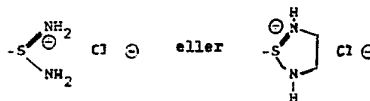
(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Magnus Jensens Eftf.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1,2,4-triazolo(4,3-a)quinazolin-5-(4H)-oner eller deres syreaditionssalte

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

aryl eller aralkyl (6-8 carbonatomer), aminoalkyl, monoalkyl eller dialkylaminoalkyl (alkyl med 2-4 carbonatomer), piperidinoalkyl, morpholinoalkyl eller piperazinyalkyl, eller R_1 og R_2 danner sammen med nitrogenatomet en mættet mono- eller bicyklisk heteroring (4-8 carbonatomer), som kan have en eller to methylgrupper eller indeslutte et oxygen-, sulfur- eller nitrogenatom, som kan være substitueret med alkyl (1-3 carbonatomer), hydroxyalkyl (1-3 carbonatomer), aryl eller aralkyl (6-8 carbonatomer) eller alkoxy-carbonyl (2-5 carbonatomer), eller I betegner

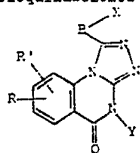


eller deres additionssalte med syrer.

Forbindelserne I har antihistaminiske og broncho-spasmodiske egenskaber.

4206-82

Man fremstiller ved en række omsetninger hidtil ukendte triazoloquinazolinoner med den almene formel I



(I)

hvor R og R' betegner hydrogen, halogen, alkyl eller alkoxy (1-3 carbonatomer) eller nitro,

Y betegner alkyl (1-6 carbonatomer), cycloalkyl (3-8 carbonatomer), alkenyl (2-4 carbonatomer), aryl eller aralkyl (6-8 carbonatomer),

B betegner $-C(CH_3)_2H-$ eller alkylene $-(CH_2)_n-$, hvor n er 1, 2 eller 3,

I betegner $-N(R_1)R_2$, hvor R_1 og R_2 betegner hydrogen, alkyl (1-6 carbonatomer), cycloalkyl (3-8 carbonatomer),

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 1,2,4-triazolo(4,4-a)quinazolin-5-(4H)-oner med den i krav 1's indledning angivne almene formel I eller deres syreadditionssalte.

5 Additionssaltene med uorganiske eller organiske syrer kan f.eks. være de salte, som dannes med saltsyre, hydrogenbromidsyre, hydrogeniodidsyre, salpetersyre, svovlsyre, phosphorsyre, propionsyre, eddikesyre, myresyre, benzoesyre, maleinsyre, fumarsyre, ravsyre, vinsyre, 10 citronsyre, oxalsyre, glyoxylsyre, asparaginsyre, alkan-sulfonsyre såsom methansulfonsyre og arylsulfonsyrer såsom benzensulfonsyre.

Blandt de forbindelser, som fås ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, skal især nævnes derivaterne med 15 den almene formel I samt deres additionssalte, hvor R betegner hydrogen, chlor, methyl, methoxy eller nitro, Y betegner ligekædet eller forgrenet alkyl med 1-6 carbonatomer, cyclohexyl, allyl, phenyl eller benzyl, B betegner methylen eller ethylen, og X har samme betydning som ovenfor.

20 Blandt de forbindelser, som fås ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, skal især nævnes forbindelserne med formlen I samt deres salte, hvor R betegner hydrogen, Y betegner methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, tert.-butyl, n-hexyl, cyclohexyl, allyl, phenyl eller 25 benzyl, B betegner methylen eller ethylen, X betegner amino, dimethylamino, diethylamino, dipropylamino, diisopropylamino, dibutylamino, diisobutylamino, butylamino, cyclohexylamino, piperidinoethylamino, pyrrolidinyl, piperidino, 2,3,4,5,6,7-hexahydroazepino, 3-azabicyclo(3,2,2 nonano, 2,6-dimethylpiperidino, 3,5-dimethylpiperidino, 30 morpholino, piperazin-1-yl, methylpiperazin-1-yl, hydroxyethylpiperazin-1-yl, phenylpiperazin-1-yl og ethoxycarbonylpiperazin-1-yl.

Blandt sidstnævnte skal især nævnes de derivater 35 med den almene formel I og deres salte, hvor R betegner hydrogen, Y betegner methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, tert.-butyl, n-hexyl, cyclohexyl, allyl, phenyl eller benzyl, B betegner methylen, X betegner pyrro-

lidinyl, piperidino, 2,3,4,5,6,7-hexahydroazepino, 3-aza-bicyclo(3,2,2)nonano, 2,6-dimethylpiperidino, 3,5-dimethylpiperidino og navnlig:

- 5 - 1-piperidinomethyl-4-ethyl(1,2,4)triazolo(4,3-a)quinazolin-5-(4H)-on og dets salte,
- 1-piperidinomethyl-4-n-propyl(1,2,4)triazolo(4,3-a)quinazolin, 5-(4H)-on og dets salte,
- 1-piperidinomethyl-4-isopropyl(1,2,4)triazolo(4,3-a)quinazolin-5-(4H)-on og dets salte,
- 10 - 1-piperidinomethyl-4-n-butyl(1,2,4)triazolo(4,3-a)quinazolin-5-(4H)-on og dets salte,
- 1-(2,3,4,5,6,7-hexahydroazepino)-methyl-4-n-butyl(1,2,4)triazolo(4,3-a)quinazolin-5-(4H)-on og dets salte og
- 15 - 1-piperidinomethyl-4-allyl(1,2,4)triazolo(4,3-a)quinazolin-5-(4H)-on eller dets salte.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

20 Under de foretrukne betingelser for iværksættelse af fremgangsmåden ifølge opfindelsen går man frem som følger:

a) Omsætningen af forbindelsen med formlen II med det halogenerede derivat af acylhalogenidet med formlen III udføres i et organisk opløsningsmiddel såsom dimethylformamid og eventuelt i nærværelse af et alkalisk middel.

b) Det halogenerede derivat af acylhalogenidet med formlen III er det chlorerede derivat af acylchloridet.

c) Cykliseringen af forbindelsen med formlen II_a udføres ved opvarmning i nærværelse af en syre.

30 d) Omsætningen af forbindelsen med formlen IV med forbindelsen med formlen V udføres i et organisk opløsningsmiddel såsom toluen og eventuelt i nærværelse af et alkalisk middel.

35 Additionssaltene med syrer af forbindelserne med formlen I kan fremstilles, idet man omsætter forbindelserne med formlen I med en syre såsom de ovenfor beskrevne, fortrinsvis i ækvimolekylær mængde.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser har meget interessante farmakologiske egenskaber. De har navnlig bemærkelsesværdige antihistaminiske og bronchospasmolytiske egenskaber.

5 Disse egenskaber er illustreret nedenfor i den eksperimentelle del.

Disse egenskaber retfærdiggør anvendelsen af de hidtil ukendte triazoloquinazoloner med formlen I samt deres farmaceutisk acceptable salte som lægemidler.

10 Blandt de omhandlede lægemidler skal især nævnes sådanne, som udgøres af de hidtil ukendte triazoloquinazoloner med den almene formel I, hvor R betegner hydrogen, chlor, methyl, methoxy eller nitro, Y betegner ligekædet eller forgrenet alkyl med 1-6 carbonatomer, cyclohexyl, 15 allyl, phenyl eller benzyl, B betegner methylen eller ethylen, og X har samme betydning som ovenfor, samt deres farmaceutisk acceptable salte.

Blandt disse lægemidler skal især nævnes sådanne med formlen I, hvor R betegner hydrogen, Y betegner 20 methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, tert.-butyl, n-hexyl, cyclohexyl, allyl, phenyl eller benzyl, B betegner methylen eller ethylen, og X betegner amino, dimethylamino, diethylamino, dipropylamino, diisopropylamino, di- butylamino, diisobutylamino, butylamino, cyclohexylamino, pi- 25 peridinoethylamino, pyrrolidinyl, piperidino, 2,3,4,5,6,7-hexahydroazepino, 3-azabicyclo(3,2,2)nonano, 2,6-dimethylpiperidino, 3,5-dimethylpiperidino, morpholino, piperazin-1-yl, methylpiperazin-1-yl, hydroxyethylpiperazin-1-yl, phenylpiperazin-1-yl, ethoxycarbonylpiperazin-1-yl, samt 30 deres farmaceutisk acceptable salte.

Blandt disse sidste skal især nævnes sådanne med formlen I, hvor R betegner et hydrogenatom, Y betegner methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, tert.-butyl, n-hexyl, cyclohexyl, allyl, phenyl eller benzyl, 35 B betegner methylen, X betegner pyrrolidinyl, piperidino, 2,3,4,5,6,7-hexahydroazepino, 3-azadicyclo(3,2,2)nonano, 2,6-dimethylpiperidino, 3,5-dimethylpiperidino, samt deres farmaceutisk acceptable salte og navnlig følgende derivater:

- 1-piperidinomethyl-4-ethyl(1,2,4)triazolo(4,3-a)quinazolin-5-(4H)-on og dets salte,
- 1-piperidinomethyl-4-n-propyl(1,2,4)triazolo(4,3-a)quinazolin-5-(4H)-on og dets salte,
- 5 - 1-piperidinomethyl-4-isopropyl(1,2,4)triazolo(4,3-a)quinazolin-5-(4H)-on og dets salte,
- 1-piperidinomethyl-4-n-butyl(1,2,4)triazolo(4,3-a)quinazolin-5-(4H)-on og dets salte,
- 10 - 1-(2,3,4,5,6,7-hexahydroazepino)-methyl-4-n-butyl(1,2,4)triazolo(4,3-a)quinazolin-5-(4H)-on og dets salte og
- 1-piperidinomethyl-4-allyl(1,2,4)triazolo(4,3-a)quinazolin-5-(4H)-on og dets salte.

Disse lægemidler finder f.eks. anvendelse i behandlingen af astma, bronchitis og allergiforstyrrelser.

Den normale dosis, som varierer efter den benyttede forbindelse, den behandlede patient og den pågældende lidelse, kan f.eks. være fra 2 mg til 2 g om dagen ad oral vej.

Forbindelserne med formlen I samt deres additions-salte med farmaceutisk acceptable syrer kan således benyttes til fremstilling af farmaceutiske præparater, der indeholder dem som aktiv bestanddel.

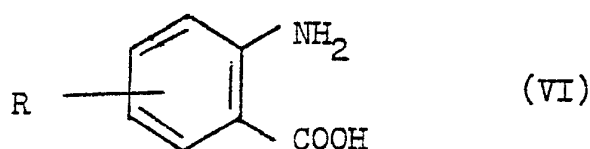
Som lægemidler kan derivaterne med formlen I og deres additionssalte med farmaceutisk acceptable syrer inkorporeres i farmaceutiske præparater, som er beregnet til at indgives ad fordøjelsesvejen eller parenteralt eller ad lokal vej.

Disse farmaceutiske præparater kan f.eks. være faste eller flydende og foreligge i de i den humane medicin gængs benyttede farmaceutiske former såsom f.eks. uoversukrede eller oversukrede tabletter, gelatinekapsler, kapsler, granulater, stikpiller, injektionspræparater og aerosoler. De fremstilles efter sædvanlige metoder.

Den eller de aktive bestanddele kan inkorporeres deri sammen med i disse farmaceutiske præparater normalt benyttede tilsetningsstoffer såsom talkum, gummi arabicum,

lactose, stivelse, magnesiumstearat, kakaosmør, vandige eller ikke-vandige bærestoffer, fedtstoffer af animalsk eller vegetabilsk oprindelse, paraffinderivater, glycoler, diverse fugte-, dispergerings- eller emulgeringsmidler, konserveringsmidler samt drivmidler.

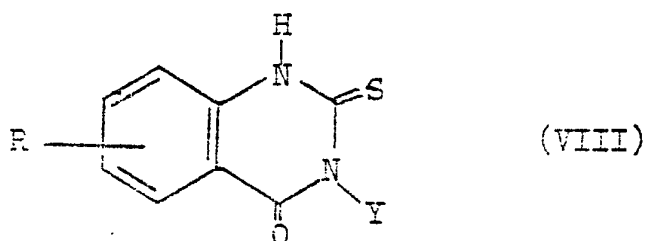
Forbindelserne med formlen II kan, når de er hidtil ukendte, fremstilles ved en fremgangsmåde, hvor man omsætter en anthranilsyre med formlen VI



hvor R har samme betydning som ovenfor eller en alkylester, med et isothiocyantat med formlen VII



hvor Y har samme betydning som ovenfor, til opnåelse af et thioquinazolinon med formlen VIII



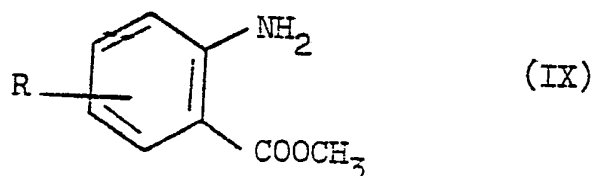
hvor R og Y har samme betydning som ovenfor, hvorpå man omsætter denne forbindelse med et hydrazinhydrat til opnåelse af den ønskede forbindelse med formlen II.

Visse forbindelser med formlen VIII kendes. Det gælder således forbindelserne med formlen VIII, hvor

R betegner et hydrogenatom, Y betegner methyl, ethyl eller benzyl (C.A. 70 11.671 r), eller de forbindelser, hvor R betegner et hydrogenatom, og Y betegner allyl eller phenyl (C.A. 61, 8307 g).

På samme måde er visse af forbindelserne med formlen II kendte. Det gælder således f.eks. forbindelserne med formlen II, hvor R betegner et hydrogenatom, Y betegner methyl (C.A. 85, 5681 n), eller R og R' betegner et hydrogenatom, og Y betegner allyl eller phenyl.

Visse forbindelser med formlen II og navnlig sådanne, hvor Y betegner ligekædet eller forgrenet alkyl og med 1-6 carbonatomer kan, når de er hidtil ukendte, fremstilles ved en fremgangsmåde, hvor man omsætter en ester af anthranilsyre med formlen IX



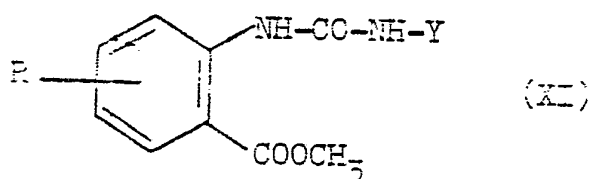
10

hvor R har samme betydning som ovenfor, med et isocyanat med formlen X



hvor Y har samme betydning som ovenfor, til opnåelse af en forbindelse med formlen XI

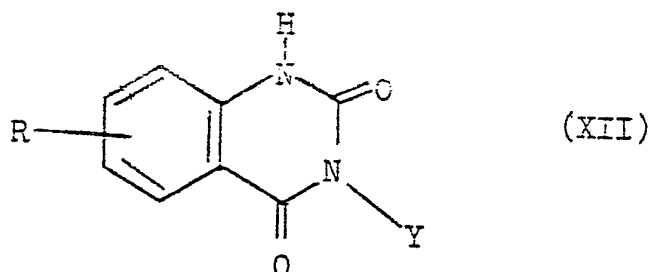
15



20

hvor R og Y har samme betydning som ovenfor, hvorpå man cykliserer denne sidste forbindelse ved opvarmning i surt milieu til opnåelse af en forbindelse med formlen

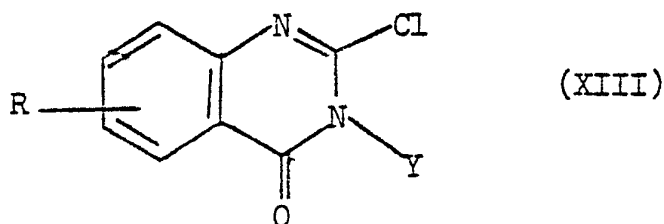
25 XII



30

hvor R og Y har samme betydning som ovenfor, hvorpå man omsætter denne forbindelse med phosphoroxychlorid til opnåelse af en forbindelse med formlen XIII

35



5 hvor R og Y har samme betydning som ovenfor, hvorpå
man endelig omsætter denne sidste forbindelse med hydra-
zinhydrat til opnåelse af den ønskede forbindelse med
10 formelen II.

Visse forbindelser med formelen XI er kendte. Det
gælder f.eks. forbindelserne, hvor R betegner hydro-
gen, og Y betegner n-propyl eller n-butyl (C.A. 56, 14.283 b).

15 På samme måde kendes visse af forbindelserne med
formlen XII. Det gælder således f.eks. forbindelserne, hvor
R betegner hydrogenatom, Y betegner n-propyl eller
n-butyl (C.A. 56, 14.283 b) eller isopropyl (C.A. 70 4141 q).

Nedenstående eksempler på præparation af mellem-
produkterne, som fører til forbindelserne med formelen II
20 ad en af de to ovennævnte veje, samt til fremstilling af
de omhandlede forbindelser, illustrerer opfindelsen.

Præparation 1.

25 A) 2-hydrazino-3-n-propylquinazolin-4-(3H)-on, der
benyttes som udgangsforbindelse med formelen II i eksempel
1-18, fremstilles som angivet nedenfor (metode a).

Trin A: N-(N'-n-propylcarbamoyl)-anthranilsyremethylester.

30 Man tilbagesvaler i 17 timer en blanding af 159 g
methylantranilat, 5 ml triethylamin og 134 g n-propyliso-
cyanat i 700 ml petroleumsether (kp. 60-80°C). Man afkøler
derpå blandingen, filtrerer udfældningen, vasker den med
petroleumsether og tørrer den. Der fås 236 g af den for-
ventede forbindelse. Smp. 101,5-102,5°C.

Trin B: 3-n-propylquinazolin-2,4-(1H,3H)-dion.

35 Man tilbagesvaler i 3 timer en blanding af 332 g
af den i trin A opnåede forbindelse og 700 ml koncentreret
saltsyre i 1 liter ethanol. Derpå afkøler man blandingen,

filtrerer de dannede krystaller, vasker dem med ether og tørrer dem. Der fås 186 g af den forventede forbindelse. Smp. 188-188,5°C.

Trin C: 2-chlor-3-n-propylquinazolin-4-(3H)-on.

5 Man opvarmer til tilbagesvaling i 2 dage en blanding af 181 g af den i trin A fremstillede forbindelse og 1200 ml phosphoroxychlorid. Man sikrer sig ved tyndtlagschromatografi, at udgangsforbindelsen er forsvundet helt. Chromatografien udføres på følgende måde: Man udtager en
10 prøve af reaktionsblandingen, hælder den i vand, holder den dér i 15 minutter ved 0°C og ekstraherer derpå med chloroform. Derpå udfører man chromatografien på denne ekstrakt. Man afdamper derpå overskuddet af phosphoroxychlorid fra reaktionsblandingen ved mindre end 50°C, hælder
15 den resterende blanding i en blanding af vand og is under omrøring og holder ved 0°C i 30 minutter, hvorpå man ekstraherer med chloroform ved ca. 0°C. Man tørrer den organiske fase, inddamper den til tørhed og får den forventede forbindelse, som umiddelbart benyttes til syntesens fortsættelse.
20

Trin D: 2-hydrazino-3-n-propylquinazolin-4-(3H)-on.

Man opløser den i trin C fremstillede forbindelse i 800 ml ethanol indeholdende 400 ml hydrazinhydrat, hvorpå blandingen opvarmes til tilbagesvaling i 2 timer. Man
25 tilsætter 500 ml vand, afkøler blandingen, filtrerer de dannede krystaller, vasker dem med vand, tørrer dem og får 158 g af den forventede forbindelse. Smp. 125-128°C.

I.R.spektrum:

Absorption ved 761, 1448, 1482, 1568, 1583, 1680,
30 3320 cm⁻¹.

B) Idet man benytter en metode i analogi med den ved præparationen af 2-hydrazino-3-n-propylquinazolin-4-(3H)-on, men idet man går ud fra udgangsforbindelsen, som svarer dertil og med formlen IX, får man 2-hydrazino-
35 -3-isopropylquinazolin-4-(3H)-on med et udbytte på 57%.

Smp. 123-124°C.

I.R.spektrum:

Absorption ved 775, 1315, 1370, 1480, 1585, 1680,
2320 cm^{-1} .

5 C) Idet man benytter en metode i analogi med meto-
den ved 2-hydrazino-3-n-propylquinazolin-4-(3H)-on, men
idet man starter med den tilsvarende udgangsforbindelse
med formlen IX, får man 3-n-butyl-2-hydrazinoquinazolin-4-
-(3H)-on med et udbytte på 33%.

10 I.R.spektrum:

Absorption ved 770, 1060, 1140, 1480, 1570, 1990, 1680,
3290 cm^{-1} .

Præparation 2.

15 A) 3-benzyl-2-hydrazinoquinazolin-4-(3H)-on, der
benyttes som udgangsforbindelse med formlen II i eksempel
32, fremstilles som angivet nedenfor (metode b).

Trin A: 3-benzyl-2-thioquinazolin-2,4-(1H,3H)-dion.

20 Man suspenderer 22,5 g anthranilsyre i 300 ml etha-
nol og tilsætter 25 g benzylisothiocyanat. Man opvarmer
blandingen til tilbagesvaling i 4 timer og afkøler derpå,
filtrerer krystallerne, vasker dem med ether og tørrer dem
og får 13,7 g af den forventede forbindelse. Smp. 253-254°C.

Trin B: 3-benzyl-2-hydrazinoquinazolin-4-(3H)-on.

25 Man suspenderer 13,3 g af den i trin A fremstillede
forbindelse i 160 ml ethanol og tilsætter derpå 10 ml hy-
drazinhydrat. Man opvarmer blandingen til tilbagesvaling
i 3 timer, filtrerer de dannede krystaller fra, vasker dem
med ethanol og med ether og tørrer dem. Der fås 8,4 g for-
30 bindelse. Der fås et andet udbytte ved fornyet opvarmning
af moderludene og afdampning af ethanolopløsningen. De så-
ledes dannede krystaller frafiltreres og tørres. Der fås
1,25 g forbindelse eller ialt 9,65 g. Smp. 156-158°C.

35 B) Idet man benytter en metode i analogi med meto-
den ved præparationen af 3-benzyl-2-hydrazinoquinazolin-4-
-(3H)-on, men startende med den tilsvarende udgangsforbin-
delse med formlen VI, fremstiller man 3-ethyl-2-hydrazino-
quinazolin-4-(3H)-on.

Eksempel 1.

Monohydrat af hydrochloridet af 1-piperidinomethyl-4-n-propyl(1,2,4)triazolo(4,3-a)quinazolin-5-(4H)-on.

5 Trin A: 1-chlormethyl-4-n-propyl(1,2,4)triazolo(4,3-a)quinazolin-5-(4H)-on.

Man suspenderer 156 g 2-hydrazino-3-n-propylquinazolin-4-(3H)-on i 500 ml dimethylformamid, og derpå tilsætter man langsomt under afkøling på isbad 90 g chloracetylchlorid. Man opvarmer derpå blandingen på vanddamp i 3 timer. Man hælder reaktionsblandingen i en blanding af vand, ethylacetat og methylenchlorid (1:1:0,5). Man dekanterer den organiske fase, ekstraherer atter den vandige fase med ethylacetat, forener de organiske faser, vasker dem med vand, tørrer dem og afdamper opløsningsmidlet. 10
Man udriver resten med ether, vasker den med ether og tørrer den. Der fås 146 g af den forventede forbindelse. Smp. 141-145°C. 15

Trin B: Monohydrat af chloridet af 1-piperidinomethyl-4-n-propyl(1,2,4)triazolo(4,3-a)quinazolin-5-(4H)-on. 20

Man suspenderer 111 g af den i trin A fremstillede forbindelse i 500 ml toluen og tilsætter derpå 73,6 g piperidin. Man opvarmer blandingen til tilbagesvaling i 2 timer, hælder i en blanding af vand og ethylacetat (1:1), 25
dekanterer, ekstraherer atter den vandige fase med ethylacetat, forener de organiske faser, vasker dem med vand, tørrer dem og afdamper opløsningsmidlet. Man får et krystallinsk produkt, som man udriver med ether og tørrer. Der fås 108,6 g af den forventede forbindelse. Smp. 160-166°C. 30

Omdannelse af det ovenfor opnåede stof til hydrat af hydrochloridet.

Man opløser 11 g af den ovenfor opnåede forbindelse i 500 ml ethanol og tilsætter derpå en blanding af hydrogenschlorid i ether og derpå ether. Man filtrerer de dannede krystaller fra og tørrer dem. Der fås 84,4 g af den forventede forbindelse. Der fås et andet udbytte på 20 g 35

af den forventede forbindelse ud fra moderludene, og derpå omkrystalliseres alle dannede krystaller (104,4 g) af ethanol ved tilsætning af ether. Man frafiltrerer krystallerne, vasker dem med ether og tørrer dem ved 70°C. Derpå lader man forbindelsen hydratiseres i luften. Der fås en-

5 delig 100,6 g af den forventede forbindelse. Smp. 210-216°C.

Eksempel 2-42.

Trin A:

10 Idet man benytter en metode, som er analog med den, som er beskrevet i trin A i eksempel 1, og idet man går ud fra den tilsvarende udgangsforbindelse med formlen II, fremstiller man de følgende forbindelser med formlen IV, hvor Hal betegner et chloratom, som angives i tabellen ne-

15 denfor. I tabel I og II nedenfor angiver "metode a", at den tilsvarende forbindelse med formlen II er fremstillet ud fra en forbindelse med formlen IX som beskrevet i præparation 1, og "metode b" angiver, at den tilsvarende forbindelse med formlen II er fremstillet ud fra en forbindelse med

20 formlen VI som beskrevet i præparation 2. 4-allyl-1-(2-chlorethyl)(1,2,4)triazolo(4,3,-a)quinazolin-5-(4H)-on fremstillet i trin A i eksempel 35 er ligeledes fremstillet som angivet nedenfor, idet denne præparation i tabel 1 er angivet som "metode d".

25 Trin A: 3-allyl-2-(2-(3-chlorpropionyl)-hydrazino)-quinazolin-4-(3H)-on.

Til en blanding af 4,50 g 3-allyl-2-hydrazinoquinazolin-4-(3H)-on og 5,75 g vandfrit kaliumcarbonat i 400 ml chloroform sætter man ved stuetemperatur 2,91 g

30 3-chlorpropionylchlorid. Der fremkommer umiddelbart en udfældning, og efter 1 times forløb tilsætter man 50 ml vand under omrøring til opløsning af kaliumcarbonatet. Man filtrerer, vasker de dannede krystaller med vand og med ether, omkrystalliserer dem af ethanol, tørrer dem

35 ved 80°C og får 5,79 g af den forventede forbindelse. Smp. 151-153°C.

Trin B: 4-allyl-1-(2-chlorethyl)(1,2,4)triazolo(4,3-a)
quinazolin-5-(4H)-on.

Man tilbagesvaler i 17 timer en blanding af 5,3 g
af den i trin A fremstillede forbindelse og 10 mg hydrat
5 af p-toluensulfonsyre i 300 ml ethanol. Derpå afdamper
man opløsningsmidlet, opløser olieresten i methylenchlorid,
vasker med vand, tørrer og inddamper til tørhed. Man renser
det opnåede stof ved chromatografi på silicagel under elue-
ring med methylenchlorid tilsat 1% methanol. Man omkrystal-
10 liserer den opnåede forbindelse af ethanol. Der fås 2,625 g
af den forventede forbindelse. Smp. 142,5-144°C.

15

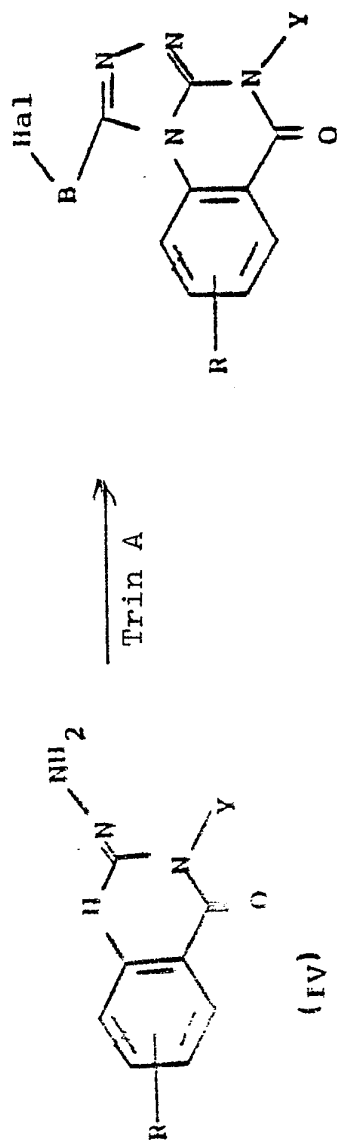
20

25

30

35

Tabel I.



Eks- empel	R	B	Y	metode	udbytte %	opløsnings- middel til omkrystall- isation	I.R. spektrum -l cm
1-18	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	a	74	EtOAc	756, 1497, 1569, 1618, 1686
19-20	H	CH ₂	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	a	65	EtOAc	765, 1275, 1460, 1500, 1570, 1610, 1623, 1695
21-22	H	CH ₂	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	b	67	EtOAc	760, 1300, 1500, 1570, 1605, 1620, 1695
23-28, 36, 37	H	CH ₂	-CH ₃	b	52	EtOAc/CHCl ₃	760, 1500, 1567, 1603, 1621, 1682
29-30	H	CH ₂	-C ₂ H ₅	b	78	EtOAc	
31	H	CH ₂		b	43	EtOAc/Et ₂ O	751, 1298, 1490, 1552, 1691
32	H	CH ₂	-CH ₂ -	b	79	EtOAc/Et ₂ O	
33-34	H	CH ₂	allyl	b	78	EtOAc/Et ₂ O	765, 1490, 1565, 1600, 1615, 1685
35	H	(CH ₂) ₂	allyl	b+d	53	EtOH	755, 1498, 1574, 1615, 1675

Tabel I (fortsat)

Eks- empel	R	B	Y	metode	udbytte %	opløsnings- middel til omkrystal- lisation	I.R. spektrum cm ⁻¹
38	8-Cl	CH ₂	-(CH ₂) ₃ CH ₃	b	70	EtOAc	848,1292,1494,1557,1591, 1612,1690
39	7-Cl	CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃	a	69	EtOAc/Et ₂ O	815,1487,1563,1605,1694
40	8-Cl	CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	a	75	EtOAc/Et ₂ O	850,1495,1592,1613,1690
41	7-Cl	CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	a	71	EtOAc	810,1254,1490,1559,1593 1605,1685
42	7-Me	CH ₂	-(CH ₂) ₃ CH ₃	b	65	EtOAc	809,1503, 1566,1686

Trin B:

Idet man benytter en metode i analogi med den, som benyttes i trin B i eksempel 1, og idet man i starten benytter tilsvarende forbindelser med formlen IV, får man de forbindelser med formlen I, som figurerer i eksempel 1-35 og 38-42 som angivet i tabel II nedenfor.

Forbindelsen ifølge eksempel 37 fremstilles som angivet nedenfor.

Man opvarmer til tilbagesvaling i 16 timer en blanding af 1,5 g 1-chlormethyl-4-methyl(1,2,4)triazolo(4,3-a)quinazolin-5-(4H)-on og 0,7 g imidazolidinthion i 30 ml acetone. Den dannede krystallinske forbindelse filtreres, vaskes med acetone og tørres. Der fås 1,95 g forbindelse (smp. 245-250°C (sønderdeling)), som man omkrystalliserer af en blanding af methanol og ether.

Forbindelsen i eksempel 36 fremstilles i analogi med eksempel 37.

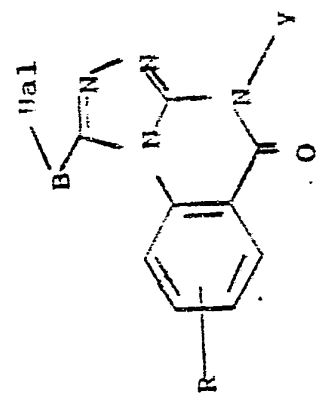
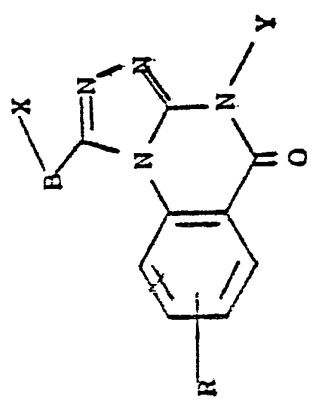
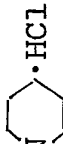
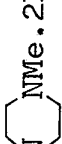
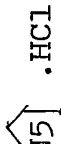
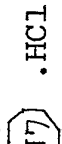
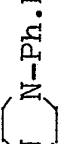
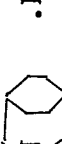
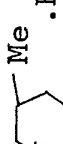
Mikroanalyser for forbindelserne med formlen I fremstillet i eksempel 1-42 er angivet i tabel III nedenfor.

25

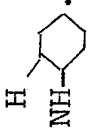
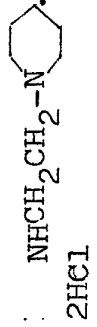
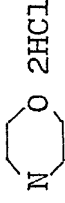
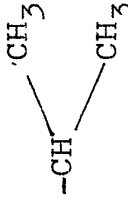
30

35

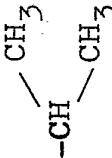
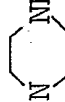
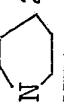
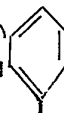
Tabel II.

Eks- empel	R	B	Y	X	udbytte %	opløsnings- middel til omkrystal- lisation	I. R. spektrum cm ⁻¹
 (I) Trin B →  (II) (Hal=Cl)							
1	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	 ·HCl	67	MeOH/Et ₂ O	761, 1503, 1587, 1623, 1696 2400-2700, 3300-3600
2	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	NEt ₂ ·HCl	61	EtOH/Et ₂ O	759, 1420, 1578, 1618, 1690, 2200-2600, 3300-3600
3	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	 NMe ₂ ·2HCl	46	EtOH/Et ₂ O	757, 1499, 1571, 1692, 2300, 2700, 3200-3600
4	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	 N5·HCl	64	EtOH/Et ₂ O	758, 1497, 1576, 1685, 2300-2700, 3100-3600
5	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	 N7·HCl	67	EtOH/Et ₂ O	758, 1498, 1572, 1700, 2400-2700, 3200-3650
6	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	 N-Ph·HCl	51	EtOH/Et ₂ O	755, 1496, 1566, 1679, 2300-2600, 3300-3600
7	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	 ·HCl	42	EtOH/Et ₂ O	756, 1496, 1572, 1699, 2500-2800
8	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	 Me Me·HCl	50	EtOH/Et ₂ O	757, 1070, 1512, 1620, 1663, 1723, 2000-2700, 3300-3600

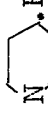
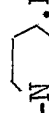
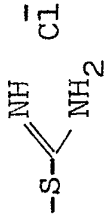
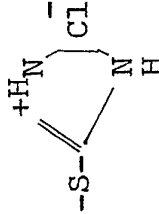
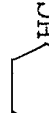
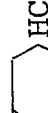
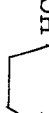
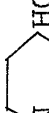
Tabel II (fortsat)

Eks- empel	R	B	Y	X	udbytte %	opløsnings- middel til omkrystalli- sation	I.R. spektrum cm ⁻¹
9	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	 · HCl	20	EtOH/Et ₂ O	751, 1462, 1511, 1576, 1680, 2000-2500
10	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	NH $\overline{n}$ Pr · HCl	74	EtOH/Et ₂ O	765, 1280, 1515, 1580, 1620, 1670, 1730, 2360, 2360-2840 3380-3560
11	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	 · HCl	79	EtOH/Et ₂ O	760, 1505, 1585, 1625, 1665, 1705, 1730, 2400-2900, 3300-3600
12	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	NH $\overline{n}$ Bu · HCl	75	EtOH/Et ₂ O	760, 1505, 1580, 1605, 1625, 1702, 2500-2850, 3320-3600
13	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	N($\overline{i}$ soPr) ₂ · HCl	45	EtOH/Et ₂ O	751, 1505, 1583, 1600, 1615, 1690, 2400-2700, 3200-3650
14	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	N($\overline{n}$ Bu) ₂ · HCl	61	EtOH/Et ₂ O	760, 1505, 1575, 1605, 1625, 1690, 2300-2500, 3300-3500
15	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	N($\overline{i}$ soBu) ₂ · HCl		EtOH/Et ₂ O	756, 1266, 1503, 1574, 1600, 1615, 1690, 2360-2800, 3300-3600
16	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	 · 2HCl	79	EtOH/Et ₂ O	765, 1290, 1590, 1625, 1670, 1695, 1725, 2500-2800, 3300-3550
17	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	NMe ₂ · HCl	76	EtOH/Et ₂ O	765, 1370, 1480, 1515, 1575, 1615, 1665, 1725
18	H	CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	 · 2HCl	73	EtOH/Et ₂ O	760, 1075, 1515, 1610, 1645, 1700, 2000-2500, 3300-3550
19	H	CH ₂	 · HCl		65	EtOH/Et ₂ O	760, 1285, 1460, 1500, 1570, 1620, 1650, 1705, 2100-2700, 3300-3550

Tabel II (fortsat)

Eks- empel	R	B	Y	X	udbytte %	opløsnings- middel til omkrystal- lisation	I.R. spektrum cm ⁻¹
20	H	CH ₂		 · HCl	71	EtOH/Et ₂ O	765, 1295, 1420, 1495, 1575, 1605, 1620, 1700, 2500-2700, 3300-3550
21	H	CH ₂	-(CH ₂) ₃ CH ₃		72	EtOH/Et ₂ O	761, 1281, 1612, 1712, 2200- 2750, 3250-3600
22	H	CH ₂	-(CH ₂) ₃ CH ₃	 · HCl	60	EtOH/Et ₂ O	765, 1080, 1285, 1580, 1620, 1655, 1720, 2200-2700, 3200-3550
23	H	CH ₂	-CH ₃	 HCl	64	EtOH/Et ₂ O	760, 1507, 1573, 1608, 1622, 1692, 2350-2700, 3200-3600
24	H	CH ₂	-CH ₃	 · HCl	73	EtOH/Et ₂ O	759, 1505, 1572, 1621, 1701, 2350-2700, 3200-3600
25	H	CH ₂	-CH ₃	 NCO ₂ Et · 2HCl	70	EtOH/Et ₂ O	760, 1238, 1434, 1486, 1575, 1618, 1690, 2100-2500, 3200-3550
26	H	CH ₂	-CH ₃	NEt ₂ · HCl	63	EtOH/Et ₂ O	759, 1503, 1574, 1620, 1683, 2400-2750, 3300-3600
27	H	CH ₂	-CH ₃	 · HCl	68	EtOH/Et ₂ O	760, 1506, 1618, 1676, 2350- 2750, 3200-3600
28	H	CH ₂	-CH ₃	 NCH ₂ CH ₂ OH · HCl	70	EtOH/Et ₂ O	754, 1294, 1618, 1873, 1718, 2200-2700, 3200-3600
29	H	CH ₂	-C ₂ H ₅	 2HCl	75	EtOH/Et ₂ O	
30	H	CH ₂	-C ₂ H ₃	NEt ₂ 2HCl	67	EtOH/Et ₂ O	
31	H	CH ₂	 · HCl	86	EtOH/Et ₂ O		760, 1500, 1556, 1698, 2400- 2700, 3200-3600

Tabel II (fortsat)

Eks- empel	R	B	Y	X	udbytte %	opløsnings- middel til omkrystal- lation	I.R. spektrum cm ⁻¹
32	H	CH ₂	-CH ₂ - 	 ·HCl	75	EtOH/Et ₂ O	760, 1500, 1556, 1696, 2350-2700, 3300-3500
33	H	CH ₂	allyl	 ·HCl	53	EtOH/Et ₂ O	757, 1271, 1490, 1574, 1600, 1615, 1690, 2360-2700, 2950, 3300-3620
34	H	CH ₂	allyl	 ·HCl	79	EtOH/Et ₂ O	755, 1495, 1570, 1595, 1615, 1690, 2500-2750, 3300-3600
35	H	(CH ₂) ₂	allyl	 ·HCl	32	EtOH/Et ₂ O	755, 1493, 1593, 1598, 1615, 1704, 2500-2750, 3200-3700
36	H	CH ₂	-CH ₃		72	Et ₂ CO	760, 1502, 1580, 1625, 1690, 2600-3550
37	H	CH ₂	-CH ₃		92	EtOH/Et ₂ O	760, 1500, 1576, 1596, 1621, 1697, 2600-3500
38	8-Cl	CH ₂	-(CH ₂) ₃ CH ₃	 ·HCl	77	EtOH	1478, 1592, 1610, 1687, 2360- 2660br, 3340-3600br
39	7-Cl	CH ₂	-(CH ₂) ₃ CH ₃	 ·HCl	83	EtOH/Et ₂ O	816, 1240, 1486, 1560, 1608, 1695, 2700-2240br, 3660-3330br
40	8-Cl	CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	 ·HCl	77	EtOH	1475, 1590, 1610, 1683, 2360- 2660br, 3300-3600br
41	7-Cl	CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	 ·HCl	58	EtOH/Et ₂ O	815, 1484, 1570, 1598, 1610, 1690 2200-2500br, 3300-3600br
42	7-Me	CH ₂	-(CH ₂) ₃ CH ₃	 ·HCl	61	EtOH/Et ₂ O	1418, 1603, 1654, 1711, 2200-2750br, 3300-3500br

DK 160308 B

Tabel III.

Eks- empel	smp. °C	formel	mol- vægt (incl. H ₂ O)	mol H ₂ O	Analyse							
					beregnet			fundet				
					C%	H%	N%	Cl%	C%	H%	N%	Cl%
1	211-14	C ₁₈ H ₂₄ N ₅ OCl	379,9	1,0	56,91	6,90	18,43	9,93	56,90	6,90	18,62	9,63
2	178-82	C ₁₇ H ₂₄ N ₅ OCl	358,9	0,5	56,90	7,02	19,51	9,88	56,97	6,99	19,66	10,25
3	225-30	C ₁₈ H ₂₆ N ₆ OCl ₂	462,9	2,75	46,71	6,86	18,16	15,32	46,76	6,84	18,33	15,43
4	228-32	C ₁₇ H ₂₂ N ₅ OCl	365,9	1,0	55,81	6,61	19,14	9,69	55,29	6,66	18,97	9,64
5	196-200	C ₁₉ H ₂₆ N ₅ OCl	393,9	1,0	57,93	7,16	17,78	9,00	57,92	7,17	17,89	8,98
6	225-32	C ₂₃ H ₂₇ N ₆ OCl	452,5	0,75	61,06	6,35	18,57	7,83	61,03	6,54	18,26	7,54
7	212-6	C ₂₁ H ₂₈ N ₅ OCl	401,9	-	62,75	7,02	17,42	8,82	62,71	7,01	17,38	8,92
8	215-20	C ₂₀ H ₂₈ N ₅ OCl										
9	228-30	C ₂₀ H ₂₈ N ₅ OCl										
10	225-228	C ₁₆ H ₂₂ N ₅ OCl	335,8	-	57,22	6,60	20,85	10,56	57,20	6,62	20,85	10,56
11	210-215	C ₁₉ H ₂₆ N ₅ OCl	403,4	0,75	59,54	7,37	17,36	8,79	59,52	7,39	17,24	8,92
12	216-215	C ₁₇ H ₂₄ N ₅ OCl	367,9	1,0	55,50	7,12	19,04	9,64	55,21	7,09	18,88	9,55
13	158-163	C ₁₉ H ₂₈ N ₅ OCl	377,9	-	60,39	7,47	18,53	9,38	60,54	7,50	18,62	9,46
14	150-154	C ₂₁ H ₃₂ N ₅ OCl										
15	112-17	C ₂₁ H ₃₂ N ₅ OCl	406,0	-	62,13	7,95	17,25	8,73	61,89	7,90	17,41	8,77
16	141-44	C ₂₀ H ₃₀ N ₆ OCl ₂	477,4	2,0	50,31	7,18	17,60		50,03	7,24	17,55	
17	203-06	C ₁₅ H ₂₀ N ₅ OCl	344,3	1,25	52,32	6,59	20,34	10,30	52,34	6,53	20,28	10,37
18	199-202	C ₁₇ H ₂₃ N ₅ O ₂ Cl ₂	400,3	-	51,01	5,79	17,49	17,71	51,03	5,84	17,42	17,36

10,56

8,92

9,55

9,46

8,77

10,37

17,36

Tabel III (fortsat)

Eks- empel	smp. °C	formel	mol- vægt (incl. H ₂ O)	mol H ₂ O	Analyse							
					beregnet			fundet				
					C%	H%	N%	C%	H%	N%	C%	H%
19	151-154	C ₁₈ H ₂₄ H ₅ OCl	379,9	1,0	56,91	6,90	18,43	9,33	57,17	6,85	18,58	9,40
20	144-145,5	C ₁₉ H ₂₆ N ₅ OCl	389,4	0,75	58,60	7,12	17,98	9,10	58,51	7,21	17,41	9,39
21	156-156,5	C ₁₉ H ₂₆ N ₅ OCl	339,4	-	67,23	7,42	20,63		67,29	7,41	20,67	
22	122-126	C ₂₀ H ₂₉ N ₅ OCl ₂	439,9	0,75	54,61	6,99	15,92	16,12	54,68	6,89	15,94	15,72
23	236-40	C ₁₆ H ₂₀ N ₅ OCl	338,3	0,25	56,80	6,11	20,70	10,48	56,85	6,07	20,59	10,65
24	225-28	C ₁₅ H ₁₈ N ₅ O ₂ Cl	335,8	-	53,65	5,40	20,86	10,56	53,54	5,40	20,67	10,44
25	175-80	C ₁₈ H ₂₄ N ₆ O ₃ Cl ₂	461,4	1,0	46,85	5,64	18,22	15,40	46,66	5,61	18,16	15,38
26	210-12	C ₁₅ H ₂₀ N ₅ OCl	321,8	-	55,99	6,22	21,77	11,04	55,76	6,28	21,54	10,94
27	290-92	C ₁₆ H ₂₂ N ₆ OCl	366,9	1,0	52,38	6,32	22,91	9,66	52,20	6,02	22,75	9,87
28	301-03	C ₁₇ H ₂₄ N ₆ O ₂ Cl ₂	396,9	1,0	51,45	6,35	21,18	8,93	51,25	6,29	21,21	9,07
29	180-85	C ₁₇ H ₂₃ N ₅ OCl ₂	402,3	1,0	50,76	6,26	17,41	17,63	50,97	6,12	17,35	17,53
30	158-60	C ₁₆ H ₂₃ N ₅ OCl ₂	381,3	0,5	50,40	6,08	18,60	18,37	50,03	6,18	18,27	18,03
31	233-38	C ₂₃ H ₂₈ N ₅ OCl	441,0	C ₂ H ₅ OH 1,0	62,51	6,39	15,85	8,02	62,41	6,33	15,85	8,20
32	223-36	C ₂₄ H ₃₀ N ₅ OCl	456,0	C ₂ H ₅ OH 1,0	63,22	6,63	15,36	7,77	63,00	6,47	15,47	7,86
33	208-209	C ₁₈ H ₂₂ N ₅ OCl	377,9	1,0	57,22	6,40	18,53	9,38	57,08	6,28	18,79	9,51
34	172-74	C ₁₉ H ₂₄ N ₅ OCl	391,9	1,0	58,23	6,69	17,87	9,05	58,35	6,73	18,04	9,32
35	228-34	C ₁₉ H ₂₄ N ₅ OCl	391,9	1,0	58,23	6,69	17,87	9,05	58,54	6,65	17,77	9,14
36	227-30	C ₁₂ H ₁₃ N ₆ SOCl	324,8	1,0	42,04	4,38	24,53	10,36	42,43	4,29	24,61	10,44
37	245-50	C ₁₄ H ₁₅ N ₆ OSCl	377,9	1,5	44,50	4,80	22,24	9,38	44,71	4,51	22,23	9,38

Tabel III (fortsat)

Eks- empel	smp. °C	formel	mol- vægt (incl. H ₂ O)	mol H ₂ O	Analyse							
					beregnet			fundet				
					C%	H%	N%	Cl%	C%	H%	N%	Cl%
38	188-95	C ₁₉ H ₂₅ N ₅ OCl ₂	410,4		55,61	6,14	17,07	17,28	55,74	6,10	17,27	17,21
39	193-200	C ₁₉ H ₂₅ N ₅ OCl ₂	410,4		55,61	6,14	17,07	17,28	55,58	6,10	17,23	17,49
40	281-87	C ₁₈ H ₂₃ N ₅ OCl ₂	414,1	1,0	52,18	6,09	16,90	17,11	52,26	6,04	17,12	17,19
41	200-01	C ₁₈ H ₂₅ N ₅ OCl ₂	396,3		54,55	5,85	17,67	17,89	54,60	5,84	17,79	17,90
42	227-29	C ₂₀ H ₂₉ N ₅ OCl ₂	444,4	1,0	54,05	7,03	15,75	15,96	54,05	6,89	15,83	15,90

Eksempel 43.

Monohydrat af hydrochloridet af 1-piperidinomethyl-4-n-
-propyl(1,2,4)triazolo(4,3-a)quinazolin-5-(4H)-on.

Man suspenderer 5 g 4-allyl-1-piperidinomethyl
 5 (1,2,4)triazolo(4,3-a)quinazolin-5-(4H)-on (fremstillet i
 eksempel 33) i 300 ml af en blanding af chloroform og
 ethanol (1:1) og tilsætter 500 mg palladium på kul (5%).
 Man holder den fremkomne blanding i 1 time 30 minutter
 under hydrogenatmosfære indtil optagelse af den teoreti-
 10 ske mængde hydrogen. Man filtrerer blandingen, afdamper
 opløsningsmidlet og får 4,3 g af det forventede råprodukt.
 Man omdanner denne forbindelse til monohydrat af hydrochlo-
 ridet som beskrevet i eksempel 1. Den således opnåede for-
 bindelse har samme smp. som den i eksempel 1 fremstillede
 15 forbindelse.

Eksempler på farmaceutiske præparater.Eksempel 44.

Man fremstiller tabletter efter recepten:

- | | | |
|----|--|--------|
| 20 | - forbindelse ifølge eksempel 1 | 15 mg |
| | - tilsætningsstof til dannelselse af 1 tablet på | 100 mg |
| | (enkeltheder vedrørende tilsætningsstof: | |
| | lactose, talkum, stivelse, magnesiumstearat) | |

25

Eksempel 45.

Man fremstiller en aerosol, som pr. dosis giver:

- | | | |
|----|---------------------------------|---------|
| | - forbindelse ifølge eksempel 1 | 2 mg |
| | - emulgeringsmiddel | 0,15 mg |
| 30 | - drivmiddel | 50 mg |

Eksempel 46.

Man fremstiller en sirup efter følgende recept:

- | | | |
|----|---------------------------------|-----------|
| | - forbindelse ifølge eksempel 1 | 0,3 mg |
| 35 | - aromagivende tilsætningsstof | ad 100 ml |

Farmakologisk undersøgelse.A) Virkning på bronchospasma fremkaldt med histamin på marsvin. (Prøve A).

Man arbejder efter metoden ifølge Konzett og
5 Rossler, Arch. Exp. Path. Pharmacol. 1195, 71 (1940).
Man benytter hanmarsvin af stammen Dunkin Hartley med en
vægt på 350-650 g og bedøvet ad intraperitoneal vej med
urethan (7 mg/kg af en 25%'s opløsning i destilleret vand).

Man arbejder som beskrevet af Konzett og Rossler
10 ved hjælp af en pumpe, som indsprøjter luftdoser på 8 ml
med en hastighed på 52 indsprøjtninger pr. minut til opret-
holdelse af et overtryk i lungerne på ca. 10 cm vandsøjle.

Man måler blodtrykket i den højre carotisarterie.

Det stof, som skal undersøges, indgives gennem den
15 venstre halsvene, idet skylningen af apparatet sikres ved
hjælp af 0,1 ml 0,9% natriumchloridopløsning i destilleret
vand. Det stof, som skal undersøges, indgives umiddelbart
før histaminet, der benyttes som agonist.

Man registrerer åndedrætsvariationerne.

20 Resultaterne i nedenstående tabel udtrykker den ef-
fektive dosis, som kræves af hvert produkt til reduktion
med 50% af den konstriktion, som fremkaldes af histaminet.

B) Måling af åndedrætsmodstanden (prøve B).

Man benytter hanmarsvin af stammen Dunkin Hartley
25 på 400-650 g, som er bedøvet med en kombination af Hypnorm
(1 mg/kg intramuskulært) og Valium (5 mg/kg intraperitonealt),
og hvis luftrør er intuberet.

Det stof, som skal undersøges, indgives gennem den
højre halsvene, og blodtrykket måles i den venstre carotis-
30 arterie.

Dyrene ventileres med 6-8 ml luft pr. indsprøjtning,
og der opnås en trykdifferens på 10-12 cm vandsøjle. Der
foretages 40-50 luftindsprøjtninger pr. minut.

Dyrene behandles i begyndelsen ad intravenøs vej
35 med en dosis på 4 mg/kg til opnåelse af en paralysi af
åndedrætsmusklerne.

Den indsprøjtede luft er beriget med oxygen.

Åndedrætsmodstanden måles ved metoden ifølge Clay

og Hughes, J. *Physiol.* 308, 427-437 (1980).

Indgiften af det stof, som skal undersøges, og analysen af resultaterne udføres som beskrevet i prøve A.

Resultaterne i nedenstående tabel viser den effektive dosis af hvert stof, som er nødvendig for at reducere den modstand, som fremkaldes af histaminet, med 50%.

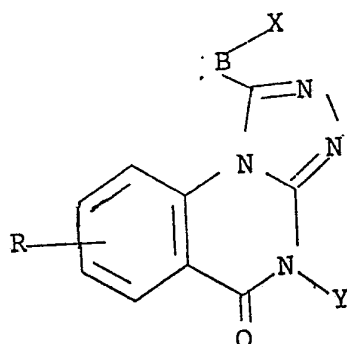
<u>Forbindelse ifølge eksempel</u>		<u>Prøve A DE₅₀ (mg /kg)</u>	<u>Prøve B DE₅₀ (mg/kg)</u>
10	1	0,12	
	2		0,50
	3	5,28	
	4	2,0	
	5	0,096	0,3
15	6	5,0	
	7	0,33	
	8	1,0	
	10	1,97	
	11	1,8	
20	12	1,3	
	14	2,9	
	19	0,185	
	20	0,8	
	21	0,11	0,15
25	22	0,84	
	23	over 1	1,0
	24	2,76	1,8
	25	5,0	3,5
	26	3,75	1,0
30	27		0,8
	29	0,35	0,5
	30		1,0
	31	0,58	
	33	0,31	

PATENTKRAV

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1,2,4-triazolo(4,3-a)quinazolin-5-(4H)-oner med den almene formel I

5

10



(I)

15

20

hvor R betegner et hydrogen- eller halogenatom eller en alkylgruppe med 1-3 carbonatomer, Y betegner en alkylgruppe med 1-6 carbonatomer med lige eller forgrenet kæde, en alkenylgruppe med 2-4 carbonatomer, en phenylgruppe eller en benzylgruppe, B betegner gruppen $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ eller en $-(\text{CH}_2)_n-$ alkylen,

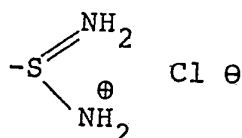
hvor n er et helt tal 1,2 eller 3, og X er gruppen $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array}$,

25

30

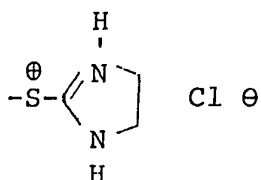
35

hvor R_1 og R_2 , som kan være ens eller forskellige, betegner en alkylgruppe med 1-6 carbonatomer med lige eller forgrenet kæde, en cycloalkylgruppe med 3-6 carbonatomer eller en piperidinoalkylgruppe, eller R_1 og R_2 danner sammen med det nitrogenatom, hvortil de er bundet, en pyrrolidinyl-, piperidino-, 2,3,4,5,6,7-hexahydroazepino-, 3-aza-bicyclo(3,2,2)nonano-, 2,6-dimethyl-piperidino-, 3,5,-dimethylpiperidino-, morpholino- eller thiomorpholino eller en piperazin-1-ylgruppe, som kan være substitueret med en alkylgruppe med 1-3 carbonatomer, en phenylgruppe, en benzylgruppe eller en alkoxy-carbonylgruppe med 2-5 carbonatomer i alkoxydelen, eller X betegner gruppen

Cl[⊖]

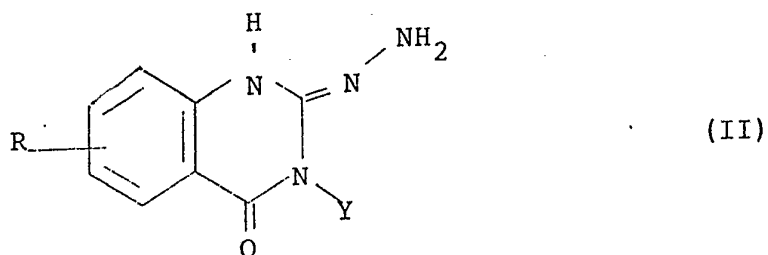
eller gruppen

5



10 eller deres syreadditionssalte, k e n d e t e g n e t ved, at
en forbindelse med formelen (II)

15

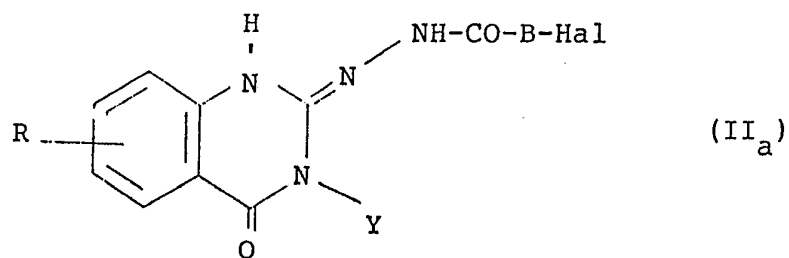


20 hvor R og Y har samme betydning som ovenfor, omsættes med en
halogeneret forbindelse af et acylhalogenid med formelen (III)



25 hvor B har samme betydning som ovenfor, og Hal og Hal₁ beteg-
ner et chlor- eller bromatom, til opnåelse af en forbindelse
med formelen (II_a)

30

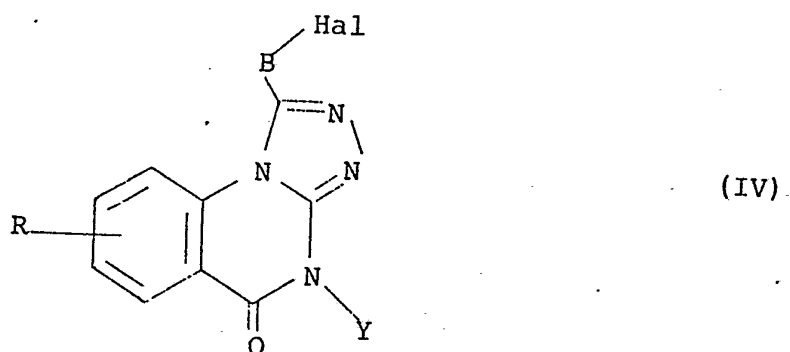


35

hvor R, Y, B og Hal har samme betydning som ovenfor, hvorefter forbindelsen (II_a) cykliseres uden isolering eller først isoleres og derpå cykliseres til opnåelse af en forbindelse med formlen (IV)

5

10



hvor R, Y, B og Hal har samme betydning som ovenfor, hvorefter forbindelsen (IV) omsættes med en forbindelse med formlen (V)

H-X (V)

hvor X har samme betydning som ovenfor, og at man om ønsket omdanner den således dannede forbindelse (I) til et syre-additionssalt.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet gennem det ved,

a) at omsætningen af forbindelsen med formlen II med det halogenerede derivat af acylhalogenidet med formlen III udføres i et organisk opløsningsmiddel såsom dimethylformamid og eventuelt i nærværelse af et alkalisk middel,

b) at det halogenerede derivat af acylhalogenidet med formlen III er det chlorerede derivat af acylchlorid,

c) at cykliseringen af forbindelsen med formlen II_a udføres ved opvarmning i nærværelse af en syre, og

d) at omsætningen af forbindelsen med formlen IV med forbindelsen med formlen V udføres i et organisk opløsningsmiddel såsom toluen og eventuelt i nærværelse af et alkalisk middel.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af forbindelser med formlen I, hvor Y betegner en alkylgruppe med 2-4 carbonatomer, k e n d e t e g n e t ved, at man reducerer de tilsvarende forbindelser med formlen I, hvor Y betegner en alkenylgruppe med 2-4 carbonatomer.
- 5 I, hvor Y betegner en alkenylgruppe med 2-4 carbonatomer.
4. Fremgangsmåde ifølge krav 1-2, k e n d e t e g n e t ved, at man som udgangsmateriale benytter en forbindelse med formlen II, hvor R betegner et hydrogenatom, et chloratom, en methylgruppe, en methoxygruppe eller en
- 10 nitrogruppe, Y betegner en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1-6 carbonatomer, en cyclohexylgruppe, en allylgruppe, en phenyl- eller benzylgruppe, og en forbindelse med formlen III, hvor B betegner en methylen- eller ethylengruppe.
- 15 5. Fremgangsmåde ifølge krav 1-2, k e n d e t e g n e t ved, at man som udgangsmateriale benytter en forbindelse med formlen II, hvor R betegner et hydrogenatom, Y betegner methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, tert.-butyl, n-hexyl, cyclohexyl, allyl, phenyl
- 20 eller benzyl, en forbindelse med formlen III, hvor B betegner methylen eller ethylen, og en forbindelse med formlen V, hvor X betegner amino, dimethylamino, diethylamino, dipropylamino, diisopropylamino, dibutylamino, diisobutylamino, butylamino, cyclohexylamino, piperidinoethylamino,
- 25 pyrrolidinyl, piperidino, 2,3,4,5,6,7-hexahydroazepino, 3-azabicyclo(3,2,2)nonano, 2,6-dimethylpiperidino, 3,5-dimethylpiperidino, morpholino, piperazin-1-yl, methylpiperazin-1-yl, hydroxyethylpiperazin-1-yl, phenylpiperazin-1-yl, ethoxycarbonylpiperazin-1-yl.
- 30 6. Fremgangsmåde ifølge krav 1-2, k e n d e t e g n e t ved, at man som udgangsmateriale benytter en forbindelse med formlen II, hvor R betegner et hydrogenatom, Y betegner methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, tert.-butyl, n-hexyl, cyclohexyl, allyl, phenyl eller
- 35 benzyl, en forbindelse med formlen III, hvor B betegner methylen, og en forbindelse med formlen V, hvor X beteg-

ner pyrrolidinyl, piperidino, 2,3,4,5,6,7-hexahydroazepino, 3-azabicyclo(3,2,2)nonano, 2,6-dimethylpiperidino, 3,5-dimethylpiperidino.

5 7. Fremgangsmåde ifølge krav 1-2, k e n d e t e g-
n e t ved, at man fremstiller følgende forbindelser med
formlen I:

- 1-piperidinomethyl-4-ethyl(1,2,4)triazolo(4,3-a)quinazolin-
-5-(4H)-on og dets salte,
- 1-piperidinomethyl-4-n-propyl(1,2,4)triazolo(4,3-a)quina-
10 zolin-5-(4H)-on eller dets salte,
- 1-piperidinomethyl-4-isopropyl(1,2,4)triazolo(4,3-a)-
-quinazolin-5-(4H)-on og dets salte,
- 1-piperidinomethyl-4-n-butyl(1,2,4)triazolo(4,3-a)-quina-
zolin-5-(4H)-on og dets salte,
- 15 - 1-(2,3,4,5,6,7-hexahydroazepino)-methyl-4-n-butyl(1,2,4)
triazolo(4,3-a)quinazolin-5-(4H)-on og dets salte,
- 1-piperidinomethyl-4-allyl(1,2,4)triazolo(4,3-a)quina-
zolin-5-(4H)-on og dets salte.

20

25

30

35