

(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

## **SZABADALMI LEÍRÁS**

(11) Lajstromszám:

**208 428 B**

(21) A bejelentés száma: 1352/91  
(22) A bejelentés napja: 1991. 04. 23.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
WP C07D/340025 1990. 04. 24. DD  
WP C07D/340026 1990. 04. 24. DD  
WP C07D/340027 1990. 04. 24. DD  
WP C07D/340032 1990. 04. 24. DD  
WP C07D/340029 1990. 04. 24. DD  
WP A61K/340035 1990. 04. 24. DD

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

**C 07 D 239/26**

A 61 K 31/495

(40) A közzététel napja: 1991. 11. 28.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1993. 10. 28. SZKV 93/10

(72) Feltalálók:

dr. Leistner, Siegfried, Lipcse (DE)  
dr. Gütschow, Michael, Lipcse (DE)  
dr. Drössler, Karl, Lipcse (DE)  
dr. Vieweg, Helmut, Rheinfelden (DE)  
dr. Wagner, Günther, Lipcse (DE)  
Strohscheidt, Thomas, Lipcse (DE)  
dr. Lohmann, Dieter, Radebeul (DE)  
dr. Laban, Gunter, Drezda (DE)  
dr. Ambrosius, Herwart, Lipcse (DE)  
Siegling, Angela, Weissbach (DE)

(73) Szabadalmaz:

Arzneimittelwerk Dresden GmbH.,  
Radebeul (DE)

(74) Képviselő:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,  
Budapest

(54) **Eljárás 3-(merkaptóalkil)-kinazolin-2,4(1H,3H)-dion-származékok és az azokat tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására**

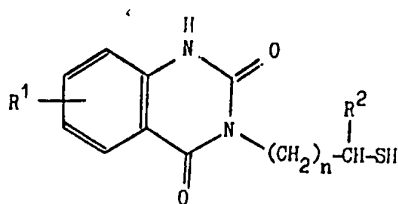
(57) KIVONAT

A találmány tárgya: eljárás az új (I) általános képletű 3-(merkaptóalkil)-kinazolin-2,4(1H,3H)-dion-származékok, valamint tautomerjeik és fiziológiailag elviselhető alkálifém- és ammóniumsók előállítására – az (I) általános képletben

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom, 6-metilcsoport, 6-fluor-, 6-klór-, 6-brómatom vagy 6,7-dimetoxycsoport,

R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport és n értéke 1 vagy 2.

A vegyületek immunserkentő és az immunrendszert helyreállító, valamint vírusölő hatással rendelkeznek, ezért emberi és állati immunbetegségek és vírusfertőzések kezelésére alkalmazhatók.



(I)

A találmány tárgya eljárás 3-(merkaptoalkil)-kinazolin-2,4(1H,3H)-dion-származékok és az azokat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. Az új vegyületek az (I) általános képletnek felelnek meg, ahol  $R^1$  jelentése hidrogénatom, 6-metilcsoport, 6-fluor-, 6-klór-, 6-brómatom vagy 6,7-dimetoxicsoport,  $R^2$  jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport és  $n$  értéke 1 vagy 2.

A találmány az (I) általános képletű vegyületek tautomer formáinak előállítására is kiterjed. A vegyületek emberi és állati immunmegbetegedések és/vagy vírusfertőzések kezelésére alkalmazhatók, és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítása szintén a találmány tárgyát képezi.

Az (I) általános képletű vegyületeket a szak- és szabadalmi irodalomban mind ez ideig nem írták le.

Ismertek eljárások immunserkentő és/vagy az immunrendszert helyreállító olyan gyógyászati készítmények előállítására, amelyek kismolekulájú hatóanyagot tartalmaznak. Jelenleg főleg levamizol-hidrokloridot és inozin-benzoátot alkalmaznak hatóanyagként.

Más hatóanyagok, így NPT 15 392 (eritro-9-/2-hidroxi-3-nonil-hipoxantin), azimexon és ditiokarbum szintén immunserkentő és/vagy az immunrendszert helyreállító hatással rendelkeznek. Ezeket a hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerkészítmények azonban eddig a gyakorlatban nem nyertek alkalmazást.

Az immunrendszerre serkentő és/vagy helyreállító értelemben ható ismert és új hatóanyagok tipizálása jelenleg alig lehetséges. Ez részint a sokrétegű szabályozó és ellenszabályozó mechanizmusokkal rendelkező immunrendszer összetett jellegéből adódik, részint annak a következménye, hogy a laboratóriumi kísérleti állatok vonatkozásában, de emberen végzett klinikai vizsgálatokkal kapcsolatban is nemzetközileg egyeztetett kísérleti feltételek nincsenek.

Az említett hatóanyagokat természetesen továbbra is behatóan vizsgálják az immunrendszert serkentő és/vagy helyreállító tulajdonságaik hatásmechanizmusának kiderítésére.

Az immunserkentő és/vagy az immunrendszert helyreállító hatású vegyületek átfogó összehasonlíthatóságát az is nehezíti, hogy e vegyületek a különböző immunkompetens sejtekre különbözőképpen hatnak, amiből a fajlagos és nem-fajlagos védőmechanizmusokra kifejtett különböző befolyás adódik.

Így például a levamizol-hidroklorid főleg helyreállítóan hat elnyomott immunrendszerű szervezetekre, azaz a humorális választ csak kevésbé befolyásolva főleg a T-sejteket serkenti. A nem-fajlagos védőmechanizmusokat a fagocitózis, valamint a makrofágok proliferációjának és baktériumölő kapacitásának serkentése révén aktiválja.

Ezzel szemben az inozin-benzoát főleg immunserkentő hatást mutat, egyebek között a humorális immunválasz fokozása révén. A T-limfociták proliferációját és differenciálódását ugyanúgy növeli, mint a limfokin-indukció közvetítette makrofág-működést.

Annak ellenére, hogy az immunrendszert serkentő és/vagy helyreállító anyagok fejlesztésének területén tör-

téntek előrelépések, az ilyen hatóanyagok előállítására eddig ismert eljárásoknak hátrányai vannak. A racém tetramizol-hidroklorid diasztereomerjeinek szétválasztásával nyert levamizol-hidroklorid nevű optikai izomer például emberen orálisan alkalmazva keserű, fémest ízt idéz elő, hányást, nauzeát, leukopéniát és agranulocitózist okozhat. A levamizol-hidroklorid hatása továbbá erősen függ a beteg genetikai tényezőitől, életkorától és nemétől.

A viszonylag nagy dózisokban adagolandó inozin-benzoát (naponta 50 mg/kg) hányáshoz, hiperurikémiához és a hematokritszint emelkedéséhez vezethet. Az azimexon mellékhatásként fejfájást, hányást, Hb- és eritrocita csökkenést figyeltek meg. Az említett hátrányainak okai az eddig alkalmazott hatóanyagok milyenségében keresendők.

A fentiek szerint igény van ember és állat esetén egyaránt alkalmazható, az immunrendszert serkentő és/vagy helyreállító gyógyszerkészítmények kifejlesztésére és előállítására. Különösen áll fenn igény olyan gyógyszerkészítmények iránt, amelyek a fajlagos és nem-fajlagos védekezést fokozzák.

A találmány feladata olyan új kémiai anyagok megtalálása volt, amelyek az immunrendszert serkentik és/vagy helyreállítják és/vagy vírus elleni hatással rendelkeznek, ha az emberi vagy állati szervezetbe jutnak. A találmány további feladata az ilyen anyagok, valamint az ezeket az anyagokat tartalmazó gyógyszerkészítmények előállításában jelölhető meg.

A jelen találmány értelmében ezek az új, az immunrendszert serkentő és/vagy helyreállító és/vagy vírusok elleni hatású vegyületek az (I) általános képletű 3-(merkaptoalkil)-kinazolin-2,4(1H,3H)-dion-származékok, ahol  $R^1$ ,  $R^2$  és  $n$  jelentése a fent megadott.

Különösen előnyösek az (I) általános képletű vegyületek egy szűkebb csoportját alkotó (II) általános képletű vegyületek, amelyekben  $R^2$  és  $n$  jelentése a fenti. Ezen belül különösen a 3-(merkapto-etil)-kinazolin-2,4(1H,3H)-dion-t kell emlitenünk.

A találmány értelmében hatóanyagként az (I) általános képletű vegyületek, tautomerjeik, valamint fiziológiailag elviselhető alkálifém- és ammóniumsók egyaránt alkalmazhatók.

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket és tautomerjeiket úgy állítjuk elő, hogy

a) egy (III) általános képletű 2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)diont – amelyben  $R^1$  jelentése a fenti – egy (IV) általános képletű aminoalkohollal – a (IV) általános képletben  $R^2$  és  $n$  jelentése a fenti – előnyösen vizes közegben reagáltatunk, a kapott (V) általános képletű vegyületet – az (V) általános képletben  $R^1$ ,  $R^2$  és  $n$  jelentése a fenti – 1–3 szénatomos alkanol, széndiszulfid és kálium- vagy nátrium-hidroxid, illetve kálium- vagy nátrium-xantogenát reakcióoldatában – előnyösen visszafolyatós hűtő alkalmazásával – melegítjük, a reakcióelegyet lehűtjük, savanyítjuk és a kapott (VI) általános képletű vegyületet – a (VI) általános képletben  $R^1$ ,  $R^2$  és  $n$  jelentése a fenti – tömény ásványi savval, előnyösen sósavval vagy kénsavval vagy az említett ásványi savak ecetsavval és/vagy hangyasavval

- alkotott elegyével melegítjük, majd a reakció-elegyet vízzel hígítjuk, majd visszafolyatós hűtő alkalmazásával újból melegítjük, vagy
- b) egy (VII) általános képletű 4H-3,1-benzotiazin-2,4(1H)diont – a (VII) általános képletben  $R^1$  jelentése a fenti – egy (IV) általános képletű aminoalkohollal – a (IV) általános képletben  $R^2$  és  $n$  jelentése a fenti – poláros szerves oldószerben reagáltatunk, a kapott (VIII) általános képletű vegyületet – a (VIII) általános képletben  $R^1$ ,  $R^2$  és  $n$  jelentése a fenti – vizes-alkanolos közegben, savmegkötőszert, előnyösen alkálifémhidroxid vagy trietil-amin jelenlétében egy (IX) általános képletű alkilhalogeniddel – a (IX) általános képletben  $R^3$  1–3 szénatomos alkilcsoportot jelent, míg  $X$  jelentése jód- vagy brómatom – szobahőmérsékleten reagáltatjuk, a kapott (X) általános képletű vegyületet – a (X) általános képletben  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése a fenti – alkanolos ásványi savval, előnyösen vízmentes etanolos sósavval kezeljük, és a kapott (XI) általános képletű triciklusos kinazoliniumsót – a (XI) általános képletben  $R^1$ ,  $R^2$  és  $n$  jelentése a fenti, míg  $Y$  savaniont, előnyösen klóraniont jelent – alkanolos-vizes nátriumhidroxidos kezeléssel, szűréssel és a szűrlet híg ásványi savval végzett savanyításával (I) általános képletű vegyületté vagy tautomerjévé alakítjuk, vagy
- c) egy (III) általános képletű 2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)diont – a (III) általános képletben  $R^1$  jelentése a fenti – egy (XII) általános képletű bisz(aminoalkil)diszulfánnal vagy sójával, előnyösen dihidrokloridjával – a (XII) általános képletben  $R^2$  és  $n$  jelentése a fenti – oldószerben reagáltatunk, a kapott (XIII) általános képletű vegyületet – a (XIII) általános képletben  $R^1$ ,  $R^2$  és  $n$  jelentése a fenti – egy (XIV) általános képletű klórhangyasav-alkilészterrel – a (XIV) általános képletben  $R^4$  jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport – oldószeres közegben reagáltatjuk, és a kapott (XV) általános képletű vegyületet – a (XV) általános képletben  $R^1$ ,  $R^2$  és  $n$  jelentése a fenti – adott esetben végzett tisztítás vagy szárítás után oldószeres közegben in statu nascendi hidrogénnel (I) általános képletű vegyületté vagy tautomerjévé alakítjuk, vagy
- d) egy (XVI) általános képletű 3-(halogénalkil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin – a (XVI) általános képletben  $R^1$ ,  $R^2$  és  $n$  jelentése a fenti és Hal klór- vagy brómatomot jelent – 80–150 °C-on tiokarbamidral reagáltatunk és a kapott (XVII) általános képletű S-[ $R^1$ -(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-3-il)-alkil]-izotiorónium-halogenidet – a (XVII) általános képletben  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $n$  és Hal jelentése a fenti – adott esetben elkülönítés után alkálifémhidroxid-oldattal, előnyösen nitrogén légkör alatt –10 °C és +15 °C közötti hőmérsékleten (I) általános képletű vegyületté vagy tautomerjévé alakítjuk.
- Az a)–d) alatt leírt eljárásokat a találmány értelmében igen sokféleképpen kivitelezhetjük.
- Így az a) eljárás szerint a (VI) általános képletű

vegyület és a tömény ásványi sav, pl. sósav vagy kén-sav vagy e savak ecetsavval és/vagy hangyasavval alkotott elegyének reakciója során kapott szilárd anyagkeveréket elválaszthatjuk, majd utána híg ásványi savban melegítve (I) általános képletű vegyületté vagy annak tautomerjévé alakíthatjuk.

A d) eljárással kapcsolatban például az alábbi módon járhatunk el:

- a (XVI) általános képletű vegyület és a tiokarbamid reagáltatása során 1 : 1 és 1 : 3 közötti mólarányt tartunk be;
- a (XVII) általános képletű vegyület előállításánál a reakciókomponenseket protonos oldószerben, előnyösen metilglikolban vagy 1-butanolban reagáltatjuk, előnyösen visszafolyatós hűtő alkalmazásával;
- a (XVI) általános képletű vegyületek átalakítását – különösen akkor, ha reakciókészségük nincs – vákuumban végezzük;
- a (XVII) általános képletű vegyület (I) általános képletű vegyületté alakítását vizes vagy vizes-etanolos alkálifém hidroxid-oldattal, előnyösen 0,1–1,0 n, különösen előnyösen 0,25 n NaOH-oldattal, adott esetben keverés közben végezzük;
- a (XVII) általános képletű vegyület (I) általános képletű vegyületté alakítását nitrogén védőgáz alatt végezzük; ez az (I) általános képletű vegyületek átkristályosítása során is előnyös lehet.

A találmány egy további kialakítása szerint a (XVI) általános képletű vegyületek (I) általános képletű vegyületekké alakítását úgy is végezhetjük, hogy a (XVII) általános képletű vegyületeket nem különítjük el, de a többi reakciókörülményeket értelemszerűen betartjuk.

Az (I) általános képletű vegyületeket ismert módon alkálifém- vagy ammóniumsóvá alakíthatjuk.

A találmány továbbá ember és állat immunbetegségeinek és/vagy vírusfertőzéseinek kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására vonatkozik, mely készítmények hatóanyagként egy vagy több (I) általános képletű vegyületet vagy tautomerjét vagy gyógyászatilag elfogadható alkálifém- vagy ammóniumsókat és kívánt esetben a gyógyszergyártásban szokásosan alkalmazott hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokat tartalmaznak.

Az (I) általános képletű vegyületek immunserkentő, az immunrendszert szabályozó és helyreállító hatása alapján a fenti készítmények emberi és állati immunbetegségek kezelésére alkalmazhatók.

Tekintettel arra, hogy az (I) általános képletű vegyületeknek emellett vírus elleni hatása is van, a fenti készítmények ember és állat vírusbetegségeinek kezelésére is alkalmasak.

A találmány egy különösen előnyös megoldási módja értelmében a készítmények az (I) általános képletű vegyületeknek egy szűkebb csoportját képező (II) általános képletű vegyületeket, ahol  $R^2$  és  $n$  jelentése a fenti, vagy tautomerjeit vagy gyógyászatilag elfogadható alkálifém- vagy ammóniumsóit tartalmazzák.

A legelőnyösebbek azok a készítmények, amelyek ha-

tóanyagként 3-(2-merkaptó-etil)-kinazolin-2,4(1H,3H)-diont, vagy tautomerjét vagy gyógyszerileg elfogadható alkálifém- vagy ammóniumsóját tartalmazzák.

Cerbuliez és mtsai [Helv. Chim. Acta 50, 1440–1452 (1967)] három (VI) általános képletű vegyületet [az itt definiált (VI) általános képlet alá is esnek] két lépésben először tömény sósav-oldattal, majd híg sósav-oldattal a (tautomer) 2-(o-karboxi-fenil-amino)-4,5-dihidrotiazol-, illetve -5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-származékká alakítottak (lásd a megadott helyen leírt 3.1, 3.2 és 3.3, valamint 4.1, 4.2 és 4.3 sz. példákat).

#### Farmakológiai vizsgálatok

Ahogy már említettük, az (I) általános képletű vegyületek értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek, és főleg emberi és állati immunbetegségek kezelésére alkalmazhatók.

Az alábbiakban az új vegyületek

- immunszabályozó,
- immunserkentő,
- az immunrendszert helyreállító és
- vírus elleni hatásait ismertetjük.

Az immunszabályozó hatást tengerimalacon (albínó tenyésztés) egyebek között az alábbi technikákkal vizsgáltuk:

- perkután teszt késleltetett típusú kontakt-túlérzékenység (effektor-T-limfocita-aktivitás) kimutatására,
- Takatsy-teszt DNP-re fajlagos szérumantitest (humorális immunválasz) kimutatására.

Az immunserkentő hatást egeren (CBA beltenyésztésű törzs) vizsgáltuk egyebek között az alábbi módszerekkel:

- plak-teszt juh-eritrocitákra fajlagos IgM- és IgG-PBZ (plak-képző sejtek) kimutatására
- rozetta-teszt.

Az immunrendszert helyreállító hatást az immunrendszer károsítása után szintén a

- plak-teszt SE-re fajlagos IgM- és IgG-PSK kimutatására
- rozetta-teszt segítségével vizsgáltuk.

A vírus elleni hatást in vitro, tyúkembrió sejteken vizsgáltuk különböző víruscsoportokhoz tartozó vírusokkal.

#### 1. Az immunszabályozó hatás vizsgálata

##### 1.1 Perkután teszt kontakt túlérzékenység kimutatására

Ha tengerimalac vagy eger bőrén epikutánul DNFB-t alkalmaznak, késleltetett túlérzékenység alakul ki, azaz olyan immunállapot, amely a TNP-re fajlagos T-limfociták ( $T_{DTH}$ -Ly) klónos szaporodásával áll kapcsolatban. Ha legalább 5 napos lappangási idő elteltével újabb DNFB-kezelésre kerül sor, az érintett bőrtérület  $T_{DTH}$ -limfocitái az ingerlő anyaggal reagálva limfokineket szabadítanak fel, ami helyileg körülhatárolt gyulladásokhoz vezet.

Az 1%-os DNFB-vel végzett immunizálás után 7 nappal a kísérleti állatok mindkét oldalát szőrmentesítettük, és egy csepp 0,5%-os, 0,1%-os, 0,05%-os,

0,025%-os, illetve 0,01%-os DNFB-oldatot helyeztünk el rajtuk. A még pozitív reakciót kiváltó koncentráció a szenzibilizálás mértékével fordítottan arányos. A teszt eredményei a pozitív bőrreakciók számából és erősségből adódnak, a serkentő indexet (SI) a kísérleti és a kontrollállatok összehasonlításából állapítottuk meg.

A vizsgálni kívánt vegyületeket perorálisan, szonda segítségével adagoltuk, napi 2 mg/kg testtömeg dózisban, vízzel készített szuszpenzió alakjában. A kísérlet időtartama: 1 nap + 1 (az immunizálás után 1 nap)... +6-ig. A kontrollállatok csak az alkalmazott laktózt kapták.

#### 1.2 Takatsy-teszt

A dinitro-fluor-benzollal (DNFB) immunizált tengerimalac DNP-re fajlagos humorális antitesteket is képez, amelyek főleg az IgG<sub>1</sub>-anyagcsoportba tartoznak. A DNFB első epikután alkalmazása után 14 nappal szívpunkció útján vért vettünk a kísérleti állatoktól. Az antitestek koncentrációját Takatsy által leírt módszerrel határoztuk meg [Takatsy, G.: A new method for the preparation of serial dilutions in a quick and accurate way. Kísérletes Orvostudomány 2, 263–296 (1950)]. Indikátorsejtként TNP-vel telített juh-eritrocitákat alkalmaztunk [kapcsolás Rittenberg és Pratt szerint; Rittenberg, N. B. és Pratt, K. L.. Antitrinitrophenyl (TNP) plaque assay. Primary response of BALB/c mice to soluble and particulate immunogen. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 132, 575–579 (1969)].

#### 1.3 Eredmények

Szenzibilizálási fok (%) és a szérum antitest-koncentrációja (Antitest titer különbség) a mindenkori kontrollcsoportokhoz viszonyítva (screening értékek)

| Az előállítási példa száma | kontakt bőrgyulladás (kontroll: 100%) |          | DNP-re fajlagos antitestek |
|----------------------------|---------------------------------------|----------|----------------------------|
|                            | 24 óra                                | 48 óra,, |                            |
| 6                          | 70                                    | 40       | –1,5                       |
| 7                          | 230                                   | –        | +1,8                       |
| 12                         | 120                                   | 130      | +0,3                       |
| 13                         | 120                                   | 130      | ±0                         |
| 8                          | 100                                   | 115      | ±0                         |
| 5                          | 150                                   | 120      | –0,6                       |
| 3                          | 100                                   | –        | +1,0                       |
| 2                          | 180                                   | –        | ±0                         |
| 14a                        | 60                                    | 60       | –1,9                       |
| 14b                        | 105                                   | 100      | +2,2                       |
| 14c                        | 90                                    | 105      | ±0                         |
| 14d                        | 100                                   | 150      | ±0                         |
| 14e                        | 100                                   | –        | ±0                         |

Az értékek azt mutatják, hogy az (I) általános képletű vegyületeknek jól kimutatható hatása van az effektor-T-limfocitáktól függő késleltetett túlérzékenységre. A kontakt bőrgyulladás mérőszámának 120 feletti, illetve 80 alatti értékét serkentő, illetve elnyomó hatásnak értékeltük.

Az antitest titer különbség +1-nél nagyobb, illetve -1-nél kisebb értékei a humorális immunválasz serkentését, illetve elnyomását mutatják.

## 2. Az immunserkentő hatás vizsgálata

2.1 Plak-teszt juh-eritrocitákra fajlagos IgM- és IgG-PKS (plak-képző sejtek) kimutatására

Az immunserkentő hatás vizsgálása során az (I) általános képletű vegyületeknek a CBA beltenyésztésű törzsbeli egerek humorális immunválaszára gyakorolt hatását is vizsgáltuk, a hemolízis-plak-teszt (HPT) segítségével. Ez a technika lehetővé teszi a IgM- és IgG-antitesteket termelő sejtek (plak-képző sejtek) külön-külön történő mennyiségi meghatározását. A juh-eritrocitákkal végzett immunizálás a 0-ik napon történt, a vizsgálni kívánt vegyületeket (napi dózis  $1 \times 10^{-5}$  mól (kg testtömeg, p. o.) a -1. és +3. nap közötti (IgM-PKS mérésére), illetve a +1. és +5. nap közötti időszakban (IgG-PKS) alkalmaztuk.

## 2.2 Eredmények

Az 1. példa szerinti vegyületet naponta, 5 napon keresztül 2,0 mg dózisban adagolva az IgM-PKS számát átlagosan 352%-ra (kontroll: 100%) sikerült emelnünk. Azonos kezelés az IgG-PKS számát 497%-ra (kontroll: 100%) növelte. Mindkét esetben a kontrollhoz viszonyított különbség a t-tesztben ( $p < 0,001$ ) szignifikánsnak bizonyult. Az 5 napon keresztül folytatott kezelés a CBA-egeren szignifikánsan növelte az IgM- és IgG plak-képző sejtek számát.

## 2.3 Rozetta-teszt

BURNET elmélete szerint a limfociták felületén immunoglobulin-receptorok helyezkednek el, amelyek meghatározott antigén ellen irányulnak, és a fajlagos antigénnel történő reakciójuk alapján kimutathatók. A rozetta-képző sejtek száma egy beinduló immunreakció erősségének mérőszámaként szolgálhat, így a sejtproliferációs folyamatokra gyakorolt serkentő vagy elnyomó hatást is tükrözi.

A kísérleti állatokat  $2 \times 10^5$  juh-eritrocita 0,2 ml fiziológiás NaCl-oldattal készített szuszpenziójával (i. v.) immunizáltuk, és három nappal később túlnyújtással leöltük. A lépét kivettük és Parker-féle közeg (pH 7,4) adagolása mellett Müller-gézen keresztül dörzsöltük. A sejtuszuszpenzió előállításának műveleteit jeges-vizes fürdőben (kb. 0–4 °C) végeztük. Neubauer-féle számlálókamra segítségével meghatároztuk a sejtsűrűséget, majd egységesen  $10^7$  sejtmagos sejt/ml közeg értékre állítottuk be. A lépesejtek szuszpenziójának 0,9 ml-jéhez (sejtmagot tartalmazó sejtek száma:  $10^7$ /ml közeg) 0,1 ml 5%-os, mosott juh-eritrocitasuszuszpenziót adtunk. A szuszpenziót 4 °C-on 24 órán át inkubáltuk. Rozettának értékeltük, ha egy sejtmagos sejt körül legalább 4 eritrocita helyezkedett el és a sejtmagot tartalmazó sejt azonosítható volt.

## 2.4 Eredmények

A 2., 6. és 14c példa szerinti vegyület orális alkalmazása után a juh-eritrocitákra fajlagos rozetta-képző sejtek száma szignifikánsan nőtt.

## 3. Az immunrendszert helyreállító hatás vizsgálata

3.1 Az (I) általános képletű vegyületeknek az im-

munrendszert helyreállító hatását egyebek között úgy vizsgáltuk meg, hogy a kísérleti állatok immunrendszerét vegyszeresen (ciklofoszfamid, carageenan, iloproszt), illetve sugárzással károsítottuk és a fent említett technikák segítségével

– plak-teszt SE-re fajlagos IgM- és IgG-PKS kimutatására

– rozetta-teszt

vizsgáltuk.

## 3.2 Eredmények

Az 1. példa szerinti vegyületnek az immunrendszerre kifejtett helyreállító hatását úgy vizsgáltuk meg, hogy a kísérleti állatok immunrendszerét ciklofoszfamid (ZY) károsítottuk, majd a juh-eritrocitákra fajlagos plak-képző sejtek alapján megvizsgáltuk.

A károsítás egy nappal az immunizálás előtt (-1. napon) történt; kísérleti és kontrollállatok egyaránt 150 mg/kg testtömeg dózisban kapták a ciklofoszfamidot injekció formájában. Az immunizálást  $4 \times 10^8$  juh-eritrocita 0,2 ml puffer-oldattal készített szuszpenziójának intraperitoneális beadásával végeztük.

A kísérleti állatok a -2., -1., 0., +1. és +2. napon az 1. példa szerinti vegyületet kapták orálisan 2 mg/kg testtömeg dózisban. A juh-eritrocitákra fajlagos IgM- és IgG plak-képző sejteket plak-teszttel mutattuk ki.

Az IgM-PKS számának alakulása:

| A vizsgálat napja | IgM-PKS/ $10^6$ lépsejt |                                         |
|-------------------|-------------------------|-----------------------------------------|
|                   | Kontroll (csak ZY)      | Teszt (ZY + 1. példa szerinti vegyület) |
| +3                | $37,5 \pm 27,1$         | $31,7 \pm 26,6$                         |
| +4                | $49,7 \pm 32,9$         | $59,8 \pm 26,6$                         |
| +5                | $56,8 \pm 27,6$         | $125,2 \pm 32,7$                        |
| +6                | $74,7 \pm 73,4$         | $47,8 \pm 31,2$                         |

Az 1. példa szerinti vegyület hatására az immunológiai reakció mérhetően helyreáll, ez az 5. napon  $p < 0,05$  mellett szignifikáns.

Az IgG-PKS számának alakulása:

| A vizsgálat napja | IgG-PKS/ $10^6$ lépsejt |                                         |
|-------------------|-------------------------|-----------------------------------------|
|                   | Kontroll (csak ZY)      | Teszt (ZY + 1. példa szerinti vegyület) |
| +6                | $26,7 \pm 12,1$         | $88,3 \pm 24,8$                         |
| +7                | $46,7 \pm 16,3$         | $128,3 \pm 28,6$                        |
| +8                | $63,3 \pm 24,2$         | $58,3 \pm 43,6$                         |

Az 1. példa szerinti vegyület ciklofoszfamidral immunkárosított kísérleti állatokban az IgG plak-képző sejtek számát a 6. és 7. napon szignifikánsan növelte ( $p < 0,05$ , illetve  $p < 0,01$ ).

## 4. A vírus elleni hatás vizsgálata

Az emberi és állati szervezetet megtámadó vírusok elleni hatás vizsgálata céljából a vegyületeket dimetil-szulfoxidban feloldottuk ( $50 \text{ mmol/l}$ ), és a

törzsoldatot a szokásos fiziológiás közegekkel 1 : 200 és 1 : 1600 között lépcsőzetesen hígítottuk. Így eljárva a szerves oldószer nem fajlagos hatásait kiküszöböltük.

A vírus elleni hatás kimutatását *in vitro* kísérletekben csirkeembrió-sejteken (pox, influenza, Herpes simplex és rabdovírusok), MDBK-sejteken (szarvasmarha vesesejteken) humán fibroblasztokon (rabdo- és coxsackie vírusok), valamint emberi vesesejteken (Pox-, Herpes simplex- és adenovírusok) végeztük az alábbiak szerint:

- egylépcsős replikációs kísérletek Tonew és Tonew [Arch. ges. Virusforsch. 33, 319–329 (1971)] szerint,
- plak-redukáló teszt Tonew és Tonew (Zbl. Bakter. Hyg. I. Orig. 211, 437–444 (1969)] szerint,
- a Dynatech nevű mikrotiter rendszerben Tonew és Glück [J. basic Microbiol. 1986, (3), 173] szerint.

Az anyagok elviselhetőségét a sejt számára ugyanezekkel a sejtekkel vizsgáltuk (lásd az 1., 2., 3., 4. és 5. kísérletsorozatot). Ahogy az 1–5. sorozat mutatja, a vizsgált vegyületeket terápiás koncentrációkban a sejtek jól viselik el, ugyanakkor az anyagok számos humán- és zoo-vírust igen erősen gátolnak.

#### 1. sorozat

3-(2-merkaptó-etil)-kinazolin-2,4(1H,3H)dion elviselhetősége kétnapos primer csirkeembrió-sejteken, RH-sejteken (állandó sejtvonal humán vesesejtekből) és MDBK sejteken (szarvasmarhaveséből származó állandó sejtvonal), valamint 2 napos humán fibroblasztokon

| Sejtek | A vegyület koncentrációja a fenntartó közegben |     |     |     |      |
|--------|------------------------------------------------|-----|-----|-----|------|
|        | 1000                                           | 500 | 250 | 125 | 62,5 |
|        | μmól/l                                         |     |     |     |      |
| HEZ    | +++                                            | +   | 0   | 0   | 0    |
| RH     | +++                                            | +   | 0   | 0   | 0    |
| MDKB   | ++++                                           | +   | 0   | 0   | 0    |
| HFi    | +                                              | 0   | 0   | 0   | 0    |

0 = a mikroszkópos leolvasás 5. napján nincs morfológiai a sejtekben

++++ = a sejtréteg teljes elváltozása lekerekedés, granuláció, valamint a sejtek leválása az üvegtálcától.

+++ = a leírt változások a sejtréteg 3/4 részén.

++ = a leírt változások a sejtréteg 1/2 részén.

+= a leírt változások a sejtréteg 1/4 részén.

#### 2. sorozat

3-(2-merkaptó-etil)-kinazolin-2,4(1H,3H)dion vírus elleni hatása csirkeembrió-sejteken (HEZ) egylépcsős replikációs teszt segítségével

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

| Vírusterzs       | Konc. μmól/l | A víruszám csökkenése a kezeltlen kontrollhoz képest, log <sub>10</sub> TCID <sub>50</sub> /0,2 ml | % gátlás |
|------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Vaccinia         | 250          | 5,67                                                                                               | >99,99   |
| Lister           | 125          | 4,0                                                                                                | 99,99    |
|                  | 62,5         | 2,5                                                                                                | 99,68    |
|                  | 31,25        | 1,0                                                                                                | 99,0     |
| influenza        | 250          | 6,23                                                                                               | >99,99   |
| A/WSN            | 125          | 4,67                                                                                               | >99,99   |
|                  | 62,5         | 4,25                                                                                               | >99,99   |
|                  | 31,25        | 2,5                                                                                                | 99,50    |
| Herpes simplex I | 250          | 1,0                                                                                                | 99       |
|                  | 125          | 0,33                                                                                               | n. s.    |
| vezikuláris      | 250          | 3,0                                                                                                | 99,9     |
| stomatitist      | 125          | 0,5                                                                                                | n. s.    |
| Indiana          |              |                                                                                                    |          |

Az eredmények három kísérlet átlagértékei. A Cox-sacki A 9 vírussal, valamint a 4. típusú adeno-vírussal szemben a vegyületeknek nem volt hatása.

Terápiás index (a maximálisan elviselhető dózis és a minimálisan hatásos dózis aránya):

Vaccinia vírus esetén 8  
influenza vírus esetén 8

#### 3. sorozat

3-(2-merkaptó-etil)-kinazolin-2,4(1H,3H)dion vírus elleni hatása állandó humán vesesejtvonalon egylépcsős replikációs teszt segítségével

| Vírusterzs     | Konc. μmól/l | A víruszám csökkenése a kezeltlen kontrollhoz képest, log <sub>10</sub> TCID <sub>50</sub> /0,2 ml | % gátlás |
|----------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Vaccinia       | 250          | >4,0                                                                                               | >99,99   |
| Lister         | 125          | >4,0                                                                                               | >99,99   |
|                | 62,5         | 4,0                                                                                                | 99,99    |
|                | 31,25        | 3,5                                                                                                | >99,9    |
| Herpes simplex | 250          | 6,0                                                                                                | >99,9    |
|                | 125          | 5,5                                                                                                | >99,9    |
| 1. típus Kupka | 62,5         | 0,75                                                                                               | n. s.    |

Az eredmények két kísérletsorozat átlaga.

n. s. = nem szignifikáns

#### 4. sorozat

3-(2-merkaptó-etil)-kinazolin-2,4(1H,3H)dion vírus elleni hatása a plak-redukáló tesztben

| Vírusterms  | Konc. µmol/l | Plak-csökkenés %-ban, primer csirkeembriósejteken, a vírustermskontrollhoz képest |
|-------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Vaccinia    | 250          | 100                                                                               |
| Lister      | 125          | 96                                                                                |
|             | 62,5         | 92                                                                                |
|             | 31,25        | 87                                                                                |
| Influenza   | 250          | 100                                                                               |
| A/WSN       | 125          | 98                                                                                |
|             | 62,5         | 92                                                                                |
|             | 31,25        | 85                                                                                |
| vezikuláris | 250          | 45*                                                                               |
| stomatitisz | 125          | 15                                                                                |
| Indiana     | 62,5         | 0                                                                                 |

Az eredmények két kísérletsorozat átlaga.

x = szignifikáns hatás nincs.

#### 5a sorozat

3-(2-merkaptó-1-propil)-6,7-dimetoxi-kinazolin-2,4-(1H,3H)dion vírus elleni hatása állandó humán vesesejt vonalon egylépcsős replikációs teszt segítségével

| Vírusterms | Konc. µmol/l | A vírusozam csökkenése a kezeletlen kontrollhoz képest, log <sub>10</sub> TCID <sub>50</sub> /0,2 ml | % gátlás |
|------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Vaccinia   | 250          | 5,0                                                                                                  | >99,99   |
| Lister     | 125          | 5,0                                                                                                  | >99,99   |
|            | 62,5         | 5,0                                                                                                  | >99,99   |
|            | 31,25        | 2,84                                                                                                 | 99,84    |
| Herpes     | 250          | 6,5                                                                                                  | >99,99   |
| simplex    | 125          | 6,5                                                                                                  | >99,99   |
| 1. típus   | 62,5         | 5,0                                                                                                  | >99,99   |
|            | 31,25        | 3,67                                                                                                 | 99,97    |
| Influenza  | 250          | 6,17                                                                                                 | 99,99    |
| A/WSN      | 125          | 2,0                                                                                                  | 99,0     |
|            | 62,5         | 0,5                                                                                                  | n. s.    |
|            | 31,25        | 0,,                                                                                                  |          |

#### 5b sorozat

3-(2-merkaptó-1-propil)-6,7-dimetoxi-kinazolin-2,4-(1H,3H)dion vírus elleni hatása csirkeembrió fibroblasztokon egylépcsős replikációs teszt segítségével

| Vírusterms | Konc. µmol/l | A vírusozam csökkenése a kezeletlen kontrollhoz képest, log <sub>10</sub> TCID <sub>50</sub> /0,2 ml | % gátlás |
|------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Vaccinia   | 250          | 5,0                                                                                                  | >99,99   |
| Lister     | 125          | 5,0                                                                                                  | >99,99   |
|            | 62,5         | 3,5                                                                                                  | 99,93    |
|            | 31,25        | 3,0                                                                                                  | 99,9     |
| Influenza  | 250          | 5,0                                                                                                  | >99,99   |
| A/WSN      | 125          | 5,0                                                                                                  | >99,99   |
|            | 62,5         | 2,0                                                                                                  | 99,0     |

A találmányt az alábbi példákkal közelebbről ismertetjük.

20

#### 1. példa

3-(2-Merkapto-etil)-kinazolin-2,4-(1H,3H)-dion

[(I) ált. képl., R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, n = 1]

a) 3-(2-hidroxi-etil)-2-metiltio-kinazolin-4(3H)-tione [(X) ált. képl., R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub>, n = 1]

25

2,4 g (10 mmól) 3-(2-hidroxi-etil)-kinazolin-2,4-(1H,3H)-dione [(VIII) ált. képl., R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, n = 1) 20 ml 0,5 N nátrium-hidroxid-oldat és 7 ml metanol elegyével készített oldatához 1,6 g metil-jodidot [(IX) ált. képl., R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub>, X = I] adunk és az elegyet szobahőmérsékleten zárt edényben 30 percen át intenzíven rázzuk. A kivált csapadékot elválasztjuk, kevés 50%-os metanollal mossuk, majd szárítjuk. 92%-os hozamban kapjuk a sárga kristályokat. Op. 117–118 °C (metanolból).

35

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub> (252,4)

b) 2,3-dihidro-5-oxo-6H-tiazolo[3,2-c]kinazolin-4-ium-klorid [(XI) ált. képl., R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, n = 1, Y = Cl]

40

Az a) szerint előállított, vékonyréteg-kromatográfiailag tiszta vegyület 505 mg-ját 9 ml metanosos sósavban (30 g HCl-gáz 200 ml vízmentes metanolban) feloldjuk, és az oldatot zárt edényben 24 órán át szobahőmérsékleten, majd további 24 órán át –20 °C-on tároljuk. A kivált csapadékot vízmentes dietil-éterrel mossuk és vákuum-exszikkátorban (KOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) szárítjuk. 340–380 mg cím szerinti vegyületet kapunk sárga kristályok alakjában.

45

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>OS×H<sub>2</sub>O (258,7); IR: CO-sáv 1740 cm<sup>-1</sup>-nél MS: m = e 204 (az alapbázis molekulaion-csúcsa).

50

c) 3-(2-merkaptó-etil)-kinazolin-2,4-(1H,3H)-dion [(I) képl., R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, n = 1]

A b) szerint kapott vegyület 700 mg-ját 5 ml 3 N nátrium-hidroxid-oldat, 35 ml víz és 20 ml etanol elegyében keverés közben feloldjuk, az oldatot 15 perc elteltével szűrjük, és a színtelen szűrlethez keverés közben addig adunk híg sósavat, míg több csapadék már nem képződik. 610 mg vékonyréteg-kromatográfiailag (toluol, acetone és metanol 7:3:1 térf.arányú elegye) tiszta végterméket kapunk színtelen kristályok alakjában.

60

$C_{10}H_{10}N_2O_2S$  (222,2), op.: 192–193 °C (CHCl<sub>3</sub>/petroléter).

Csekély mértékben bisz[2-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrokinazolin-3-il)-etil]-diszulfánnal [(XV) képl.,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = H$ ,  $n = 1$ ] szennyezett további végtermék kapható a kristályos tiazolokinazolinium-hidroklorid anyalúgjának a c) alatt leírtak szerint végzett feldolgozása útján.

## 2. példa

3-(3-merkaptó-prop-1-il)-6,7-dimetoxi-kinazolin-2,4(1H,3H)-dion

[(I) képl.,  $R^1 = 6,7$ -dimetoxi,  $R^2 = H$ ,  $n = 2$ ]

a) 6,7-dimetoxi-2-tioxo-3,1-benzoxazin-4(1H)-on  
19,9 g (0,1 mól) 2-amino-4,5-dimetoxi-benzoesav, 200 ml dioxán és 32 g (0,3 mól) trietilamin elegyéhez jeges hűtés és keverés közben 12,5 g (0,15 ml) tiofoszfént csepegtetünk 10%-os dioxános oldat alakjában. Az elegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük, utána az elegyet 1000 ml vízzel hígítjuk és híg sósavval savanyítjuk. A kivált csapadékot dioxán/víz rendszerből átkristályosítjuk. Sárga kristályok.

$C_{10}H_9NO_4S$  (239,2), op.: 211–213 °C (dioxán/víz). Hozam: 75%

b) 6,7-dimetoxi-3,1-benzotiazin-2,4(1H)-dion  
[(VII) képl.,  $R^1 = 6,7$ -dimetoxi]

Az a) szerint kapott 3,1-benzoxazin-származék 2,0 g-ját a lehető legkisebb mennyiségű pszeudokuménben forrón oldjuk, az oldathoz 2,0 g foszfor(V)-szulfidot adunk és az elegyet 20 percen keresztül visszafolyatódó hűtő alkalmazásával forraljuk. 1,0 g további foszfor(V)-szulfid adagolása után az elegyet még 15 percen át forraljuk visszafolyatódó hűtő alatt. Az oldatot forrón szűrjük, majd 12 órán át állni hagyjuk. A maradékot leszívjuk, kevés metanollal mossuk és 0,5 N nátrium-hidroxid-oldatban feloldjuk. A lúgos oldatot azonnal feleslegben vett sósavba szűrjük, a csapadékot elkülönítjük, majd vízzel mossuk. Piros kristályok.

$C_{10}H_9NO_2S_3$  (271,4), op.: 247–249 °C (etil-acetát); Hozam: 60%.

c) 3-(3-hidroxi-prop-1-il)-6,7-dimetoxi-kinazolin-2,4(1H,3H)-dion [(VIII) képl.,  $R^1 = 6,7$ -dimetoxi,  $R^2 = H$ ,  $n = 2$ ]

2,7 g (10 mmól) b) szerint kapott 3,1-benzotiazin, 1,2 g trietil-amin, 0,82 g (11 mmól) 3-amino-propán-1-ol (IV. képl.,  $R^2 = H$ ,  $n = 2$ ) és 12 ml etanol elegyét visszafolyatódó hűtő alkalmazásával 2 órán át 60 °C-on tartjuk. Lehűlés után az elegyet híg sósavval savanyítjuk. 12 óra elteltével a csapadékot leszívjuk és vízzel mossuk. Narancs színű kristályok, op.: 239 °C (2-propanol), hozam: 61%

$C_{13}H_{16}N_2O_3S_2$  (312,4)

A c) szerint kapott ditiont az 1. példa a)–c) pontjában leírtak szerint reagáltatjuk végtermékké:

d) 3-(3-hidroxi-prop-1-il)-6,7-dimetoxi-2-metiltio-kinazolin-4(3H)-tion [(X) képl.,  $R^1 = 6,7$ -dimetoxi,  $R^2 = H$ ,  $R^3 = CH_3$ ,  $n = 2$ ]

$Cl_4H_{18}N_2O_3S_2$  (326,4), sárga kristályok, op.: 168–170 °C, hozam 76%.

e) 3,4-dihidro-9,10-dimetoxi-6-oxo-2H,7H-1,3-tiazino[3,2-c]kinazolin-5-ium-klorid [(XI) képl.,  $R^1 = 9,10$ -dimetoxi,  $R^2 = H$ ,  $n = 2$ ,  $Y = Cl$ ]

Sárgás kristályok.  $C_{13}H_{15}ClN_2O_3S$  (314,8)

5 IR: CO-sáv 1720 cm<sup>-1</sup>-nél. op.: 197–198 °C (di-  
etiléteres mosás után), hozam: 74%.

f) 3-(merkaptó-prop-1-il)-6,7-dimetoxi-kinazolin-2,4(1H,3H)-dion [(I) képl.,  $R^1 = 6,7$ -dimetoxi,  $R^2 = H$ ,  $n = 2$ ]

10 Színtelen kristályok.  $C_{13}H_{16}N_2O_4S$  (296,3), hozam: 81%

## 3. példa

3-(2-merkaptó-etil)-6,7-dimetoxi-kinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Színtelen kristályok.  $C_{12}H_{14}N_2O_4S$  (282,4);

15 IR-színkép: SH-sáv 2520 cm<sup>-1</sup>-nél; CO-sávok 1697 és 1645 cm<sup>-1</sup>-nél. Op. 312–314 °C (kloroform/petroléter). Hozam: 84% (az utolsó szintézislépésre vonatkoztatva)

20 A cím szerinti vegyület előállításakor 6,7-dimetoxi-3,1-benzotiazin-2,4(1H)-dionból és 2-amino-etán-1-olból indulunk ki, és az 1. és 2. példa szerint dolgozunk. Az alábbi közbelső termékeket különítjük el és azonosítjuk.

25 a) 3-(2-hidroxi-etil)-6,7-dimetoxi-kinazolin-2,4(1H,3H)-dion [(VIII) képl.,  $R^1 = 6,7$ -dimetoxi,  $R^2 = H$ ,  $n = 1$ ]; sárgás-narancsszínű kristályok.  $C_{12}H_{14}N_2O_3S_2$  (282,4); op.: 181–183 °C (dioxán/víz). Hozam: 92%

30 b) 3-(2-hidroxi-etil)-6,7-dimetoxi-2-metiltio-kinazolin-4(3H)-tion [(X) képl.,  $R^1 = 6,7$ -dimetoxi,  $R^2 = H$ ,  $R^3 = CH_3$ ,  $n = 1$ ]; sárga kristályok.  $C_{13}H_{16}N_2O_3S_2$  (312,4). Op. 187–188 °C (propán-2-ol). Hozam: 72%.

35 c) 8,9-dimetoxi-5-oxo-2,3-dihidro-6H-tiazolo[3,2-c]kinazolin-4-ium-klorid [(XI) képl.,  $R^1 = 8,9$ -dimetoxi,  $R^2 = H$ ,  $n = 1$ ,  $Y = Cl$ ]; sárgás kristályok,  $C_{12}H_{13}ClN_2O_3S$  (300,8).

40 IR: CO-sáv 1715 cm<sup>-1</sup>-nél. Op. 201–205 °C (di-  
etiléteres mosás után). Hozam: 67%.

## 4. példa

3-(2-merkaptó-etil)-kinazolin-2,4(1H,3H)-dion  
[(I) képl.,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = H$ ,  $n = 1$ ]

a) bisz[2-(2-amino-benzoil-amino)-etil]-diszulfán  
[(XIII) képl.,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = H$ ,  $n = 1$ ]

6,5 g (40 mmól) 2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-dion [(III) képl.,  $R^1 = H$ ] 30 ml dimetil-formamiddal készített oldathoz 4,5 g (20 mmól) cisztaminium-klorid (cisztamin-dihidroklorid; XII. képl.,  $R^2 = H$ ,  $n = 1$ , 2HCl), 20 ml dimetil-formamid és 6 g (60 mmól) trietil-amin szuszpenzióját adjuk. Az elegyet vízfürdőn 45 percen át 70 °C-on tartjuk. Lehűlés után a csapadékot elválasztjuk és 20 ml dimetil-formamiddal mossuk. A mosófolyadékkal egyesített szűrletet 150 ml vízbe öntjük, és az oldatot több órán át hűtőszekrényben tartjuk. A kivált csapadékot leszívjuk, vízzel mossuk, majd szárítjuk. 7,0 g (az elméleti hozam 90%-a) vékonyréteg-kromatográfiailag tiszta cím szerinti termék.

ket kapunk, amelyet további tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakcióhoz. Op. 129–131 °C (etanol-víz).

b) bisz[2-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-kinazolin-3-il)-etil]-diszulfán [(XV) képl.,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = H$ ,  $n = 1$ ]

0,98 g (2,5 mmól) bisz[2-(2-amino-benzoil-amino)-etil]diszulfán 10 ml piridinnel készített oldatához jeges hűtés mellett 1 ml (10 mmól) klórhangyasav-etil-észtert [(XIV) képl.,  $R^4 = C_2H_5$ ] csepegtetünk. Az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 1 órán át forraljuk és lehűlés után 15 ml 1 N sósavoldat és 10 ml jeges víz elegyéhez adjuk. Az elegyet hosszabb időn át hűtőszekrényben tartjuk, majd a csapadékokat leszívjuk, vízzel mossuk, majd szárítjuk.

A kapott közbelső terméket porított formában 8 ml 3 N nátrium-hidroxid-oldat és 1,6 ml etanol elegyében szuszpendáljuk, a szuszpenziót zárt edényben 6 órán át rázzuk, majd további 24 órán át szobahőmérsékleten tartjuk. 30 ml meleg víz hozzáadása után az elegyet szűrjük. A szűrletet híg sósavval savanyítjuk, a csapadékokat leszívjuk és szárítjuk.

0,85 g (az elméleti hozam 77%-a) vékonyréteg-kromatográfiailag tiszta cím szerinti terméket kapunk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő reakciólépésben. Op. 270–272 °C (propan-1-ol).

c) 3-(2-merkaptó-etil)-kinazolin-2,4(1H,3H)-dion [(I) képl.,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = H$ ,  $n = 1$ ]

200 mg b) szerinti termék, 200 mg cinkpor és 12 ml ecetsav elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával 3 órán át melegítjük. Utána az elegyhez 16 ml 1 N sósav és 28 ml víz elegyét adjuk. Újabb forralás után az elegyet szűrjük, és a szűrletet 1–2 napon át zárt edényben hűtőszekrényben tartjuk. A csapadékokat leszívjuk és szárítjuk. Hozam: 150 mg (az elméleti hozam 75%-a) vékonyréteg-kromatográfiailag tiszta cím szerinti termék, op.: 193–195 °C.

#### 5. példa

6-bróm-3-(2-merkaptó-etil)-kinazolin-2,4(1H,3H)-dion [(I) képl.,  $R^1 = 6-Br$ ,  $R^2 = H$ ,  $n = 1$ ]

Op.: 298–300 °C, hozam: 52% (az utolsó lépésre vonatkoztatva).

A vegyületet a 4. példában leírtak szerint állítjuk elő. Ennek során az alábbi közbelső termékeket különítjük el és azonosítjuk:

a) bisz[2-(2-amino-5-bróm-benzoil-amino)-etil]-diszulfán [(XIII) képl.,  $R^1 = 5-Br$ ,  $R^2 = H$ ,  $n = 1$ ]

Hozam: 47% (etanolból végzett átkristályosítás után) op.: 190–195 °C (kloroform/n-hexán 1:1)

b) bisz[2-(6-bróm-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-kinazolin-3-il)-etil]-diszulfán

[(XV) képl.,  $R^1 = 6-Br$ ,  $R^2 = H$ ,  $n = 1$ ]

Hozam: 60% (dimetil-formamidból végzett átkristályosítás után), op.: 334–336 °C (dimetil-formamid)

#### 6. példa

3-(3-merkaptó-propil)-kinazolin-2,4(1H,3H)-dion

[(I) képl.,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = H$ ,  $n = 2$ ]

24,5 g 2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-dion [(III) képl.,  $R^1 = H$ ] keverés közben 20 perc alatt 12,3 g 3-

amino-propan-1-ol [(IV) képl.,  $R^2 = H$ ,  $n = 2$ ] és 45 ml víz elegyéhez adjuk, és a reakcióelegyet forró vízfürdőn 10 percen át melegítjük (1. oldat).

17,0 g kálium-hidroxidot melegítés közben 225 ml etanolban oldunk. A kihűlt oldathoz 36 ml széndiszulfidot adunk. Az elegyet zárt edényben 10 percen át állni hagyjuk, majd az 1. oldattal egyesítjük, és a kapott reakcióelegyet elszívó berendezés alatt visszafolyató hűtő alkalmazásával 3,5 órán át forraljuk. Utána 70–80 ml oldószer-elegyet ledesztillálunk, a megmaradt elegyet lehűlés után jégecettel megsavanyítjuk és kristályosítás céljából legalább 3 órán át állni hagyjuk. 24,3 g vékonyréteg-kromatográfiailag tiszta 3-(3-hidroxi-propil)-2-tioxo-2,3-dihidro-kinazolin-4(1H)-ont [(VI) képl.,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = H$ ,  $n = 2$ ] kapunk. Op. 174–176 °C

Az anyalúghoz 200 ml vizet adva további 4,0 g majdnem vékonyréteg-kromatográfiailag tiszta terméket nyerhetünk, amely etanolból átkristályosítható.

A fentiek szerint kapott száraz nyers termék 30,0 g-ját 300 ml tömény sósavval együtt elszívó berendezés alatt visszafolyató hűtő alkalmazásával 2,5 órán át forraljuk. Gondoskodni kell a távozó sósavgáz ártalmatlanságáról. Az elegyet 2,7 l vízzel hígítjuk és további 20 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. Lehűlés után a csapadékokat leszívjuk, levegőn vagy kb. 30–40 °C-on szárítószekrényben szárítjuk, majd 1-propanolból átkristályosítjuk. Hozam (tiszta termék): 83%, op.: 165–167 °C.

Alternatív módszer szerint 30,0 g 3-(3-hidroxi-propil)-2-tioxo-2,3-dihidro-kinazolin-4(1H)-ont [(VI) képl.,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = H$ ,  $n = 2$ ] 30 ml jégecet és 12 ml tömény kénsav elegyében melegíthetünk. 330 ml víz hozzáadása után az elegyet még további 15 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegy feldolgozása és tisztítása a fent leírtak szerint történik. A majdnem vékonyréteg-kromatográfiailag tiszta termék hozama 85%. Op. 165–167 °C (1-propanol).

#### 7. példa

3-(2-merkaptó-propil)-kinazolin-2,4(1H,3H)-dion

[(I) képl.,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = CH_3$ ,  $n = 1$ ]

24,5 g 2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-dion [(III) képl.,  $R^1 = H$ ] a 6. példa szerint 12,3 g 2-amino-propán-1-ollal [(IV) képl.,  $R^2 = CH_3$ ,  $n = 1$ ] reagáltatunk (2. oldat).

17,0 g kálium-hidroxid, 225 ml etanol és 36 ml széndiszulfid felhasználásával (a megfelelő mennyiségű kálium-metil-xantogenátot is használhatunk) a 6. példa szerint járunk el. A kapott elegyet a 2. oldattal egyesítjük és a 6. példa szerint reagáltatjuk. A kapott 3-(2-hidroxi-propil)-2-tioxo-2,3-dihidro-kinazolin-4(1H)-on [(VI) képl.,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = CH_3$ ,  $n = 1$ ] majdnem vékonyréteg-kromatográfiailag tiszta. Metanolból átkristályosítva tovább tisztíthatjuk.

A fentiek szerint kapott nyers, száraz termék 30,0 g-ját a 6. példa szerint visszük reakcióba. A tömény sósav jelenlétében végzett melegítés ideje 2 óra, a víz adagolása utáni melegítés időtartama 15 óra. A nyers terméket toluolból átkristályosítva 22,4 g (69%)

3-(2-merkaptó-propil)-kinazolin-2,4(1H,3H)-dion [(I) képl.,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = CH_3$ ,  $n = 1$ ] kapunk, amely 206–298 °C-on olvad.

#### 8. példa

6-klór-3-(3-merkaptó-propil)-kinazolin-2,4(1H,3H)-dion [(I) képl.,  $R^1 = 6-Cl$ ,  $R^2 = H$ ,  $n = 2$ ]

12,5 g 6-klór-2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-dion, 5,8 g 3-amino-propanol, 40 ml víz, valamint 7,0 g kálium-hidroxid, 100 ml etanol és 7,5 ml széndiszulfid felhasználásával a 6. példa szerint állítjuk elő a cím szerinti vegyületet, 4–4,5 óra reakcióidőben. Feldolgozáshoz az oldószerkelet 35–40 ml-jét ledesztilláljuk és az oldatot szűrjük. A szűrletet ecetsavval megsavanyítjuk. 6 g nyers 6-klór-3-(3-hidroxipropil)-2-tioxo-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-ont [(VI) képl.,  $R^1 = 6-Cl$ ,  $R^2 = H$ ,  $n = 2$ ] kapunk. A szűrlethez 150 g jeget adva további 1,1 g nyers terméket nyerünk. A terméket 1-propanolból átkristályosíthatjuk. Op. 255–257 °C.

A fentiek szerint kapott tiszta termék 3 g-ját a 6. példa szerint nyers 6-klór-3-(3-merkaptó-propil)-kinazolin-2,4(1H,3H)-dionná [(I) képl.,  $R^1 = 6-Cl$ ,  $R^2 = H$ ,  $n = 2$ ] reagáltatjuk. 1-propanolból végzett átkristályosítás után 1,96 g (66%) tiszta terméket kapunk.

#### 9. példa

3-(2-merkaptó-etil)-kinazolin-2,4(1H,3H)-dion [(I) képl.,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = H$ ,  $n = 1$ ]

a) S-[2-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-3-il)-etil]-izotüriónium-klorid [(XVII) képl.,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = H$ ,  $n = 1$ , Hal = Cl]

4,5 g (20 mmól) 3-(2-klór-etil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin [(XVI) képl.,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = H$ ,  $n = 1$ , Hal = Cl], 3,1 g (40 mmól) porított tiokarbamid és 100 ml metilglükol elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával 45 percen át forraljuk. A reakcióelegyet 4 °C-on 12 órán át állni hagyjuk, utána a csapadékot elkülönítjük, kevés jeges vízzel mossuk, majd a levegőn szárítjuk.

5,1 g vékonyréteg-kromatográfiailag tiszta S-[2-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-3-il)-etil]-izotürióniumkloridot kapunk, amely vízmentes etanolban történő kiforrálás után 259–263 °C-on olvad. Hozam: 85%. A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat futtatóelegye: toluol: acetone: metanol 7: 2: 1.

b) 3-(2-merkaptó-etil)-kinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Az a) szerint előállított vegyület 2,84 g-ját (10 mmól) nitrogén légkör alatt 150 ml 0,25 N nátrium-hidroxid-oldathoz adunk –5 °C és +5 °C közötti hőmérsékleten. A nitrogéngáz bevezetését folytatva az elegyet a teljes átalakulásig (max. 20 percig) reagáltatjuk. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiásan követjük (miközben a reakcióelegyet –18 °C-on tároljuk). Végül az oldatot szűrjük, kb. 45 ml sósavval megsavanyítjuk, és zárt edényben kb. 4 °C-on 6–8 órán át tároljuk. A csapadékot elválasztjuk, vízzel mossuk, a levegőn szárítjuk és 1-propanolból, illetve jégecetből átkristályosítjuk. Op. 192–194 °C (1-propanol).

#### 10. példa

3-(3-merkaptó-propil)-kinazolin-2,4(2H,3H)-dion [(I) képl.,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = H$ ,  $n = 2$ ]

a) S-[3-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-3-il)-propil]-izotüriónium-klorid [(XVII) képl.,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = H$ ,  $n = 2$ , Hal = Cl]

0,48 g (2 mmól) 3-(3-klór-propil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin [(XVI) képl.,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = H$ ,  $n = 2$ , Hal = Cl] és 0,31 g (4 mmól) porított tiokarbamidot visszafolyató hűtő alkalmazásával 3 órán át forraljuk. A reakcióelegyhez vízmentes dietil-étert adunk, és a kivált csapadékot elkülönítjük, kevés jeges vízzel mossuk és a levegőn szárítjuk. 0,29 g tiszta cím szerinti terméket kapunk.

Hozam: 46%, op.: 224–228 °C (vízmentes etanolban kiforrálva)

b) 3-(3-merkaptó-propil)-kinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Az a) szerint előállított vegyületből állítjuk elő a cím szerinti terméket a 9b példában leírtak alapján. Op. 165–167 °C (1-propanol)

#### 11. példa

3-(2-merkaptó-propil)-kinazolin-2,4(1H,3H)-dion [(I) képl.,  $R^1 = 1$ ,  $R^2 = CH_3$ ,  $n = 1$ ]

a) S-[2-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-3-il)-propil]-izotüriónium-klorid [(XVII) képl.,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = CH_3$ ,  $n = 2$ , Hal = Cl]

3-(2-klór-propil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrokinazolinból [(XVI) képl.,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = CH_3$ ,  $n = 1$ , Hal = Cl] kiindulva állítjuk elő a 10a példában leírtak szerint. A visszafolyatás időtartama 75 perc.

Hozam: 0,32 g (az elméleti hozam 51%-a), op.: 225–232 °C (vízmentes etanolban kiforrálva).

b) 3-(2-merkaptó-propil)-kinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Az a) szerint kapott vegyületből kiindulva állítjuk elő a cím szerinti terméket a 9b példában leírtak szerint.

Op. 206–208 °C (toluol).

#### 12. példa

6-metil-3-(3-merkaptó-propil)-kinazolin-2,4(1H,3H)-dion [(I) képl.,  $R^1 = 6-CH_3$ ,  $R^2 = H$ ,  $n = 2$ ]

a) S-[3-(6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-3-il)-propil]-izotüriónium-klorid [(XVII) képl.,  $R^1 = CH_3$ ,  $R^2 = H$ ,  $n = 2$ , Hal = Cl]

A 10a példa szerint állítjuk elő a cím szerinti terméket 0,506 g (2 mmól) 6-metil-3-(3-klór-propil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrokinazolinból [(XVI) képl.,  $R^1 = CH_3$ ,  $R^2 = H$ ,  $n = 2$ , Hal = Cl] és 0,17 g (2,2 mmól) porított tiokarbamidból 4 ml metilglükolban. A reakcióelegyet –15 °C-on 12 órán át tárolva 0,25 g, a szűrlethez vízmentes dietil-étert adva további 0,08 g S-[3-(6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-3-il)-propil]-izotüriónium-kloridot nyerünk.

Hozam: 49%, op.: 151–153 °C (vízmentes etanolban kiforrálva)

A kiindulási anyagként szükséges 6-metil-3-(3-

klórpropil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrokinazolin 6-metil-3-(3-hidroxi-propil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrokinazolin (op.: 196–197 °C etanolból, kristály-átalakulás 182–184 °C-on) és tionilklorid Grout és Partridge (J. Org. Chem. 1960, 3546) szerint végzett reagáltatása útján állítjuk elő. Hozam: 91%.

b) 6-metil-3-(3-merkaptó-propil)-kinazolin-2,4-(1H,3H)-dion

Az a) pont szerint kapott vegyületből állítjuk elő a cím szerinti terméket a 9b példában leírtak szerint. Op. 272–274 °C (1-propanol)

### 13. példa

6-klór-3-(2-merkaptó-etil)-kinazolin-2,4-(1H,3H)-dion [(I) képl.,  $R^1 = 6\text{-Cl}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $n = 1$ ]

A 9–12. példák szerint járunk el, op.: 331–333 °C (jégecet)

### 14. példa

Az 1–13. példák szerint az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

- 6-metil-3-(2-merkaptó-etil)-kinazolin-2,4-(1H,3H)-dion op: 309–311 °C (1-propanol);
- 6-bróm-3-(3-merkaptó-propil)-kinazolin-2,4-(1H,3H)-dion. op.: 220–221 °C (jégecet);
- 6-fluor-3-(2-merkaptó-etil)-kinazolin-2,4-(1H,3H)-dion, op.: 240–242 °C (1-propanol);
- 6-fluor-3-(3-merkaptó-propil)-kinazolin-2,4-(1H,3H)-dion, op.: 180–181 °C (1-propanol);
- 6,7-dimetoxi-3-(2-merkaptó-propil)-kinazolin-2,4-(1H,3H)dion, op.: 262–264 °C (etanol).

### 15. példa

45 mg 3-(2-merkaptó-etil)-kinazolin-2,4-(1H,3H)-diont tartalmazó tabletták előállítása

Összetétel:

1 db tablettá 45,0 mg hatóanyagot, 35,0 mg laktózt, 25,0 mg burgonyakeményítőt, 3,5 mg polivinilpirrolidont és 1,5 mg magnézium-sztearátot tartalmaz.

Előállítás

A burgonyakeményítővel és laktózzal összekevert porított hatóanyagot a polivinilpirrolidon 20%-os etanolos oldatával egyenletesen átnedvesítjük, 1,5 mm-es szemméretű szitán keresztül nyomjuk, 40 °C-on szárítjuk, majd a masszát újból szitán (1,0 mm-es) áttörjük. A kapott granulátumot magnézium-sztearáttal összekeverjük és tablettává sajtoljuk. Egy tablettá tömege 110 mg.

### 16. példa

30,0 mg 3-(2-merkaptó-etil)-kinazolin-2,4-(1H,3H)-diont tartalmazó dragsék előállítása

Összetétel

Egy dragsémag 30,0 mg hatóanyagot, 30,0 mg laktózt, 16,5 mg kukoricakeményítőt, 2,8 mg polivinilpirrolidont és 0,7 mg magnézium-sztearátot tartalmaz.

Előállítás

A laktózzal és kukoricakeményítővel összekevert porított hatóanyagot a polivinilpirrolidon 20%-os etanolos oldatával egyenletesen átnedvesítjük, 1,5 mm-es

szemméretű szitán keresztül nyomjuk, 40 °C-on szárítjuk, majd a masszát újból szitán (1,0 mm-es) áttörjük. A kapott granulátumot magnézium-sztearáttal összekeverjük és dragsémaggá sajtoljuk. Egy mag tömege 110 mg. Az így kapott dragsémagokat ismert módon bevonattal látjuk el és polírozzuk.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű 3-(merkaptóalkil)-kinazolin-2,4-(1H,3H)-dion-származékok, valamint tautomerjeik és fiziológiailag elviselhető alkálifém- és ammóniumsók előállítására – az (I) általános képletben

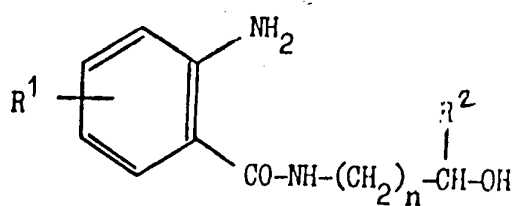
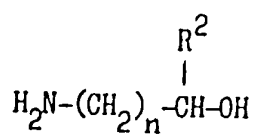
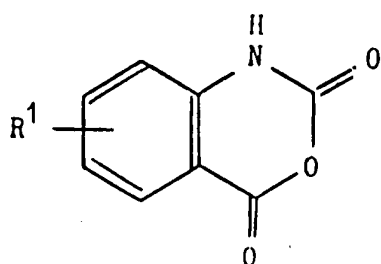
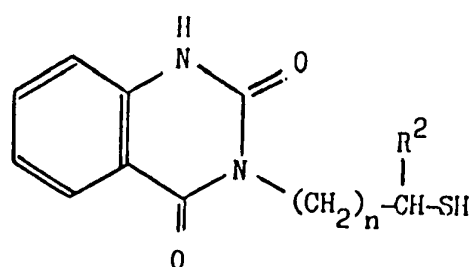
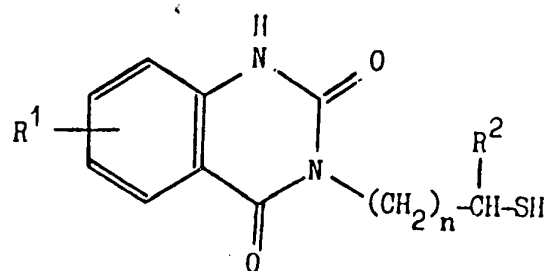
$R^1$  jelentése hidrogénatom, 6-metilcsoport, 6-fluor-, 6-klór-, 6-brómatom vagy 6,7-dimetoxicsoport,  $R^2$  jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport és  $n$  értéke 1 vagy 2 –

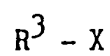
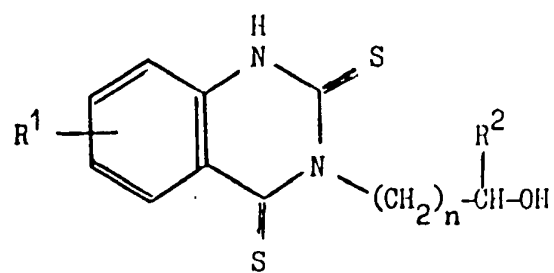
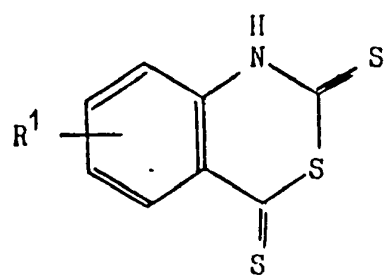
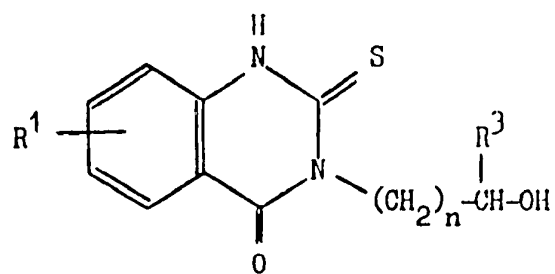
azzal jellemezve, hogy

a) egy (III) általános képletű 2H-3,1-benzoxazin-2,4-(1H)-diont – amelyben  $R^1$  jelentése a fenti – egy (IV) általános képletű aminoalkohollal – a (IV) általános képletben  $R^2$  és  $n$  jelentése a fenti – előnyösen vizes közegben reagáltatunk, a kapott (V) általános képletű vegyületet – az (V) általános képletben  $R^1$ ,  $R^2$  és  $n$  jelentése a fenti – 1–3 szénatomos alkanol, széndiszulfid és kálium- vagy nátrium-hidroxid, illetve kálium- vagy nátrium-xantogenát reakcióoldatában – előnyösen visszafolyatós hűtő alkalmazásával – melegítjük, a reakcióelegyet lehűtjük, savanyítjuk és a kapott (VI) általános képletű vegyületet – a (VI) általános képletben  $R^1$ ,  $R^2$  és  $n$  jelentése a fenti – tömény ásványi savval, előnyösen sósavval vagy kénsavval vagy az említett ásványi savak ecetsavval és/vagy hangyasavval alkotott elegyével melegítjük, majd a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, majd visszafolyatós hűtő alkalmazásával újból melegítjük, vagy

b) egy (VII) általános képletű 4H-3,1-benzoxazin-2,4-(1H)diont – a (VII) általános képletben  $R^1$  jelentése a fenti – egy (IV) általános képletű aminoalkohollal – a (IV) általános képletben  $R^2$  és  $n$  jelentése a fenti – poláros szerves oldószerben reagáltatunk, a kapott (VIII) általános képletű vegyületet – a (VIII) általános képletben  $R^1$ ,  $R^2$  és  $n$  jelentése a fenti – vizes-alkanolos közegben, savmegkötőszer, előnyösen alkálifémhidroxid vagy trietil-amin jelenlétében egy (IX) általános képletű alkilhalogenniddel – a (IX) általános képletben  $R^3$  1–3 szénatomos alkilcsoportot jelent, míg X jelentése jód- vagy brómatom – szobahőmérsékleten reagáltatjuk, a kapott (X) általános képletű vegyületet – a (X) általános képletben  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése a fenti – alkanolos ásványi savval, előnyösen vízmentes etanolos sósavval kezeljük, és a kapott (XI) általános képletű triciklusos kinazoliniumsót – a (XI) általános képletben  $R^1$ ,  $R^2$  és  $n$  jelentése a fenti, míg Y savaniont, előnyösen klóraniont jelent – alkanolos-vizes nátriumhidroxidos kezeléssel, szűréssel és a

- szűrlet híg ásványi savval végzett savanyításával (I) általános képletű vegyületté vagy tautomerjévé alakítjuk, vagy
- c) egy (III) általános képletű 2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)diont – a (III) általános képletben  $R^1$  jelentése a fenti – egy (XII) általános képletű bisz(aminoalkil)-diszulfánnal vagy sójával, előnyösen dihidrokloridjával – a (XII) általános képletben  $R^2$  és  $n$  jelentése a fenti – oldószerben reagáltatunk, a kapott (XIII) általános képletű vegyületet – a (XIII) általános képletben  $R^1$ ,  $R^2$  és  $n$  jelentése a fenti – egy (XIV) általános képletű klórhangyasav-alkilészterrel – a (XIV) általános képletben  $R^4$  jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport – oldószeres közegben reagáltatjuk, és a kapott (XV) általános képletű vegyületet – a (XV) általános képletben  $R^1$ ,  $R^2$  és  $n$  jelentése a fenti – adott esetben végzett tisztítás vagy szárítás után oldószeres közegben in statu nascendi hidrogénnel (I) általános képletű vegyületté vagy tautomerjévé alakítjuk, vagy
- d) egy (XVI) általános képletű 3-(halogénalkil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin – a (XVI) általános képletben  $R^1$ ,  $R^2$  és  $n$  jelentése a fenti és Hal klór- vagy brómatomot jelent – 80–150 °C-on tiokarbamidral reagáltatunk és a kapott (XVII) általános képletű S-[ $R^1$ -(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-3-il)-alkil]-izotiuurónium-halogenidet – a (XVII) általános képletben  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $n$  és Hal jelentése a fenti – adott esetben elkülönítés után alkálifémhidroxid-oldattal, előnyösen nitrogén légkör alatt –10 °C és +15 °C közötti hőmérsékleten (I) általános képletű vegyületté vagy tautomerjévé alakítjuk,
- és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet fiziológiailag elviselhető alkálifém- vagy ammóniumsóvá alakítjuk.
2. Az 1. igénypont szerinti d) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (XVI) általános képletű vegyületet és a tiokarbamidot 1 : 1 és 1 : 3 közötti mólarányban visszük reakcióba.
3. Az 1. vagy 2. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (XVII) általános képletű vegyület előállításakor a reakciókomponenseket protikus oldószerben, előnyösen metilglükolban vagy 1-butanolban reagáltatjuk visszafolyató hűtő alkalmazásával.
4. Az 1. igénypont szerinti d), illetve a 2. vagy 3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (XVII) általános képletű vegyületet 0,1–1,0 N, előnyösen 0,25 N nátrium-hidroxid oldattal, mechanikai rázással vagy keveréssel reagáltatjuk (I) általános képletű vegyületté.
5. Eljárás főleg emberi és állati immunbetegségek és/vagy vírusfertőzések kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy vagy több, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet, tautomerjét – az (I) általános képletben  $R^1$ ,  $R^2$  és  $n$  jelentése az 1. igénypontban megadott – vagy fiziológiailag elviselhető alkálifém- vagy ammóniumsóját a gyógyszergyártásban szokásos hordozó- és egyéb segédanyagokkal összekeverjük és gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.
6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) általános képletű vegyületek egy szűkebb kört alkotó (II) általános képletű vegyületek – a (II) általános képletben  $R^2$  és  $n$  jelentése az 1. igénypontban megadott – valamelyikét, vagy tautomerjét vagy fiziológiailag elviselhető alkálifém- vagy ammóniumsóját alkalmazzuk.
7. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként 3-(2-merkaptó-etil)-kinazolin-2,4(1H,3H)-diont alkalmazunk.





(IX)

