

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

182733

B'

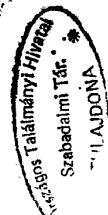
Nemzetközi osztályozás:

(51) NSZO₃

C 07 D 239/90

C 07 D 239/91

C 07 D 401/04



Bejelentés napja: (22) 1979. XII. 19. (21) II-311

Elsőbbsége: (33) JP (32) 1978. XII. 19.
(31) 155,764/78 1979. X. 3. 126,738/79
1979. X. 18. 133,582/79 1979. XI. 5. 141,987/79

Közzététel napja: (42) 1983. V. 30.

Megjelent: 1987. V. 25.

(72)

Ishikawa Masayuki, gyógyszerész, Tokió, Tanaka Hiromichi, gyógyszervegyész, Jokohama, Eguchi, gyógyszervegyész, ITO Shigeru, vegyész, Magareyama Takashima Yoshimi, vegyész, Akishima, Kobayashi Masahiko, vegyész, Kokubunji, JP

(73)

Ishikawa Masayuki, Tokió, JP

(54)

Eljárás szubsztituált kinazolin-származékok előállítására

(57)KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új (I) általános képletű szubsztituált kinazolin-származékok előállítására. Az új vegyületek mint értágítók, vérnyomáscsökkentők és antiateroszklerotikus szerek alkalmazhatók az ischaemiás szívbetegségek, az ischaemiás agyi betegségek, a magas vérnyomás és az ateroszklerózis kezelésére.

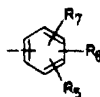
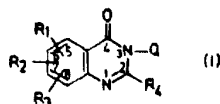
A képletben

R_1 és R_3 jelentése 1-4 szénatomos alkil-csoport,
 R_2 jelentése vagy elágazó szénláncú, 2-5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, ahol R_1 , R_2 és R_3 a gyűrű 5-, 6- és 7-helyzetű, illetve a 6-, 7- és 8-helyzetű szénatomjaihoz kapcsolódik, a megadott sorrendben,
 R_4 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1-7 szénatomos alkil-csoport, monohalogén-metilcsoport, trihalogén-metilcsoport, vagy hidroximetilcsoport,
 Q jelentése valamely (1) vagy (2) általános képletű csoport, ahol
 R_5 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy 1-4 szénatomos alkoxycsoport,
 R_6 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxycsoport, trifluor-metilcsoport vagy nitrocsoport, vagy együttesen metiléndioxi-csoportot képez, amikor a két szubsztituens a gyűrű egymás melletti szénatomjaihoz kapcsolódik,

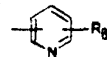
R_7

jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxycsoport, trifluor-metilcsoport, nitrocsoport, cianocsoport, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkanoilcsoport, karboxilcsoport, 2-5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, hidroximetilcsoport, karboximetilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, -metilcsoport, amino-csoport, di(1-4 szénatomos alkil)-amino- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-(1-4 szénatomos alkil)-csoport,
 R_8 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

azaz a feltétellel, hogy ha R_4 jelentése metilcsoport, vagy ha R_1 , R_2 és R_3 a gyűrű 6-, 7- illetve 8-helyzetű szénatomjaihoz kapcsolódnak a megadott sorrendben és R_4 jelentése hidroximetilcsoport, akkor R_5 , R_6 és R_7 egyidejű jelentése hidrogénatomtól eltérő.



(1)



(2)

A találmány tárgya eljárás új szubsztituált kinazolinon-származékok előállítására. Az új vegyületek mint értágítók, vérnyomáscsökkentők és antiateroszklerotikus szerek alkalmazhatók az ischaemiás szívbetegségek, az ischaemiás agyi betegségek, a magas vérnyomás és az ateroszklerózis kezelésére.

Közelebbről, a találmány tárgya eljárás az új /I/ általános képletű szubsztituált kinazolinon-származékok és savaddíciós sóik előállítására, ahol a képletben

- R₁ és R₃ jelentése 1-4 szénatomos alkil-csoport,
 R₂ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncu, 2-5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, ahol R₁, R₂ és R₃ a gyűrű 5-, 6- és 7-helyzetű, illetve 6-, 7- és 8-helyzetű szénatomjaihoz kapcsolódik a megadott sorrendben,
 R₄ jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncu 1-7 szénatomos alkilcsoport, monohalogén-metilcsoport, trihalogén-metilcsoport vagy hidroxil-metilcsoport,
 Q jelentése valamely /1/ vagy /2/ általános képletű csoport, ahol
 R₅ jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport,
 R₆ jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, trifluor-metilcsoport vagy nitrocs csoport, vagy
 R₅ és R₆ együttesen metiléndioxi-csoportot képez, amikor a két szubsztituens a gyűrű egymás melletti szénatomjaihoz kapcsolódik,
 R₇ jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, trifluor-metilcsoport, nitro-csoport, cianocs csoport, hidroxil-csoport, 1-4 szénatomos alkanoilcsoport, karboxilcsoport, 2-5 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport, hidroxil-metilcsoport, karboxil-metilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-metilcsoport, amino-csoport, di/1-4 szénatomos alkil/-amino- vagy di/1-4 szénatomos alkil/-amino-/1-4 szénatomos alkil/-csoport,
 R₈ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

azzal a feltétellel, hogy ha R₄ jelentése metilcsoport, vagy ha R₁, R₂ és R₃ a gyűrű 6-, 7- illetve 8-helyzetű szénatomjaihoz kapcsolódnak a megadott sorrendben és R₄ jelentése hidroxil-metilcsoport, akkor R₅, R₆ és R₇ egyidejű jelentése hidrogénatomtól eltérő.

Ismeretes, hogy a 7-alkoxi-karbonil-6,8-dialkil-1-ftalazon 4-es helyzetben hidroxil-metilcsoportot vagy más szubsztituens tartalmazó származékai gátolják a trombózis és az ateroszklerózis kialakulását [3 963 716 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás]. Ismert továbbá, hogy a 3-fenil-4/3H/-kinazolinon egyik származéka, a 2-metil-3-/o-tolil/-4/3H/-kinazolinon /methaqualone/szedatív és hipnotikus hatással rendelkezik [lásd Klosa, J. Prakt. Chem., 14, 84 /1961/7].

Azt találtuk, hogy az /I/ általános képletű szubsztituált kinazolinon-származékok és savaddíciós sóik könnyen előállíthatók, csekély a toxicitásuk, és kedvezőbb farmakológiai tu-

lajdonságokkal /értágító, vérnyomáscsökkentő, görcsoldó és anti-ateroszklerotikus hatás/ rendelkeznek, mint az ismert vegyületek. Az új /I/ általános képletű vegyületek hatékony tágitó és görcsoldó hatást fejtenek ki a véredényekre, például a koszorúérre és az agyi artériára. Jelentősen csökkentik az erekkel kapcsolatos sima izmok tónusát is.

Az értágító hatásnak megfelelően az új /I/ általános képletű szubsztituált kinazolinon-származékok hatékonyan csökkentik és normalizálják a vérnyomást a magas vérnyomásu patkányokat alkalmazó, vérnyomáscsökkentő tesztek során. Emellett azt tapasztaltuk, hogy a koleszterin adagolásával kísérletileg létrehozott ateroszklerózis vizsgálatánál az /I/ általános képletű új vegyületek igen hatékonyan gátolták az ateroszklerozist és a koleszterinnek az érfalakra történő lerakódását. Ezek a farmakológiai hatások kiegészítik egymást, és értékes gyógyszer-hatóanyagokká teszik az új /I/ általános képletű vegyületeket az ischaemiás megbetegedések - például a szívinfarktus és az agyi infarktus -, a magas vérnyomás és az ateroszklerotikus megbetegedések kezelésénél.

Ezért a találmány célja az új /I/ általános képletű szubsztituált 4-kinazolinon-származékok és savaddíciós sóik előállítás.

A találmány további célja hatóanyagként az /I/ általános képletű vegyületeket vagy savaddíciós sóikat tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítása, amelyek felhasználhatók az ischaemiás rendellenességek, a magas vérnyomás, az ateroszklerózis és más betegségek kezeléséhez.

Az /I/ általános képletben R_1 és R_3 jelentése 1-4 szénatomos alkil-csoport, például metil-csoport, R_2 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncu, 1-5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, s R_1 , R_2 és R_3 a gyűrű 5-, 6- és 7-helyzetű, illetve 6-, 7- és 8-helyzetű szénatomjaihoz kapcsolódik, a megadott sorrendben.

R_4 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncu alkilcsoport, előnyösen 1-6 szénatomos alkilcsoport, mono-halogén-metilcsoport, trihalogén-metil-csoport, vagy hidroxil-metil-csoport.

Q jelentése valamely /1/ vagy /2/ általános képletű csoport, ahol R_5 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport; R_6 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, trifluor-metilcsoport vagy nitro csoport; továbbá R_5 és R_6 együttesen metiléndioxi-csoportot képezhet, ha a gyűrű szomszédos szénatomjaihoz kapcsolódnak; R_7 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, trifluor-metilcsoport, nitro csoport, cianocsoport, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkanoilcsoport, például acetilcsoport, karboxilcsoport, 2-5 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport, hidroxil-metilcsoport, karboxi-metilcsoport, /1-4 szénatomos alkoxi/-karbonil-metilcsoport, amino-csoport, di/1-4 szénatomos alkil/-aminocsoport vagy di/kisszénatom-számu alkil/-amino-/kis szénatomszámu alkil/-csoport, előnyösen di/1-3 szénatomos alkil/-amino-/1-4 szénatomos alkil/-csoport; R_8 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

Abban az esetben, ha R_4 jelentése metilcsoport, vagy ha R_1 , R_2 és R_3 a gyűrű 6-, 7- illetve 8-helyzetű szénatomjaihoz

kapcsolódik a megadott sorrendben és R_4 hidroximetilcsoportot jelent; akkor R_5 , R_6 és R_7 nem jelenthet egyidejűleg hidrogénatomot.

Az /I/ általános képletű vegyületet vagy savaddíciós sóit úgy állíthatjuk elő, hogy valamely /II/ általános képletű vegyületet, ahol R_1 , R_2 és R_3 jelentése a fenti, egy /III/ általános képletű savszármazékkal, ahol R_4 jelentése a fenti, X jelentése halogénatom vagy egy $-O-C(=O)-R_4$ általános képletű csoport, ahol R_4 jelentése hidrogénatom, továbbá X jelenthet hidroxil-csoportot vagy acetoxi-csoportot, reagáltatunk, majd a kapott terméket egy /IV/ általános képletű aminnal, ahol Q jelentése a fenti, reagáltatjuk.

Ugy is eljárhatunk, hogy valamely /II/ általános képletű vegyület karboxil-csoportját reakcióképes csoporttá alakítjuk, és a /II/ általános képletű vegyület így kapott reakcióképes származékát reagáltatjuk egy /IV/ általános képletű aminnal, majd a kapott terméket a /III/ általános képletű savszármazékkal reagáltatjuk.

A fenti, találmány szerinti eljárásokkal nyert reakcióterméket kívánt esetben hidrolizáljuk vagy redukáljuk, és ugyancsak kívánt esetben a terméket savval - célszerűen gyógyászatilag elfogadható savval - savaddíciós sóvá alakítjuk.

Az R_4 helyén hidrogénatomot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületek, ahol R_1 , R_2 , R_3 és Q jelentése a fenti, az /I/' általános képlettel is jellemezhetők, ahol R_1 , R_2 , R_3 és Q jelentése a fenti, R'_4 jelentése hidrogénatom.

Az /I/' általános képletű vegyületeket és savaddíciós sóikat úgy is előállíthatjuk, hogy valamely /II/' általános képletű vegyületet, ahol R_1 , R_2 és R_3 jelentése a fenti, R' jelentése hidrogénatom vagy kisszenatomszámu alkil-csoport, egy /V/ általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol Q jelentése a fenti, majd a kapott terméket adott esetben hidrolizáljuk vagy redukáljuk, és kívánt esetben savval - célszerűen egy gyógyászatilag alkalmas savval - savaddíciós sóvá alakítjuk.

Az /I/ általános képletű új kinazolin-származékok előállításai lehetőségeit az A., B. és C. reakcióvázlaton mutatjuk be vázlatosan.

Az A. és B. reakcióvázlaton látható reakciókhoz /II/ általános képletű vegyületként például az alábbiakat alkalmazzuk:

2-amino-5-/etoxi-karbonil/-4,6-dimetil-benzoésav,
2-amino-4,6-dimetil-5-/propoxi-karbonil/-benzoésav,
2-amino-5-/izopropoxi-karbonil/-4,6-dimetil-benzoésav,
2-amino-5-/butoxi-karbonil/-4,6-dimetil-benzoésav,
2-amino-5-/izobutoxi-karbonil/-4,6-dimetil-benzoésav,
2-amino-4-/etoxi-karbonil/-3,5-dimetil-benzoésav,
2-amino-4-/izopropoxi-karbonil/-3,5-dimetil-benzoésav,
2-amino-4-/butoxi-karbonil/-3,5-dimetil-benzoésav,
2-amino-4-/izobutoxi-karbonil/-3,5-dimetil-benzoésav.

A /II/ általános képletű vegyületet önmagában ismert módon állíthatjuk elő, például 4-/alkoxi-karbonil/-3,5-dialkil-ftálimid Hoffmann-átrendezésével (lásd Eguchi és Ishikawa, Report of Institute for Medical and Dental Engineering, Tokyo Medical and Dental University, 11, 55 /1977 vagy egy 2,4-/dialkoxi-karbonil/-3,5-dialkil-benzoésav-azid Curtius-átrendezésével.

Az A. és B. reakcióvázlaton feltüntetett /III/ általános képletű vegyületként például a következőket használhatjuk: hangyasav, hangyasav-ecetsav-anhidrid, ecetsavanhidrid, propionsavanhidrid, izopropionsavanhidrid, n-vajsavanhidrid, izovajsavanhidrid, valeriansavanhidrid, izovaleriansavanhidrid, trifluor-ecetsavanhidrid, acetilklorid, acetilbromid, propionilklorid, propionilbromid, izopropionilklorid, izopropionilbromid, butirilklorid, butirilbromid, izobutirilklorid, izobutirilbromid, izovalerilklorid, izovalerilbromid, hexanoilklorid, hexanoilbromid vagy trifluoracetilklorid.

Az A. és B. reakcióvázlaton jelzett /IV/ általános képletű vegyületként például a következő aminokat használhatjuk: o-, m- és p-klór-anilin, anilin, o-, m- és p-bróm-anilin, o-, m- és p-fluor-anilin, o-, m- és p-toluidin, o-, m- és p-anizidin, 3,4-dimetoxi-anilin, 3,4-metiléndioxi-anilin, alfa, alfa, alfa-trifluor-o-, -m- és -p-toluidin, o-, m- és p-nitro-anilin, o-, m- és p-ciano-anilin, o-, m- és p-aminofenol, o-, m- és p-amino-benzoészav és metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil- valamint terc-butil-észterei, o-, m- és p-amino-fenil-ecetsav és metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil- és terc-butil-észterei, o-, m- és p-amino-acetofenon, N,N-dimetil-o-, -m- és -p-fenilén-diamin, N,N-dietyl-o-, -m- és -p-fenilén-diamin, 2,4-diklór-anilin, 2,6-diklór-anilin, 2,3-, 2,4-, 2,5- és 2,6-xilol, 2,4,6-trimetil-anilin, 3-klór-2-metil-anilin, 4-klór-2-metil-anilin, 5-klór-2-metoxi-anilin, 3-klór-4-metil-anilin, 4-hidroxi-2-metil-anilin, 2-amino-4-nitro-fenol, 2-amino-5-nitro-fenol, 2-amino-4-klór-fenol, 2-amino-4-metil-fenol, 4-amino-2-nitro-fenol, 4-metoxi-2-nitro-anilin, 2-metoxi-4-nitro-anilin, 2-metoxi-5-nitro-anilin, 2-bróm-4-metil-anilin, 4-/dietyl-amino/-2-metoxi-anilin, 2-klór-4-/trifluor-metil/-anilin, 4-klór-2-/trifluor-metil/-anilin, 2-nitro-4-/trifluor-metil/-anilin, o-, m- és p-/dietyl-amino-metil/-anilin, o-, m- és p-/dietyl-amino-metil/-anilin, 2-amino-, 3-amino- és 4-amino-piridin, 3-amino-2-metil-piridin és 3-amino-6-metil-piridin.

Az A. reakcióvázlat szerint valamely /II/ általános képletű vegyületet egy /III/ általános képletű vegyülettel reagáltatunk a /II/ általános képletű vegyület amino-csoportjának acilezése /vagy formilezése/ érdekében, majd a kapott terméket a /IV/ általános képletű aminnal visszük reakcióba.

Ha /III/ általános képletű vegyületként savhalogenidet alkalmazunk az acilezéshez, és a /III/ általános képletben R_4 jelentése hidrogénatomtól eltérő, akkor a /II/ és /III/ általános képletű vegyületek közötti reakciót célszerűen közömbös szerves oldószerben, például benzolban vagy toluolban végezzük, dehidrohalogénezó szer, például valamely bázis /mint piridin/ jelenlétében.

Ha /III/ általános képletű vegyületként savanhidridet, például ecetsavanhidridet használunk, akkor azt feleslegben vehetjük, és oldószer távollétében is dolgozhatunk, mivel a savanhidrid ekkor az oldószer szerepét is betölti. Ennél az eljárásnál elhagyhatjuk a bázis, például piridin, alkalmazását. Az acilezési reakció még szobahőmérsékleten is lejátszódik, és a reakcióhőmérséklet például szobahőmérséklet és mintegy 150 °C közötti lehet. A reakcióidőt tetszés szerint választjuk meg, az értéke általában 1-12 óra.

Az acilezőszer mennyiségét a reakciókörülményektől függően választjuk meg, a /II/ általános képletű vegyületet például 1-3 mólekvalens mennyiségben alkalmazhatjuk a /II/ általános képletű kiindulási vegyületre számolva. A /II/ általános képletű vegyületet nagyobb mennyiségben használhatjuk, ha oldószerként is kívánjuk egyidejűleg alkalmazni a reagáltatás során.

Az acilezési reakciónál a reakciókörülményektől vagy a feldolgozási körülményektől függően a terméket az /a/ vagy /a/' általános képletű vegyület alakjában kapjuk.

Általánosságban, ha a reakcióhőmérséklet alacsony, vagy ha a reakcióterméket savas közegben kezeljük, az /a/ általános képletű N-acilezett terméket kapjuk fő termékként. Ha viszont a reakcióhőmérséklet magas, akkor a fő termék az /a/' általános képletű 3,1,4-benzoxán-származék.

A találmány szerinti eljárás szempontjából azonban nem lényeges, hogy melyik vegyületet kapjuk fő termékként az acilezési reakció során. Ha akár az /a/ általános képletű vegyületet, akár az /a/' általános képletű vegyületet, akár pedig elegyeteket a /IV/ általános képletű aminnal kondenzáljuk, jó eredménnyel kapjuk a kívánt /I/ általános képletű terméket.

Az acilezési reakció termékét elkülönítés és tisztítás után reagáltathatjuk a /IV/ általános képletű aminnal. Ez azonban nem elengedhetetlen, és az acilezési reakció utáni reakcióelegyet közvetlenül is reakcióba vihetjük a /IV/ általános képletű aminnal. Ez az eljárás előnyös a gazdaságosság szempontjából.

Az acilezési reakciótermék és a /IV/ általános képletű amin közötti kondenzációs reakciót közömbös szerves oldószerben, például toluolban vagy xilolban végezhetjük, valamely kondenzálószer jelenlétében. Kondenzálószerként például foszfortrikloridot, sósavat vagy polifoszforsavat alkalmazhatunk. A kondenzálószer mennyisége például 0,3-10 mólekvalens lehet az /a/ és/vagy /a/' általános képletű reakciótermékhez viszonyítva. A /IV/ általános képletű amin például 1-3 mólekvalens mennyiségben használhatjuk az /a/ és/vagy /a/' általános képletű reakciótermék mennyiségéhez képest.

Az /a/ és/vagy /a/' általános képletű acilezési reakciótermék és a /IV/ általános képletű amin reakcióját célszerűen magasabb hőmérsékleten, például 80-150 °C között végezzük. A reakcióidő például 1-5 óra lehet.

Az alábbiakban részletesebben ismertetjük azt a találmány szerinti eljárást, amikor az R_n helyén hidrogénatomtól eltérő csoportot tartalmazó /III/ általános képletű vegyületet használunk.

Ha például /III/ általános képletű vegyületként ecetsavat alkalmazunk, a következőképpen járhatunk el:

A /III/ általános képletű kiindulási vegyületet ecetsavanhidridben oldjuk, majd az oldatot 1-3 órán át forraljuk visszafolyatós hűtő alatt. Az ecetsavanhidrid feleslegét csökkentett nyomáson lepároljuk, és a maradékot a szokásos módon feldolgozzuk. Így 80-95 %-os termeléssel kapjuk az /a/' általános képletű 3,1,4-benzoxanon-származékot. A kapott /a/' általános képletű terméket a /IV/ általános képletű aminnal reagáltatjuk oldószer, például toluol vagy xilol és kondenzálószer, például foszfortriklorid jelenlétében. Általában, előnyösen, az /a/' általános képletű vegyület minden móljára 1-2 mól /IV/ általános képletű vegyületet és 0,3-1,5 mól foszfortrikloridot hasz-

nálunk.

A kondenzálási reakciót előnyösen úgy végezzük, hogy a reakcióelegyet 2-5 órán át hevítjük az elegy forráspontját megközelítő hőmérsékleten. A reakcióelegyet ezután önmagában ismert módon dolgozzuk fel, és az /I/ általános képletű terméket 60-80 %-os termeléssel kapjuk, a /II/ általános képletű kiindulási vegyületre vonatkoztatva.

Abban az esetben, ha /III/ általános képletű savszármazékként savkloridot használunk, a találmány szerint például az alábbiak szerint járhatunk el:

A /II/ általános képletű vegyületet benzolban vagy toluolban oldjuk, és piridint adunk hozzá a /II/ általános képletű vegyület minden móljára számítva 5-30 mól mennyiségben. Ezután a kevert és jéggel hűtött reakcióelegyhez hozzácssepegtetünk 1-5 mólekvalens, előnyösen 1,2-3 mólekvalens mennyiségű savkloridot. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet szobahőmérsékleten állni hagyjuk 12-24 órán át, majd önmagában ismert módon feldolgozzuk. 60-90 %-os termeléssel kapjuk - a /II/ általános képletű kiindulási vegyületre számítva - az N-acilezett vegyületet. Ez utóbbit foszfortriklorid jelenlétében kondenzáljuk a /IV/ általános képletű aminnal a korábban ismertetett módon, és az ott megadott termeléssel kapjuk az /I/ általános képletű terméket.

Ha az R_4 helyén hidrogénatomot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületet kívánunk előállítani, az A. reakcióvázlaton feltüntetett találmány szerinti eljárás kivitelezése például a következőképpen történhet:

A /II/ általános képletű kiindulási vegyületet előnyösen Huffman eljárásával analóg módon formilezzük [Journal of Organic Chemistry, 23, 727-730 /1958/7].

Például egy reaktorba bemérünk a /II/ általános képletű kiindulási vegyületre vonatkoztatott 1-3 mólekvalens mennyiségű hangyasavat. Ezután hozzáadunk a hangyasav mennyiségére számított 2-2,5 mólekvalens mennyiségű ecetsavat. A hangyasav és az ecetsavanhidrid elegyét keverés közben 50-60 °C-ra melegítjük, és 1-2 órán át keverjük ezen a hőmérsékleten, majd lehűtjük. Keverés és hűtés közben hozzáadunk körülbelül 1 mól /II/ általános képletű vegyületet, és a reakcióelegyet több órán át reagáltatjuk szobahőmérsékleten, majd vízbe öntjük, és a kivált kristályos anyagot szűrjük. Ugy is eljárhatunk, hogy a reakcióelegyet szerves oldószerrel extraháljuk, és a szokásos módon feldolgozzuk. Általában 80-90 %-os termeléssel kapjuk a /II/ általános képletű kiindulási vegyület N-formil-származékát.

A formilezett vegyületet oldószerben, például toluolban vagy xilolban reagáltatjuk a /III/ általános képletű aminnal, kondenzálószer, előnyösen foszfortriklorid jelenlétében. A formilezett vegyület mennyiségére vonatkoztatva célszerűen 1-2 mólekvalens mennyiségben alkalmazzuk az amint és 0,3-1,5 mólekvalens mennyiségben a foszfortrikloridot. A reagáltatás során célszerűen 2-5 órán át tartjuk a reakcióelegyet az oldószer forráspontját megközelítő hőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyhez hideg vizet adunk, nátriumhidrogénkarbonáttal vagy nátriumkarbonáttal meglugosítjuk, szerves oldószerrel extraháljuk, és a szokásos módon feldolgozzuk. Ilyen módon általában 50-80 %-os termeléssel kapjuk az /I/ általános képletű terméket.

A B. reakcióvázlaton feltüntetett találmány szerinti el-

járásváltozat értelmében a /II/ általános képletű kiindulási vegyület karboxil-csoportját reakcióképes csoporttá alakítjuk, és a kapott terméket először a /IV/ általános képletű aminnal, majd a /III/ általános képletű savszármazékkal reagáltatjuk. A karboxil-csoportot például tionilklorid segítségével alakíthatjuk reakcióképes csoporttá. Ekkor a /II/ általános képletű vegyületet közömbös szerves oldószerben, például benzolban reagáltatjuk. A tionilkloridot célszerűen 2-10 mólekvalens mennyiségben alkalmazzuk a /III/ általános képletű vegyület mennyiségére vonatkoztatva. A reakcióelegyet 1-5 órán át tarthatjuk olyan hőmérsékleten, amelyen a reakcióelegy enyhe forrásban van. Az oldószert és a tionilklorid feleslegét ezután lepároljuk, a visszamaradó anyagot elkülönítés és tisztítás nélkül oldószerben, például benzolban, diklórmétánban vagy kloroformban oldjuk, és a /II/ általános képletű vegyület mennyiségére számított 1-3 mólekvalens mennyiségű /IV/ általános képletű amin adunk hozzá. Az elegyet 2-20 órán át keverjük szobahőmérsékleten vagy néhány órán át 70-100 °C-on tartjuk. Ilyen módon a /II/ általános képletű vegyület anilid-származékát kapjuk, amely a /b/ általános képlettel jellemezhető. A képletben R_1 , R_2 , R_3 és Q jelentése az /I/ általános képletnél megadott. Általában 70-90 %-os termelést érünk el, a /II/ általános képletű kiindulási vegyületre számítva. Előnyösen elkülönítés és tisztítás után a kapott /b/ általános képletű vegyületet oldószerben, például jégecetben oldjuk, és a /III/ általános képletű savszármazékot, ahol X jelentése előnyösen klór- vagy brómatom, hozzáadjuk, például 1-5 mólekvalens mennyiségben. A reakcióelegyet általában 100-150 °C-on tartjuk 1-5 órán át, majd a szokásos módon feldolgozzuk. Így 50-80 %-os termeléssel kapjuk az /I/ általános képletű vegyületet, a /b/ általános képletű vegyületre vonatkoztatva.

Abban az esetben, ha az R_4 helyén hidrogénatomot tartalmazó /III/ általános képletű savszármazékot használunk, célszerűen úgy járunk el, hogy a reakciókomponenseket kondenzálószer, például foszfortriklorid, sósav vagy polifoszforsav jelenlétében 100-150 °C közötti hőmérsékleten hevítjük. Ha kondenzálószerként foszfortrikloridot alkalmazunk, akkor a reagáltatást előnyösen oldószerben, például toluolban végezzük.

A B. reakcióvázlaton feltüntetett eljárás kivitelezésénél különösen előnyösen járhatunk el akkor, ha R_4 halogén-metil-csoportot jelent. Az így kapott, az R_4 helyén klór-metil-csoportot tartalmazó /I/ általános képletű vegyületet alkálifémfluoriddal, például káliumfluoriddal hevithetjük néhány órán át 150-180 °C közötti hőmérsékleten, oldószer, például dimetil-szulfoxid, etilén-glikol-dimetil-éter vagy etilén-glikol jelenlétében, és ekkor a megfelelő fluor-metil-származékhoz jutunk.

Az /I/ általános képletű vegyületek körébe tartozó /Ib/ általános képletű vegyületet, ahol R_4 jelentése hidroxil-metil-csoport, R_1 , R_2 , R_3 és Q jelentése az /I/ képletnél megadott, úgy állíthatjuk elő, hogy valamely, szintén az /I/ általános képletű vegyületek körébe tartozó /Ia/ általános képletű vegyületet, ahol R_4 jelentése halogén-metil-csoport, R_1 , R_2 , R_3 és Q jelentése az /I/ képletnél megadott, hidrolizálunk. A hidrolizist önmagában ismert módon végezhetjük, közvetlenül sav vagy lúg alkalmazásával. Előnyösen azonban úgy járunk el, hogy az /Ia/ általános képletű halogén-metil vegyületet valamely alifás karbonsav alkálifémsójjával, célszerűen nátrium-acetáttal reagál-

tatjuk, majd az így kapott /Ic/ általános képletű alkanooiloxi-vegyületet, ahol R_1 , R_2 , R_3 és Q jelentése az /I/ általános képletnél megadott R' jelentése kisszénatomszámu alkil-csoport, előnyösen metil-csoport, savval vagy lúggal hidrolizáljuk.

A fentebb ismertetett reakciókat a D. reakcióvázlat mutatja be.

Az /Ia/ általános képletű vegyület hidrolizisét például a következőképpen végezhetjük:

Az /Ia/ általános képletű vegyületet oldószerben, például etanolban, dimetil-formamidban vagy dimetil-szulfoxidban oldjuk, és az oldathoz vízmentes nátrium-acetátot adunk 1-3 mólekiválens mennyiségben. Ezután az oldathoz előnyösen nátriumjodidot vagy káliumjodidot adunk, célszerűen 0,1-0,5 mólekiválens mennyiségben, az /Ia/ általános képletű vegyület mennyiségére vonatkoztatva. A reakcióelegyet 1-5 órán át tartjuk 50-200 °C, előnyösen 100-150 °C közötti hőmérsékleten, majd a szokásos módon feldolgozzuk. Általában 50-80 %-os termeléssel kapjuk az /Ic/ általános képletű acetoxi vegyületet, amelyet önmagában ismert módon, savval vagy lúggal hidrolizáljuk. Ilyen módon 50-90 %-os termeléssel jutunk az /Ib/ általános képletű vegyülethez, az acetoxi vegyületre vonatkoztatva.

Ugy is eljárhatunk, hogy az acetoxi vegyületet elkülönítés és tisztítás nélkül, közvetlenül hidrolizáljuk savval vagy lúggal.

A találmány szerinti eljárás egy további változata szerint az /I/ általános képletű vegyületet, ahol R_1 , R_2 , R_3 és Q jelentése az /I/ általános képletnél megadott R' jelentése hidrogénatom, a C. reakcióvázlaton feltüntetett módon is előállíthatjuk. Eszerint valamely /II/' általános képletű vegyületet, ahol R_1 , R_2 és R_3 jelentése az /I/ általános képletnél megadott, R' jelentése hidrogénatom vagy kisszénatomszámu alkil-csoport, egy /V/ általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol Q jelentése az /I/ általános képletnél megadott.

A /II/' általános képletű vegyületeket hasonló módon állíthatjuk elő, mint a /II/ általános képletű vegyületeket. Példaképpen az alábbi /II/' általános képletű vegyületeket sorolhatjuk fel:

4- vagy 5-/etoxi-karbonil/-3,5- vagy -4,6-dimetil-2-/metoxi-karbonil/-anilin,
 4- vagy 5-/propoxi-karbonil/-3,5- vagy -4,6-dimetil-2-/metoxi-karbonil/-anilin,
 4- vagy 5-/izopropoxi-karbonil/-3,5- vagy 4,5-dimetil-2-/metoxi-karbonil/-anilin,
 4- vagy 5-/butoxi-karbonil/-3,5- vagy 4,6-dimetil-2-/metoxi-karbonil/-anilin,
 4- vagy 5-/izobutoxi-karbonil/-3,5- vagy 4,6-dimetil-2-/metoxi-karbonil/-2,4- vagy 2,5-dietoxi-karbonil-3,5- vagy 4,6-dimetil-anilin,
 2-/etoxi-karbonil/-4- vagy -5-/propoxi-karbonil/-3,5- vagy -4,6-dimetil-anilin,
 2-/etoxi-karbonil/-4- vagy -5-/izopropoxi-karbonil/-3,5- vagy -4,6-dimetil-anilin,
 4- vagy 5-/butoxi-karbonil/-2-/etoxi-karbonil/-3,5- vagy -4,6-dimetil-anilin és
 2-/etoxi-karbonil/-4- vagy -5-/izobutoxi-karbonil/-3,5- vagy -4,6-dimetil-anilin.

Az /V/ általános képletű vegyületet úgy állíthatjuk elő,

hogy a megfelelő anilin-származékot ortohangyasav-észterrel reagáltatjuk [lásd Meyer és Wagner, Journal of the Organic Chemistry, 8, 239-252 /1943/7].

Az /V/ általános képletű vegyületek közül például a következőket említhetjük meg:

N,N-difenil-formamidin, N,N-di-/o-tolil/-formamidin, N,N-di-/m-tolil/-formamidin, N,N-di-/p-tolil/-formamidin, N,N-di-/o-, m- vagy p-klór-fenil/-formamidin, N,N-di-/o-, m- vagy p-bróm-fenil/-formamidin, N,N-di-/o-, m- vagy p-fluor-fenil/-formamidin, N,N-di-/o-, m- vagy p-metoxi-fenil/-formamidin, N,N-di-/o-, m- vagy p-etoxi-fenil/-formamidin, N,N-di-/o-, m- vagy p-trifluor-fenil/-formamidin, N,N-di-/o-, m- vagy p-nitro-fenil/-formamidin, N,N-di-/2-metil-4-metoxi-fenil/-formamidin, N,N-di-/2-metil-4-etoxi-fenil/-formamidin, N,N-di-/2,4-dimetil-fenil/-formamidin, N,N-di-/3,4-dimetil-fenil/-formamidin, N,N-di-/3,4-dietoxi-fenil/-formamidin, N,N-di-/3,4-dietoxi-fenil/-formamidin, N,N-di-/3,4-metiléndioxi-fenil/-formamidin, N,N-di-/2,6-diklór-fenil/-formamidin, N,N-di-/2,6-difluor-fenil/-formamidin, N,N-di-/2-metil-3,4-dietoxi-fenil/-formamidin, N,N-di-/2-metil-3,4-dietoxi-fenil/-formamidin, N,N-di-/2-metil-3,4-metiléndioxi-fenil/-formamidin és N,N-di-/3,4,5-trimetoxi-fenil/-formamidin.

A C. reakcióvázlaton feltüntetett reakciót például úgy végezhetjük, hogy a /II/' általános képletű vegyületet nyitott reaktorban egyenletesen összekeverjük 1-1,2 mólekvalens mennyiségű /V/ általános képletű vegyülettel, majd a reakcióelegyet 150-250 °C-on, előnyösen 200 °C körüli hőmérsékleten keverjük. A reakcióidőt az alkalmazott /V/ általános képletű vegyülettől és a reakcióhőmérséklettől függően választjuk meg. Ha 200 °C körüli hőmérsékleten dolgozunk, 1-5 órás reagáltatást alkalmazhatunk. A reakcióelegyet alkalmas szerves oldószerben oldjuk, és a melléktermékként képződő /VI/ általános képletű anilin-származékot eltávolítjuk, például hig sósav-oldattal végzett extrakcióval. A szerves oldószert lepároljuk, a maradékot elkülönítjük és önmagában ismert módon tisztítjuk, például átkristályosítással vagy oszlopon végzett kromatografálással. A végterméket 50-80 %-os termeléssel kapjuk.

Kivánt esetben az /I/ általános képletű vegyületet savaddíciós sóvá, előnyösen gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóvá alakíthatjuk. A savaddíciós sókat önmagában ismert módon állíthatjuk elő. A sóképzéshez használhatunk szervesetlen savakat, például sósavat, kénsavat vagy hidrogénbromidot, vagy pedig szerves savakat, például oxálsavat, maleinsavat, borkósavat, stb.

Az /I/ általános képletű szubsztituált kinazolinon-származékot vagy savaddíciós sóit tehát a találmány szerint úgy állítjuk elő, hogy

a/ valamely /II/ általános képletű vegyületet, ahol R_1 , R_2 és R_3 jelentése az /I/ általános képletnél megadott, egy /III/ általános képletű savszármazékkal, ahol R_4 jelentése az /I/ általános képletnél megadott, X jelentése halogénatom vagy egy -O-C(O)- R_4 általános képletű csoport, ahol R_4 jelentése hidrogénatom, továbbá X jelenthet hidroxil-csoportot vagy acetoxi-csoportot, reagáltatunk, majd a kapott terméket egy /IV/ általános képletű aminnal, ahol Q jelentése az /I/ általános képletnél megadott, reagáltatjuk; vagy

b/ valamely /II/ általános képletű vegyület karboxil-csoportját reakcióképes csoporttá alakítjuk, és a /II/ általános képletű vegyület így kapott reakcióképes származékát egy /IV/ általános képletű aminnal, ahol Q jelentése az /I/ általános képletnél megadott, reagáltatjuk, és a kapott terméket egy /III/ általános képletű savszármazékkal, ahol R₄ jelentése az /I/ általános képletnél megadott, X jelentése az a/ eljárás-változatnál megadott, reagáltatjuk; vagy

c/ az /I/ általános képletű vegyületek körébe tartozó /I/' általános képletű vegyület előállítására, ahol R₁, R₂, R₃ és Q jelentése az /I/ általános képletnél megadott, R'₄ jelentése hidrogénatom, valamely /II/' általános képletű vegyületet, ahol R₁, R₂ és R₃ jelentése az /I/ általános képletnél megadott, R' jelentése hidrogénatom vagy kyszénatomszámu alkil-csoport, egy /V/ általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol Q jelentése az /I/ általános képletnél megadott;

Végül egy kapott /I/ általános képletű vegyületet adott esetben hidrolizálunk vagy redukálunk, és kívánt esetben savval - célszerűen egy gyógyászatilag alkalmas savval - savaddíciós sóvá alakítunk.

A találmány szerint az /I/ általános képletű szubsztituált kinazolinon-származékot vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját a gyógyszerkészítésnél szokásos folyékony vagy szilárd hígítószer vagy vivőanyag/ok alkalmazásával gyógyszerkészítménnyé alakíthatjuk. Az értágító, vérnyomáscsökkentő és antiateroszklerotikus hatású hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítményt felhasználhatjuk az ischaemiás szív rendellenességek, az ischaemiás agyi rendellenességek, a magas vérnyomás, az ateroszklerózis stb. által kiváltott megbetegedések kezelésére.

A gyógyszerkészítmény előállításához folyékony vagy szilárd hígítószerként vagy vivőanyagként az alábbiak jöhetnek például számításba:

Szilárd vivőanyagok, mint nátriumklorid, glukóz, laktóz, keményítő, szacharóz, magnéziumsztearát, cetilalkohol, kakaóvaj, vagy cetviasz.

Folyékony vivőanyagok, mint desztillált víz, izotóniás nátriumklorid-oldat, Ringer-oldat, Locke-oldat, polietilén-glikol, propilénglikol, etilalkohol, glicerín vagy növényi olajok.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény lehet például por, granulátum, tablettá, kapszula, szuszpenzió, oldat stb.

A hatóanyagból alkalmazott napi dózis általában 1-100 mg/kg, a pontos értéke azonban számos tényezőtől, így a beteg állapotától, a beadás módjától stb. függ.

Azt, hogy a gyógyszerkészítmény milyen mennyiséget tartalmazzon az /I/ általános képletű vegyületből vagy savaddíciós sójából, különböző tényezőktől - például a gyógyszerformától, a beadás módjától stb. - függően választjuk meg. Általában a gyógyszerkészítmény 1-80 súly % hatóanyagot tartalmaz.

Az /I/ általános képletű vegyületek farmakológiai vizsgálatát a későbbiek során mutatjuk be.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákkal részletesen ismertetjük:

1. példa

Ecetsav-hangyasav-anhidridet állítunk elő /azonban nem különítjük el/ oly módon, hogy 30 ml ecetsavanhidrid és 14,5 ml

90 %-os hangyasav elegyét 2 órán át hevítjük 50-60 °C-on. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük le, és részletekben, keverés közben hozzáadunk 15,0 g 2-amino-5-/etoxi-karbonil/-4,6-dimetil-benzoosavat. A reakcióelegyet további 2 órán át keverjük, majd jeges vízbe öntjük. A csapadékot szűrjük, és levegőn szárítjuk. 14,2 g kristályos anyagot kapunk, amelyet etilacetát és n-hexán elegyből átkristályosítunk. Így 11,7 g /69,8 %/ tiszta 2-/formil-amino/-5-/etoxi-karbonil/-4,6-dimetil-benzoosavat kapunk, op. 146,5-147,5 °C.

1,06 g 2-/formil-amino/-5-/etoxi-karbonil/-4,6-dimetil-benzoosavat és 0,52 g o-amino-fenolt 30 ml toluolban szuszpendálunk, és a szobahőmérsékletű szuszpenzióhoz keverés közben hozzáadjuk 0,22 ml foszfortriklorid 10 ml toluollal készült oldatát. A reakcióelegyet 3 órán át forraljuk 130 °C-on visszafolyatós hűtő alatt, majd szobahőmérsékletre hűtjük, telített vizes nátriumkarbonát-oldattal semlegesítjük, és a fázisokat szétválasztjuk. A vizes fázist kloroformmal extraháljuk, a szerves oldatokat egyesítjük, vízzel mossuk, vízmentes nátriumszulfáton szárítjuk. A szerves oldószert lepároljuk, és a maradékot etanol és n-hexán elegyből átkristályosítjuk. 0,87 g /64,5 %/ 6-/etoxi-karbonil/-3-/2-hidroxi-fenil/-5,7-dimetil-4/3H/-kinazolinont kapunk, op. 197-198 °C.

¹H MMR spektrum: /deutero-dimetil-szulfoxid/ δ -értékek:

1,35 /triplett, 3H/, 2,36 /szingulett, 3H/, 2,68 /szingulett, 3H/, 4,38 /kvartett, 2H/, 6,90-7,50 /multiplett, 5H/, 8,05 /szingulett, 1H/, 9,90 /kiszélesedés, 1H/.

2. példa

14,5 ml 90 %-os hangyasavhoz hozzáadunk 30 ml ecetsavanhidridet, az elegyet felmelegítjük, és 2 órán át 50-60 °C-on tartjuk. A szobahőmérsékletre hűtött elegyhez ezután keverés közben részletekben hozzáadunk 15,0 g 2-amino-4-/etoxi-karbonil/-3,5-dimetil-benzoosavat. A reakcióelegyet további 3 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd jeges vízbe öntjük. A képződő csapadékot szűrjük, etilacetát és n-hexán elegyből átkristályosítjuk. 11,8 g /70,5 %/ 2-/formil-amino/-4-/etoxi-karbonil/-3,5-dimetil-benzoosavat kapunk, op. 144,5-146 °C.

1,1 g 2-/formil-amino/-4-/etoxi-karbonil/-3,5-dimetil-benzoosavat és 0,7 g o-amino-benzoosav-etil-észtert 30 ml toluolban szuszpendálunk, és a szobahőmérsékletű szuszpenzióhoz keverés közben hozzáadjuk 0,3 ml foszfortriklorid 10 ml toluollal készült oldatát. A reakcióelegyet 3 órán át forraljuk 130 °C-on, majd lehűtjük, telített vizes nátriumhidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük, és a fázisokat elválasztjuk. A vizes fázist kloroformmal extraháljuk, a szerves oldatokat egyesítjük, vízzel mossuk, vízmentes nátriumszulfáton szárítjuk. A szerves oldószert lepároljuk, és a maradékot vizes etanolból átkristályosítjuk. Ilyen módon 1,01 g /62 %/ 7-/etoxi-karbonil/-3-/2-/etoxi-karbonil/-fenil/-6,8-dimetil-4/3H/-kinazolinont kapunk, op. 116-117 °C.

¹H MMR spektrum: /deuterokloroform δ -értékek:

1,04 /triplett, 3H/, 1,42 /triplett, 3H/, 2,42 /szingulett, 3H/, 2,61 /szingulett, 3H/, 4,16 /kvartett, 2H/, 4,48 /kvartett 2H/, 7,30-8,30 /multiplett, 6H/.

0,79 g 7-/etoxi-karbonil/-3-/2-/etoxi-karbonil/-fenil7-4/3H/-6,8-dimetil-kinazolinont 50 ml etanolban oldunk, és az oldathoz hozzáadjuk 0,16 g kálimhidroxid 5 ml vízzel készített oldatát. A reakcióelegyet 2 órán át tartjuk 60 °C-on, majd vízzel hígítjuk, és csökkentett nyomáson betöményítjük. A koncentrátumot sósavval megsavanyítjuk, és kloroformmal extraháljuk. A kloroformos extraktumot vízzel mossuk, vízmentes nátriumszulfáton szárítjuk, bepároljuk. A maradékot etanolból átkristályosítjuk. 0,46 g /63 %/ 7-/etoxi-karbonil/-3-/2-karboxi-fenil/-6,8-dimetil-4/3H/-kinazolinont kapunk, op. 207-209,5 °C.

3. példa

4 g 2-amino-5-/etoxi-karbonil/-4,6-dimetil-benzoésav 40 ml ecetsavanhidriddel készült oldatát 1,5 órán át forraljuk visszafolyatós hűtő alatt, majd az ecetsavanhidrid feleslegét vákuumban lepároljuk. A maradékot dietil-éterből átkristályosítva 3,8 g /95 %/ 6-/etoxi-karbonil/-2,5,7-trimetil-3,1,4-benzoxazont kapunk, op. 118-119 °C.

2,9 g fenti benzoxazon, 1,22 g o-toluidin és 20 ml toluol elegyéhez keverés közben hozzáadjuk 1,6 g foszfortriklorid 8 ml toluollal készült oldatát. A reakcióelegyet 3 órán át forraljuk visszafolyatós hűtő alatt, majd lehűtjük, és jeges vízbe öntjük. A vizes fázist nátriumhidrogénkarbonát hozzáadásával meglugosítjuk, és a szerves fázist leválasztjuk. A vizes fázist etilacetáttal extraháljuk, és az egyesített szerves oldatokat vízzel mossuk, vízmentes nátriumszulfáton szárítjuk. Az oldószerrel lepároljuk, és a maradékot etanolból átkristályosítjuk. 4,17 g /84,7 %/ 6-/etoxi-karbonil/-3-/o-tolil/-2,5,7-trimetil-4/3H/-kinazolinont kapunk, op. 129-130 °C.

¹H NMR spektrum: /deuterokloroform/ -értékek:
1,44 /triplett, 3H/, 2,14 /szingulett, 3H/, 2,45 /szingulett, 3H/, 2,75 /szingulett, 3H/, 2,94 /szingulett, 3H/, 4,50 /kvartett, 2H/, 7,35-7,53 /multiplett, 5H/.

4. példa

1 g 2-amino-5-/etoxi-karbonil/-4,6-dimetil-benzoésav, 20 ml benzol és 0,7 ml piridin elegyéhez keverés és jeges vízzel történő hűtés közben hozzáacsepegtetjük 0,6 g acetilklorid 5 ml benzollal készült oldatát. A reakcióelegyet 5 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd 1 órán át forraljuk visszafolyatós hűtő alatt. Lehűtés után az elegyet híg sósav-oldattal rázzuk össze, és a fázisokat szétválasztjuk. A vizes, savas fázist etilacetáttal extraháljuk, és az egyesített szerves oldatokat vízzel mossuk, vízmentes nátriumszulfáton szárítjuk, és az oldószerrel lepároljuk. A maradék vizes etanolból átkristályosítva 1,02 g 2-/acetyl-amino/-5-/etoxi-karbonil/-4,6-dimetil-benzoésavat kapunk, op. 170-171 °C.

1 g 2-/acetyl-amino/-5-/etoxi-karbonil/-4,6-dimetil-benzoésav, 0,65 g o-klór-anilin és 30 ml toluol szobahőmérsékletű elegyéhez keverés közben hozzáadjuk 0,3 ml foszfortriklorid 10 ml toluollal készített oldatát. A reakcióelegyet 3 órán át forraljuk visszafolyatós hűtő alatt, majd lehűtjük, és jeges vízbe öntjük. A vizes fázist nátriumkarbonát hozzáadásával meglugosítjuk, és a fázisokat szétválasztjuk. A vizes fázist kloroformmal extraháljuk, az egyesített szerves extraktumokat vízzel mossuk, vízmentes nátriumszulfáton szárítjuk, és az oldószerrel le-

pároljuk. A maradékot vizes etanolból átkristályosítva 0,840 g /63 %/ 3-/2-klór-fenil/-6-/etoxi-karbonil/-2,5,7-trimetil-4/3H/-kinazolinont kapunk, op. 131-132 °C.

^1H MMR spektrum: /deuterokloroform/ - értékek:

1,42 /triplett, 3H/, 2,21 /szingulett, 3H/, 2,46 /szingulett, 3H/, 2,81 /szingulett, 3H/, 4,50 /kvartett, 2H/, 7,30-7,85 /multiplett, 5H/.

5. példa

1 g 2-amino-4-/etoxi-karbonil/-3,5-dimetil-benzoésav, 20 ml vízmentes benzol és 0,7 ml piridin jeges vízzel hűtött elegyéhez keverés közben hozzásepegtetjük 0,450 g acetilklorid 5 ml benzollal készült oldatát. A reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük, majd hig sósav-oldattal rázzuk össze. A fázisokat szétválasztjuk, a vizes, savas fázist etilacetáttal extraháljuk, az egyesített szerves extraktumokat vízzel mossuk, vízmentes nátriumszulfáton szárítjuk, és az oldószerrel lepároljuk. A maradékot etilacetátból átkristályosítva 0,84 g 2-/acetyl-amino/-4-/etoxi-karbonil/-3,5-dimetil-benzoésavat kapunk, op. 164 °C.

A fenti karbonsav, 0,38 g m-klór-anilin és 30 ml toluol szobahőmérsékletű elegyéhez keverés közben hozzáadjuk 0,18 ml foszforklorid 10 ml toluollal készített oldatát. A reakcióelegyet 3 órán át forraljuk visszafolyatós hűtő alatt, lehűtjük, és jeges vízbe öntjük. A vizes fázist telített vizes nátriumkarbonát-oldattal meglugosítjuk, és a fázisokat szétválasztjuk. A vizes fázist kloroformmal extraháljuk, a szerves extraktumokat egyesítjük, vízzel mossuk, vízmentes nátriumszulfáton szárítjuk, és az oldószerrel lepároljuk. A maradékot etanolból átkristályosítjuk. Ilyen módon 0,67 g /60 %/ 3-/m-klór-fenil/-7-/etoxi-karbonil/-2,6,8-trimetil-4/3H/-kinazolinont kapunk, op. 150,5-151,5 °C.

^1H MMR spektrum: /deuterokloroform/ - értékek:

1,43 /triplett, 3H/, 2,25 /szingulett, 3H/, 2,41 /szingulett, 3H/, 2,58 /szingulett, 3H/, 4,47 /kvartett, 2H/, 7,05-7,53 /multiplett, 4H/, 7,91 /szingulett, 1H/.

6. példa

Nyitott lombikba bemérünk 0,60 g 2-amino-5-/etoxi-karbonil/-4,6-dimetil-benzoésav-metil-észtert és 850 ml N,N-difenil-formamidint, és az elegyet 200 °C-ra melegítjük, miközben időnként összerázogatjuk. A reakcióelegy hőmérsékletét 1,5 órán át tartjuk 200 °C körüli értéken, majd lehűtjük, az elegyet etilacetátban felvesszük, és az etilacetátos oldatot hig sósav-oldattal, majd vízzel mossuk, vízmentes nátriumszulfáton szárítjuk. Az oldószerrel lepároljuk, a maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk és vizes etanolból átkristályosítjuk. 0,556 g /71,9 %/ 6-/etoxi-karbonil/-5,7-dimetil-3-fenil-4/3H/-kinazolinont kapunk, amely 102-103 °C-on olvad.

^1H MMR spektrum: /deuterokloroform/ - értékek:

1,43 /triplett, 3H/, 2,48 /szingulett, 3H/, 2,83 /szingulett, 3H/, 4,48 /kvartett, 2H/, 7,30-7,90 /multiplett, 6H/, 8,14 /szingulett, 1H/.

7. példa

0,500 g 2-amino-4-/etoxi-karbonil/-3,5-dimetil-benzoésav-

-metil-észter és 0,640 g N,N-bisz/o-klór-fenil/-formamidin elegyét 200 °C-ra melegítjük nyitott lombikban, időnkénti rázogatós közben. Az elegy hőmérsékletét 1,5 órán át 200 °C körül tartjuk, majd lehűtjük, és az elegyet etilacetátban felvesszük. A szerves oldatot híg sósav-oldattal, majd vízzel mossuk, vízmentes magnéziumsulfáton szárítjuk, és az oldószert lepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk. 0,385 g /54 %/ 3-/2-klór-fenil/-7-/etoxi-karbonil/-6,8-dimetil-kinazolidont kapunk. Etanolból végzett átkristályosítás után op. 151-152 °C.

¹H MMR spektrum: /deuterokloroform/ δ -értékek: 1,49 /triplett, 3H/, 2,46 /szingulett, 3H/, 2,62 /szingulett, 3H/, 4,48 /kvartett, 2H/, 7,30-7,70 /multiplett, 4H/, 7,93 /szingulett, 1H/, 8,06 /szingulett, 1H/.

8.-51. példa

2-amino-5-/etoxi-karbonil/-4,6-dimetil-benzoészavból kiindulva az 1, 3., 4. és 6. példában ismertetett módon járunk el. 50-80 %-os termeléssel kapjuk az I. táblázatban feltüntetett /VII/ általános képletű vegyületeket.

I. táblázat

Példa száma	A /VII/ általános képletben	Op. °C	Átkristályosító oldószer
	R ₄	Q	
8.	H	o-fluor-fenil-	172,5-173 etanol/viz
9.	H	p-fluor-fenil-	138-139 etanol/viz
10.	H	o-klór-fenil-	124-124,5 etanol/viz
11.	H	m-klór-fenil-	136-137 etanol/viz
12.	H	p-klór-fenil	131,5-132,5 etanol
13.	H	p-bróm-fenil	140-141 etanol/viz
14.	H	o-tolil-	90-91 etanol/viz
15.	H	m-tolil-	84-85 etanol/viz
16.	H	p-tolil-	124-124,5 etanol/viz
17.	H	p-metoxi-fenil-	126-127 etanol
18.	H	3,4-dimetoxi-fenil-	145-146 etanol/viz
19.	H	3,4-metiléndioxi-fenil	168-169 etanol/viz
20.	H	3,4,5-trimetoxi-fenil	152-153 etanol/viz
21.	H	o-nitro-fenil-	119-120 etanol
22.	H	m-nitro-fenil -	156-157 etanol
23.	H	p-nitro-fenil-	166-167 etanol
24.	H	o-/trifluor-metil/-fenil	123,5-124 etanol
25.	H	m-/trifluor-metil/-fenil	137-138 etanol/viz
26.	H	o-ciano-fenil-	167-168,5 etanol
27.	H	p-/dimetil-amino/-fenil-	hidroklorid: 155-156 etanol
28.	H	o-/etoxi-karbonil/-fenil-	158,5-160 etanol/viz
29.	H	m-/etoxi-karbonil/-fenil-	105-106 etanol

I. táblázat
/folytatás/

Példa száma	A /VII/ általános képletben R ₄	Q	Op. °C	Átkristályo- sító oldószer
30.	H	p-/etoxi-karbonil/- -fenil-	128,5-129,5	etanol
31.	H	o-karboxi-fenil-	178-188	etanol
32.	H	p-/etoxi-karbonil- -metil/-fenil-	161-162	etanol
33.	H	p-/karboxi-metil/- -fenil-	210-211	etanol
34.	H	p-acetil-fenil	166-167	etanol
35.	H	2-metil-3-piridil-	107-109,5	etanol/n-hexán
36.	H	6-metil-3-piridil-	138-140	etanol
37.	CH ₃ -	o-/trifluormetil/- -fenil-	104-105	etanol/etiléter
38.	CH ₃ -	o-/etoxi-karbonil/- -fenil-	123-125	etanol/víz
39.	CH ₃ -	o-karboxi-fenil-	189-190	etanol/n-hexán
40.	CH ₃ -	p-/etoxi-karbonil- -metil/-fenil-	144-145	etanol/n-hexán
41.	CH ₃ -	p-/karboxi-metil/- -fenil-	201-202	aceton
42.	CH ₃ -	o-ciano-fenil-	151-152	etanol/n-hexán
43.	CH ₃ -	o-nitro-fenil-	129-129,5	etanol
44.	CH ₃ -	3,4-dimetoxi-fenil-	70-72	etanol
45.	CH ₃ -	3,4-metiléndioxi- fenil-	164-165	etilacetát/éter
46.	CH ₃ -	o-acetil-fenil-	149-150	etilacetát/éter
47.	CH ₃ -	p-acetil-fenil-	80-81	etilacetát/éter
48.	CH ₃	4-hidroxi-2-metil- -fenil	202-203	etanol/n-hexán
49.	CH ₃ -	2-klór-4-/etoxi- -karbonil/-fenil-	162-163	etiléter
50.	CH ₃ -	3-piridil-	114-115	etanol/n-hexán
51.	CF ₃ -	o-tolil-	158-159	etanol

52.-83. példa

2-Amino-4-/etoxi-karbonil/-3,5-dimetil-benzoesavból ki-
indulva a 2., 5. és 7. példában ismertetett módon járunk el.
50-80 %-os termeléssel kapjuk a II. táblázatban feltüntetett
/VIII/ általános képletű vegyületeket.

II. táblázat

Példa száma	A /VIII/ R_4	általános képletben Q	Op. $^{\circ}C$	Átkristályosító oldószer
52.	H	fenil-	154-155	etiléter/n-hexán
53.	H	m-fluor-fenil-	148-149	etanol
54.	H	m-klór-fenil-	145-146	etanol
55.	H	o-bróm-fenil-	155-156	etanol/víz
56.	H	o-tolil-	110,5-111,5	etanol/víz
57.	H	o-metoxi-fenil-	153-154	etanol
58.	H	m-metoxi-fenil-	126-127	etanol
59.	H	o-nitro-fenil-	177-178	etanol
60.	H	m-ciano-fenil-	168-169	etanol/kloroform
61.	H	p-ciano-fenil-	189-190,5	etanol/kloroform
62.	H	p-/etoxi-karbonil/-fenil-	123-124	etanol/víz
63.	H	p-hidroxil-fenil-	127-130	etanol/n-hexán
64.	H	m-/dimetil-amino/-fenil	hidroklorid: 145,5-146,5	etanol/etil-acetát
65.	H	p-/dimetil-amino/-fenil-	hidroklorid: 151-152,5	etanol
66.	H	o-/trifluormetil/-fenil-	174-175	etanol
67.	H	2-nitro-4-trifluor-metil-fenil-	188-189	etanol
68.	H	m-/etoxi-karbonil/-fenil-	134-135	etanol
69.	H	m-/hidroxil-metil/-fenil-	138-139	etanol/etiléter
70.	CH ₃ -	o-tolil-	138,5-139	etanol
71.	CH ₃ -	o-/etoxi-karbonil/-fenil	129-130	etanol/víz
72.	CH ₃ -	p-/etoxi-karbonil/-fenil-	153-154	etanol
73.	CH ₃ -	p-karboxi-fenil-	228-230	etanol
74.	CH ₃ -	m-hidroxil-fenil-	133-135	etiléter
75.	CH ₃ -	p-/hidroxil-metil/-fenil-	160-161	etanol
76.	CH ₃ -	2,6-diklór-fenil-	178-179	etanol/víz
77.	CH ₃ -	p-/dimetil-amino/-fenil	hidroklorid: 206-208	etanol
78.	CH ₃ -	o-klór-fenil-	154,5-155,5	etanol/n-hexán
79.	CH ₃ -	o-nitró-fenil-	178,5-179,5	etanol
80.	CH ₃ -	o-/trifluor-metil/-fenil	132-133	etanol
81.	CH ₃ -	3-klór-2-metil-fenil-	189,5-190	etanol
82.	CH ₃ -	p-acetil-fenil-	185-186	etanol/víz
83.	CH ₃ -	o-/dimetil-amino-metil/-fenil-	153-155	etanol/éter
		hidroklorid	153-155	

84. példa

0,500 g 2-amino-5-/etoxi-karbonil/-4,6-dimetil-benzoesav, 15 ml benzol és 0,3 ml piridin elegyéhez jeges hűtés közben, keverés mellett hozzácepegtetjük 0,323 g izobutiril-klorid 2 ml benzollal készült oldatát. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet további 5 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd 1 órán át forraljuk visszafolyatós hűtő alatt. Lehűtés után az elegyet híg sósav-oldattal rázzuk össze, és hagyjuk, hogy a fázisok szétváljanak. Az enyhén savas vizes fázist etilacetáttal extraháljuk, az egyesített szerves oldatokat vízzel mossuk, vízmentes nátriumszulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot etiléter és n-hexán elegyből átkristályosítjuk. 0,523 g 5-/etoxi-karbonil/-2-/izobutiril-amino/-4,6-dimetil-benzoesavat kapunk.

0,400 g 5-/etoxi-karbonil/-2-/izobutiril-amino/-4,6-dimetil-benzoesav, 0,320 g o-klór-anilin és 20 ml toluol elegyéhez keverés közben szobahőmérsékleten hozzáadjuk 0,179 g foszfortriklorid 5 ml toluollal készült oldatát. A reakcióelegyet 3 órán át forraljuk visszafolyatós hűtő alatt, majd lehűtjük, és jeges vízbe öntjük. A vizes fázist nátriumhidrogenkarbonát hozzáadásával meglugosítjuk, majd a toluolos fázist leválasztjuk. A vizes fázist etilacetáttal extraháljuk, a szerves extraktumokat egyesítjük, vízzel mossuk, vízmentes nátriumszulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk. Benzol és kloroform 10:1 térfogatarányu elegyével végzett elució és etanolos átkristályosítás után 0,180 g /34,7 %/ 6-/etoxi-karbonil/-2-izopropil-3-/2-klór-fenil/-5,7-dimetil-4/3H/-kinazolinont kapunk, op. 115-116 °C.

¹H MMR spektrum: /deuterokloroform/ δ -értékek: 1,23 /duplett, 2H/, 1,34 /duplett, 2H/, 1,43 /triplett, 3H/, 2,13-2,70 /multiplett, 1H/, 2,45 /szingulett, 3H/, 2,81 /szingulett, 3H/, 4,49 /kvartett, 2H/, 7,25-7,80 /multiplett, 5H/.

85.-87. példa

A 84. példában ismertetett módon járunk el, azzal az eltéréssel, hogy izobutiril-klorid helyett az alábbi savkloridokat alkalmazzuk. Az alábbi kinazolinon-származékokat kapjuk 30-50 %-os termeléssel:

Példa száma	Savklorid	Termék	Op. és átkristályosító oldószer
85.	n-propionil-klorid	3-/2-klór-fenil/-6-/etoxi-karbonil/-2-etil-5,7-dimetil-4/3H/-kinazolinon	104-105 °C etanol/n-hexán
86.	n-butiril-klorid	3-/2-klór-fenil/-6-/etoxi-karbonil/-5,7-dimetil-2-n-propil-4/3H/-kinazolinon	88-89 °C etanol
87.	n-hexanoil-klorid	2-n-amil-3-/2-klór-fenil/-6-/etoxi-karbonil/-5,7-dimetil-4/3H/-kinazolinon	79-80 °C etanol

88. példa

0,8 g 2-amino-5-/etoxi-karbonil/-4,6-dimetil-benzoészav, 20 ml vízmentes benzol és 0,5 ml piridin elegyéhez keverés és jeges hűtés közben hozzácepegtetjük 0,4 ml klór-acetil-klorid 5 ml benzollal készített oldatát. A reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük, majd híg sósav-oldattal rázzuk össze. A fázisokat szétválasztjuk, a vizes fázist etilacetáttal extraháljuk, a szerves extraktumokat egyesítjük, vízzel mossuk, vízmentes nátriumszulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot etiléter és n-hexán elegyből átkristályosítjuk. 0,65 g 2-klór-acetil-amino-5-/etoxi-karbonil/-4,6-dimetil-benzoészavet kapunk, op. 124-125 °C.

0,65 g 2-klór-acetil-amino-5-/etoxi-karbonil/-4,6-dimetil-benzoészav, 0,5 g o-klór-anilin és 30 ml toluol elegyéhez keverés közben hozzáadjuk 0,5 g foszfortriklorid 10 ml toluollal készített oldatát. A reakcióelegyet enyhén forraljuk 3 órán át visszafolyató hűtő alatt, majd lehűtjük és jeges vízben öntjük. A vizes fázist telített vizes nátriumhidrogénkarbonátoldat hozzáadásával meglugosítjuk, és a fázisokat elválasztjuk. A vizes fázist etilacetáttal extraháljuk, az egyesített szerves extraktumokat vízzel mossuk, vízmentes nátriumszulfáton szárítjuk, bepároljuk. A maradékot szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk. Benzol és kloroform 5:1 térfogatarányu elegyével végzett elució és etiléter és n-hexán elegyből történő átkristályosítás után 0,45 g 2-/klór-metil/-3-/2-klór-fenil/-6-/etoxi-karbonil/-5,7-dimetil-4/3H/-kinazolinont kapunk, op. 94-95 °C.

0,45 g fenti kinazolinon, 0,5 g vízmentes nátriumacetát és 20 ml etanol elegyét 5 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alatt, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A képződő koncentrátumot vízzel hígítjuk, és etilacetáttal extraháljuk. Az etilacetátos extraktumot vízzel mossuk, vízmentes magnéziumszulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot vákuumban szárítjuk, és 10 ml abszolút etanolban oldjuk. Az oldathoz hozzáadjuk 0,010 g fémnátrium, 1 ml abszolút etanollal készített oldatát. A reakcióelegyet 5 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd Dowex-50W-X8 hozzáadásával semlegesítjük. A gyantát szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot etiléter és n-hexán elegyből átkristályosítjuk. Ilyen módon 0,42 g 3-/2-klór-fenil/-6-/etoxi-karbonil /-2-hidroximetil-6,7-dimetil-4/3H/-kinazolinont kapunk, 151-152 °C.

¹H MMR spektrum: /deuterokloroform/ δ -értékek: 1,48 /triplett, 3H/, 2,52 /szingulett, 3H/, 2,88 /szingulett 3H/, 4,19 /szingulett, 2H/, 4,20 /kiszélesedés, 1H/, 4,63 /kvartett, 2H/, 7,52-7,81 /multiplett, 5H/.

89.-91. példa

A 88. példában ismertetett módon állítjuk elő az alábbi kinazolinon-származékokat:

89. példa: 6-/etoxi-karbonil-2-/hidroximetil/-5,7-dimetil-3-/o-tolil/-4/3H/-kinazolinon: op. 130,5-131,5 °C, átkristályosítás etanol és n-hexán elegyből.

90. példa: 6-/etoxi-karbonil/-2-/hidroximetil/-5,7-dimetil-3-/3,4-dimetoxi-fenil/-4/3H/-kinazolinon: op. 181-182 °C, átkristályosítás etanol és n-hexán elegyből.

91. példa: 6-/etoxi-karbonil/-2-/hidroximetil/-5,7-dimetil-3-/3,4-metiléndioxi-fenil/-4/3H/-kinazolinon: op. 159-161 °C, átkristályosítás etanol és n-hexán elegyéből.

92. példa

6-/Etoxi-karbonil/-2,5,7-trimetil-3-/o-nitro-fenil/-4/3H/-kinazolinont /amelyet a 43 példa szerint állítunk elő/ Raney-nikkel katalizátor és hidrazin-hidrát jelenlétében hidrogén atmoszférában redukálunk. 3-/o-Amino-fenil/-6-/etoxi-karbonil/-2,5,7-trimetil-4/3H/-kinazolinont kapunk, op. 168-169,5 °C /etanol és éter elegyéből végzett átkristályosítás után/.

Az erekre gyakorolt relaxációs hatás vizsgálata

2,5-3 kg súlyú albino patkányokat elvégeztettünk: gyorsan átmetszettük a mellkasi aortát, a nagyobb belfodor-artériát és a baziláris artériát. Az artériákról eltávolítottuk a zsír- és kötőszöveteket, majd közelítőleg 45 °-os szögben a hossz tengelyre, csikokra vágtuk fel őket. A csikok 2,5 mm szélesek és 30 mm hosszúak voltak az aorta esetében, 2 mm szélesek és 25 mm hosszúak a belfodor-artéria esetében, végül 1 mm szélesek és 20 mm hosszúak a baziláris artériánál. Az egyes kísérleteket hagyományos szövetfürdőben végeztük. A fürdőben alkalmazott oldat összetétele a következő volt /millimoláris koncentrációban/: nátriumklorid 115,0; kálium-klorid 4,7; kalciumklorid /CaCl₂·2H₂O/ 2,5; magnéziumklorid /MgCl₂·6H₂O/ 1,2; nátriumhidrogénkarbonát 25; káliumdihidrogénfoszfát 1,2; glukóz 10,0.

A szövetfürdőként alkalmazott oldatokat 37 °C-on tartottuk, a 95 % oxigénből és 5 % széndioxidból álló gázelegyet buborékolattunk át rajtuk. Az ércsikok felső végét selyemszál segítségével egy elmozdulást jelző készülék karjával kötöttük össze. Az aortára, a belfodor-artériára illetve a baziláris artériára alkalmazott kezdeti nyugalmi feszítés 1,5 g, 1 g illetve 0,5 g volt.

A kísérletek megkezdése előtt hagytuk, hogy az ércsikok és az oldat között egyensúly alakuljon ki 2 óra alatt. Ennek során az oldatokat 30 percenként friss oldatokra cseréltük ki. Az egyensúly kialakítása után összehúztuk az ércsikokat olyan módon, hogy 20 millimól káliumkloridot adtunk az oldathoz az aorta esetén, 25 millimól káliumkloridot pedig a kétféle artéria esetén. Amikor a káliumklorid hozzáadásával kiváltott érösszehúzódás maximális értékű lett, hozzáadtuk a fürdőhöz a vizsgált /I/ általános képletű vegyület dimetil-szulfoxidos oldatát a III. táblázatban megadott koncentrációban, és mértük a létrejött relaxációt. A dimetil-szulfoxid koncentrációja nem haladta meg a 0,3 %-ot.

Minden egyes kísérletsorozat végén papaverint adtunk a fürdőhöz 3×10^{-4} mol koncentrációban az aorta esetén, 1×10^{-4} mol koncentrációban a belfodor-artéria és a baziláris artéria esetén. A papaverinnel elért relaxációt 100 %-nak vettük. A III. táblázatban feltüntetett vegyületek relaxációs hatását a papaverinnel kiváltott maximális relaxáció százalékában fejeztük ki. Minden egyes vegyülettel három vizsgálatot végeztünk, és a kapott három eredmény átlagát tekintettük a relaxációs hatás mértékének.

III. táblázat

Vegyület /példa sz/	R e l a x á c i ó s hatás, %		
	Mellkasi aorta 3×10^{-5} M	Bélfodor- -artéria 3×10^{-6} M	Baziláris artéria 3×10^{-6} M
papaverin /kontroll/	52 $\pm$ 2,1	42 $\pm$ 5,0	21 $\pm$ 3,3
metagalon	5 $\pm$ 3,6	nincs adat	nincs adat
7-/etoxi-karbonil/- -6,8-dimetil-4-/hidr-19 $\pm$ 1,2 oxi-metil/-1-ftalazon		nincs adat	nincs adat
7-/etoxi-karbonil/- -6,8-dimetil-1-ftal- azon	0	0	0
14.	42 $\pm$ 6,2	2 $\pm$ 2,8	25 $\pm$ 3,8
10.	51 $\pm$ 7,0	29 $\pm$ 3,7	57 $\pm$ 14,9
24.	30 $\pm$ 4,4	37 $\pm$ 18,7	51 $\pm$ 12,3
21.	31 $\pm$ 3,9	7 $\pm$ 5,7	44 $\pm$ 9,0
3.	47 $\pm$ 6,4	9 $\pm$ 12,9	49 $\pm$ 10,2
4.	68 $\pm$ 7,5	41 $\pm$ 6,7	62 $\pm$ 9,6
37.	61 $\pm$ 7,5	24 $\pm$ 8,2	80 $\pm$ 9,6
43.	64 $\pm$ 10,3	37 $\pm$ 5,7	70 $\pm$ 14,4

Az akut toxicitás vizsgálata

A vizsgálandó /I/ általános képletű vegyületeket Tween 80-at tartalmazó, vizes, 0,5 %-os karboxi-metil-cellulóz-oldatban szuszpendáltuk, és a szuszpenziót orálisan adtuk be egereknek. Megszámoltuk, hogy a beadást követő 8 nap folyamán hány állat pusztult el. Az eredményeket a IV. táblázatban mutatjuk be.

IV. táblázat

Vegyület /pálda száma/	Dózis	Elpusztult egerek száma
		Vizsgált egerek száma
14.	300 mg/kg	0/6
10.	300 mg/kg	0/6
24.	300 mg/kg	0/6
21.	300 mg/kg	0/6
3.	300 mg/kg	0/6
4.	300 mg/kg	0/6
37.	300 mg/kg	0/6
43.	300 mg/kg	0/6

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás /I/ általános képletű szubsztituált kinazolinon-származékok, ahol

- R_1 és R_3 jelentése 1-4 szénatomos alkil-csoport,
- R_2 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncu, 2-5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, ahol R_1 , R_2 és R_3 a gyűrű 5-, 6- és 7-helyzetű, illetve 6-, 7- és 8-helyzetű szénatomjaihoz kapcsolódik a megadott sorrendben,
- R_4 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncu 1-7 szénatomos alkilcsoport, monohalogén-metilcsoport, trihalogén-metilcsoport, vagy hidroxil-metilcsoport,
- Q jelentése valamely /1/ vagy /2/ általános képletű csoport, ahol
- R_5 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport,
- R_6 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, trifluor-metilcsoport vagy nitrocs csoport, vagy
- R_5 és R_6 együttesen metiléndioxi-csoportot képez, amikor a két szubsztituens a gyűrű egymás melletti szénatomjaihoz kapcsolódik,
- R_7 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, trifluor-metilcsoport, nitro-csoport, cianocsoport, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkanoilcsoport, karboxilcsoport, 2-5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, hidroxil-metilcsoport, karboxi-metilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-metilcsoport, amino-csoport, di/1-4 szénatomos alkil/-amino- vagy di/1-4 szénatomos alkil/-amino-/1-4 szénatomos alkil/-csoport,
- R_8 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport,

azzal a feltétellel, hogy ha R_4 jelentése metilcsoport, vagy ha R_1 , R_2 és R_3 a gyűrű 6-, 7- illetve 8-helyzetű szénatomjaihoz kapcsolódnak a megadott sorrendben és R_4 jelentése hidroxil-metilcsoport, akkor R_5 , R_6 és R_7 egyidejű jelentése hidrogénatomtól eltérő, és savaddíciós sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy

a/ valamely /II/ általános képletű vegyületet, ahol R_1 , R_2 és R_3 jelentése a tárgyi körben megadott, egy /III/ általános képletű savszármazékkal, ahol R_4 jelentése a tárgyi körben megadott, X jelentése halogénatom vagy egy -O-C/O/- R_4 általános képletű csoport, ahol R_4 jelentése hidrogénatom, továbbá X jelenthet hidroxil-csoportot vagy acetoxics csoportot, reagáltatunk, majd a kapott terméket egy /IV/ általános képletű aminnal, ahol Q jelentése a tárgyi körben megadott, reagáltatjuk; vagy

b/ valamely /II/ általános képletű vegyület, ahol R_1 , R_2 és R_3 jelentése a tárgyi körben megadott, karboxilcsoportját reakcióképes csoporttá alakítjuk, és a kapott reakcióképes

származékot egy /IV/ általános képletű aminnal, ahol Q jelentése a tárgyi körben megadott, reagáltatjuk, és a kapott terméket egy /III/ általános képletű savszármazékkal, ahol R_4 jelentése a tárgyi körben megadott, X jelentése halogénatom vagy egy $-O-C(=O)-R_4$ általános képletű csoport, ahol R_4 jelentése hidrogénatom, továbbá X jelenthet hidroxilcsoportot vagy acetoxics csoportot, reagáltatunk; vagy

c/ az /I/ általános képletű vegyületek körébe tartozó /I/' általános képletű vegyület előállítására, ahol R_1 , R_2 , R_3 és Q jelentése a tárgyi körben megadott, R'_4 jelentése hidrogénatom, valamely /II/' általános képletű vegyületet, ahol R_1 , R_2 és R_3 jelentése a fenti, R' jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, egy /V/ általános képletű vegyülettel, ahol Q jelentése a fenti, reagáltatunk;

végül a kapott /I/ általános képletű vegyületeket adott esetben hidrolizáljuk vagy redukáljuk, és kívánt esetben savval - célszerűen gyógyszeriatilag alkalmas savval - savaddíciós sóvá alakítjuk. /Elsőbbsége: 1979. december 19./

2. Eljárás értágító, vérnyomáscsökkentő és antiateroszklerotikus hatású gyógyszerkészítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, az 1. igénypont szerint előállított /I/ általános képletű szubsztituált kinazolinon-származékot vagy gyógyszeriatilag alkalmas savaddíciós sóját, az /I/ általános képletű vegyületek szubsztituensei az 1. igénypontban megadottal azonosak, a gyógyszerkészítésnél szokásos hígítószer/ek vagy vivőanyag/ok alkalmazásával gyógyszerkészítménnyé alakítunk. /Elsőbbsége: 1979. december 19./

3. Eljárás /I/ általános képletű szubsztituált kinazolinon-származékok, ahol

R_1 és R_3 jelentése 1-4 szénatomos alkil-csoport

R_2 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncu, 2-5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, ahol R_1 , R_2 és R_3 a gyűrű 5-, 6- és 7-helyzetű, illetve 6-, 7- és 8-helyzetű szénatomjaihoz kapcsolódik a megadott sorrendben,

R_4 jelentése egyenes vagy elágazó láncu 1-7 szénatomos alkil-csoport, monohalogén-metilcsoport, trihalogén-metilcsoport, vagy hidroxil-metilcsoport,

Q jelentése valamely /1/ vagy /2/ általános képletű csoport, ahol

R_5 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport,

R_6 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, trifluor-metilcsoport vagy nitrocs csoport, vagy

R_5 és R_6 együttesen metiléndioxi-csoportot képez, amikor a két szubsztituens a gyűrű egymás melletti szénatomjaihoz kapcsolódik,

R_7 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, cianocsoport, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkanoilcsoport, karboxilcsoport, 2-5 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport, hidroxil-metilcsoport, karboxi-metilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-metilcsoport, vagy di/1-4 szénatomos/-alkil-amino-

R_8 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport, azzal a feltétellel, hogy ha R_4 jelentése metilcsoport, vagy ha R_1 , R_2 és R_3 a gyűrű 6-, 7- illetve 8-helyzetű szénatomjaihoz kapcsolódnak a megadott sorrendben és R_4 jelentése hidroximetilcsoport, akkor R_5 , R_6 és R_7 egyidejű jelentése hidrogénatomtól eltérő, és savaddíciós sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy

a/ valamely /II/ általános képletű vegyületet, ahol R_1 , R_2 és R_3 jelentése a tárgyi körben megadott, egy /III/ általános képletű savszármazékkal, ahol R_4 jelentése a tárgyi körben megadott, X jelentése halogénatom vagy egy $-O-C(O)-R_4$ általános képletű csoport, ahol R_4 jelentése hidrogénatom, továbbá X jelenthet hidroxilcsoportot vagy acetoxi-csoportot, reagáltatunk, majd a kapott terméket egy /IV/ általános képletű aminnal, ahol Q jelentése a tárgyi körben megadott, reagáltatjuk; vagy

b/ valamely /II/ általános képletű vegyület, ahol R_1 , R_2 és R_3 jelentése a tárgyi körben megadott, karboxilcsoportját reakcióképes csoporttá alakítjuk, és a kapott reakcióképes származékot egy /IV/ általános képletű aminnal, ahol Q jelentése a tárgyi körben megadott, reagáltatjuk, és a kapott terméket egy /III/ általános képletű savszármazékkal, ahol R_4 jelentése a tárgyi körben megadott, X jelentése halogénatom vagy egy $-O-C(O)-R_4$ általános képletű csoport, ahol R_4 jelentése hidrogénatom, továbbá X jelenthet hidroxilcsoportot vagy acetoxicsoportot, reagáltatunk;

végül a kapott /I/ általános képletű vegyületeket adott esetben hidrolizáljuk vagy redukáljuk, és kívánt esetben savval - célszerűen gyógyászatilag alkalmas savval - savaddíciós sóvá alakítjuk. /Elsőbbsége: 1979. október 18./

4. Eljárás értágító, vérnyomáscsökkentő és antiateroszklerotikus hatású gyógyszerkészítmény előállítására azzal jellemezve, hogy valamely, a 3. igénypont szerint előállított /I/ általános képletű szubsztituált kinazolinon-származékot vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját, az /I/ általános képletű vegyületek szubsztituensei a 3. igénypontban megadottal azonosak, a gyógyszerkészítésénél szokásos hígítószerek vagy vívőanyag/ok alkalmazásával gyógyszerkészítménnyé alakítunk. /Elsőbbsége: 1979. október 18./

5. Eljárás /I/ általános képletű szubsztituált kinazolinon-származékok, ahol

R_1 és R_3 jelentése 1-4 szénatomos alkil-csoport,

R_2 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncu, 2-5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, ahol R_1 , R_2 és R_3 a gyűrű 5-, 6- és 7-helyzetű, illetve 6-, 7- és 8-helyzetű szénatomjaihoz kapcsolódik a megadott sorrendben,

R_4 jelentése hidrogénatom,

Q jelentése valamely /1/ vagy /2/ általános képletű csoport, ahol

R_5 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos

- alkilcsoport, vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport,
 R_6 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, trifluor-metilcsoport vagy nitrocsoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy
 R_5 és R_6 együttesen metiléndioxi-csoportot képez, amikor a két szubsztituens a gyűrű egymás melletti szénatomjaihoz kapcsolódik,
 R_7 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, cianocsoport, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkanoilcsoport, karboxil-csoport, 2-5 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport, hidroxil-metilcsoport, karboxil-metilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-metilcsoport, vagy di/1-4 szénatomos/-alkil/-amino-csoport,
 R_8 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, és savaddíciós sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy

a/ valamely /II/ általános képletű vegyületet, ahol R_1 , R_2 és R_3 jelentése a tárgyi körben megadott, egy /III/ általános képletű savszármazékkal, ahol R_4 jelentése a tárgyi körben megadott, X jelentése halogénatom vagy egy -O-C/O/- R_4 általános képletű csoport, ahol R_4 jelentése hidrogénatom, továbbá X jelenthet hidroxil-csoportot vagy acetoxi-csoportot, reagáltatunk, majd a kapott terméket egy /IV/ általános képletű aminnal, ahol Q jelentése a tárgyi körben megadott, reagáltatjuk; vagy

b/ valamely /II/ általános képletű vegyület, ahol R_1 , R_2 és R_3 jelentése a tárgyi körben megadott, karboxilcsoportját reakcióképes csoporttá alakítjuk, és a kapott reakcióképes származékot egy /IV/ általános képletű aminnal, ahol Q jelentése a tárgyi körben megadott, reagáltatjuk, és a kapott terméket egy /III/ általános képletű savszármazékkal, ahol R_4 jelentése a tárgyi körben megadott, X jelentése halogénatom vagy egy -O-C/O/- R_4 általános képletű csoport, ahol R_4 jelentése hidrogénatom, továbbá X jelenthet hidroxilcsoportot vagy acetoxics csoportot, reagáltatunk;

végül a kapott /I/ általános képletű vegyületeket adott esetben hidrolizáljuk vagy redukáljuk, és kívánt esetben savval - célszerűen gyógyászati lag alkalmas savval - savaddíciós sóvá alakítjuk. /Elsőbbsége: 1979. november 5./

6. Eljárás értágító, vérnyomáscsökkentő és anti-ateroszklerotikus hatású gyógyszerkészítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, az 5. igénypont szerint előállított /I/ általános képletű szubsztituált kinazolinon-származékot vagy gyógyászati lag alkalmas savaddíciós sóját, az /I/ általános képletű vegyületek szubsztituensei az 5. igénypontban megadottal azonosak, a gyógyszerkészítésnél szokásos hígítószer/ek vagy vívőanyag/-ok alkalmazásával gyógyszerkészítménnyé alakítunk. /Elsőbbsége: 1979. november 5./

7. Eljárás új /I/ általános képletű szubsztituált kinazolinon-származékok, ahol

- R_1 és R_3 jelentése 1-4 szénatomos alkil-csoport,
 R_2 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncu, 2-5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, ahol R_1 , R_2 és R_3 a gyűrű

- 5-, 6- és 7-helyzetű szénatomjaihoz kapcsolódik, a megadott sorrendben,
 R_4 jelentése hidrogénatom,
 Q jelentése valamely /I/ általános képletű csoport, ahol
 R_5 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport,
 R_6 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, trifluor-metilcsoport vagy nitrocsoport, vagy
 R_5 és R_6 együttesen metiléndioxi-csoportot képez, amikor a két szubsztituens a gyűrű egymás melletti szénatomjaihoz kapcsolódik,
 R_7 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, trifluor-metilcsoport, nitrocsoport és savaddíciós sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy

az /I/ általános képletű vegyületek körébe tartozó /I/' általános képletű vegyület előállítására, ahol R_1 , R_2 , R_3 és Q jelentése a tárgyi körben megadott, R'_4 jelentése hidrogénatom, valamely /II/' általános képletű vegyületet, ahol R_1 , R_2 és R_3 jelentése a fenti, R' jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, egy /V/ általános képletű vegyülettel, ahol Q jelentése a fenti, reagáltatunk;

végül a kapott /I/ általános képletű vegyületeket adott esetben hidrolizáljuk vagy redukáljuk, és kívánt esetben savval - célszerűen gyógyszeriatilag alkalmas savval - savaddíciós sóvá alakítjuk. /Elsőbbsége: 1978. december 19./

8. Eljárás értágító, vérnyomáscsökkentő és antiateroszklerotikus hatású gyógyszerkészítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely a 7. igénypont szerint előállított /I/ általános képletű szubsztituált kinazolinon-származékot vagy gyógyszeriatilag alkalmas savaddíciós sóját, az /I/ általános képletű vegyületek szubsztituensei a 7. igénypontban megadottal azonosak, a gyógyszerkészítésnél szokásos hígítószer/ek vagy vívívóanyag/ok alkalmazásával gyógyszerkészítménnyé alakítunk. /Elsőbbsége: 1978. december 19./

9. Eljárás új /I/ általános képletű szubsztituált kinazolinon-származékok, ahol a képletben

- R_1 és R_3 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,
 R_2 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncu, 2-5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, ahol R_1 , R_2 és R_3 a gyűrű 5-, 7- és 8-helyzetű szénatomjaihoz kapcsolódik a megadott sorrendben,
 R_4 jelentése hidrogénatom
 Q jelentése valamely /I/ általános képletű csoport, ahol
 R_5 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport,
 R_6 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, trifluor-metilcsoport vagy nitrocsoport, vagy

R_5 és R_6 együttesen metiléndioxi-csoportot képez, amikor a két szubsztituens a gyűrű egymás melletti szénatomjaihoz kapcsolódik,

R_7 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxycsoport, trifluor-metilcsoport, nitro-csoport, és savaddíciós sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy

az /I/ általános képletű vegyületek körébe tartozó /I/, általános képletű vegyület előállítására, ahol R_1 , R_2 , R_3 és Q jelentése a tárgyi körben megadott, R'_4 jelentése hidrogénatom, valamely /II/, általános képletű vegyületet, ahol R_1 , R_2 és R_3 jelentése a fenti, R' jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, egy /V/ általános képletű vegyülettel, ahol Q jelentése a fenti, reagáltatunk;

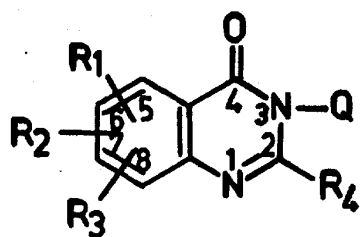
végül a kapott /I/ általános képletű vegyületeket adott esetben hidrolizáljuk vagy redukáljuk, és kívánt esetben savval - célszerűen gyógyászatiilag alkalmas savval - savaddíciós sóvá alakítjuk. /Elsőbbsége: 1979. október 3./

10. Eljárás értágító, vérnyomáscsökkentő és antiateroszklerotikus hatású gyógyszerkészítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, a 9. igénypont szerint előállított /I/ általános képletű szubsztituált kinazolinon-származékot vagy gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóját, az /I/ általános képletű vegyületek szubsztituensei a 7. igénypontban megadottal azonosak, a gyógyszerkészítésnél szokásos hígítószer/ek vagy vivőanyag/ok alkalmazásával gyógyszerkészítménnyé alakítunk. /Elsőbbsége: 1979. október 3./

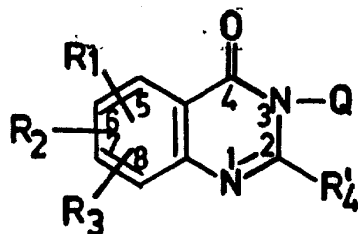
3 db rajz

F.k.: Himer Zoltán
Országos Találmányi Hivatal

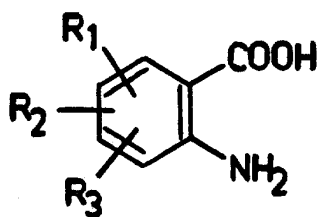
KÓDEX



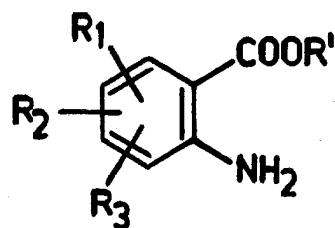
(I)



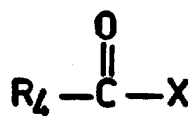
(I')



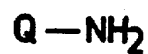
(II)



(II')



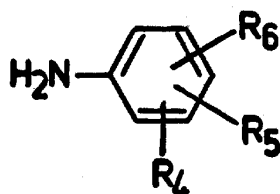
(III)



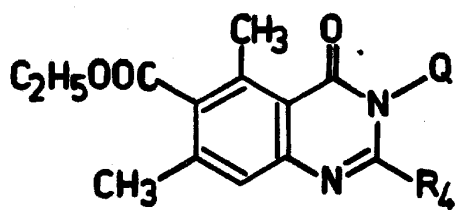
(IV)



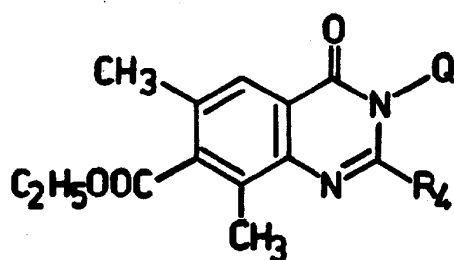
(V)



(VI)

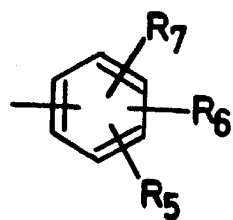


(VII)

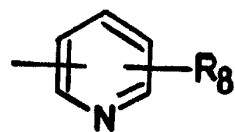


(VIII)

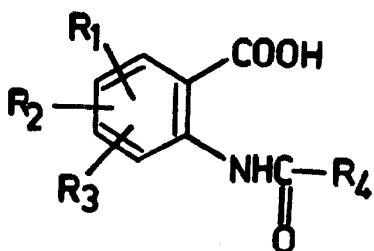




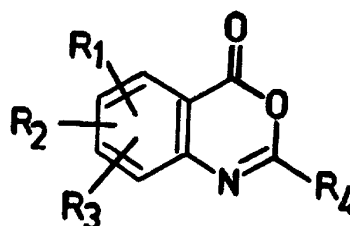
(1)



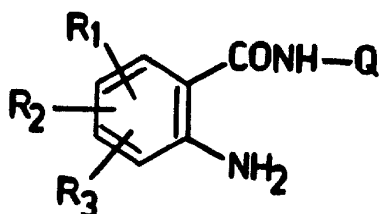
(2)



(a)



(a')



(b)

D reakcióvázlat

