

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11)

192242

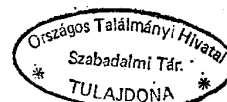
Bejelentés napja: (22) 1983.09.29. (21) (3392/83)

Elsőbbsége: (33) US: (32) 1982.09.30.
(31) (430 552)

Közzététel napja: (41) (42) 1984.08.28.

Megjelent: (45) 1989.02.15.

Nemzetközi
osztályozás:
(51) NSZO₄
C 07 D 239/80
A 61 K 31/495



Feltalálók: (72)

Bandurco T. Victor, Bridgewater, New Jersey,
Levine D. Seymour, North Brunswick, New Jersey,
Mulvey M. Dennis, New Hope, Pennsylvania,
Tobia J. Alfonso, Doylestown, Pennsylvania, US

Szabadalmas: (73)

Ortho Pharmaceutical Corporation,
Raritan, New Jersey, US

(54) ELJÁRÁS SZUBSZTITUÁLT DIHIDROXI-2(1H)- -KINAZOLINON-SZÁRMAZÉKOK ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

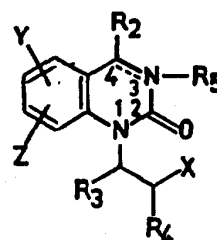
1 (57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az új (I) általános képletű szubsztituált hidroxil-2(1H)-kinazolinon-származékok és e vegyületek savaddíciós-, alkáli-, alkáliföldfém- és kvaternersói, továbbá amino-, aminoalkohol és aminosavsói előállítására, a képletben

- R₂ jelentése hidrogénatom, 1-15
szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-(1-4 szénatomos)-alkil- vagy 1-4 szénatomos trihalogén-alkil-csoport, 10
- R₃ és R₄ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, 15
- R₅ jelentése a 3-4 helyzet második vegyértékkötése 20
- vagy amikor a 3-4 helyzet között egy kötés van, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 20
- X jelentése benzil-, karboxil- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport,
- Y és Z jelentése hidroxicsoport, azzal 25
a feltétellel, hogy a hidroxil-

2
csoportok az 5,6- vagy a 6,7-helyzetben található.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek vérnyomáscsökkentő hatásúak és egyéb kardiovaszkuláris zavarok gyógyítására alkalmazhatók.



192242

A találmány tárgya eljárás új (I) általános képletű szubsztituált hidroxil-2(1H)-kinazolinon-származékok, e vegyületek savaddlcios, alkálifém- vagy alkáliföldfém és kvaterner sóinak, valamint amino-, aminoalkohol- és aminosav-sóinak előállítására. Az (I) általános képletben

R₂ jelentése hidrogénatom, 1-15 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-(1-4 szénatomos)-alkil- vagy 1-4 szénatomos trihalogén-alkil-csoport,

R₃ és R₄ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R₅ jelentése a 3-4 helyzet második vegyértékkötése vagy amikor a 3-4 helyzet között egy kötés van, 1-4 szénatomos alkilcsoport,

X jelentése benzil-, karboxil- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport,

Y és Z jelentése hidroxicsoport, azzal a feltétellel, hogy a hidroxicsoportok az 5,6- vagy a 6,7-helyzetben találhatók.

A találmány szerinti vegyületek alkálifém- és alkáliföldfém sóit képezhetjük a fennolox hidroxil-csoporton és az N₁ helyzetű karboxicsoporton; továbbá aminsókat, így a meglumin-, piperazin-, N-metil-piperazin-, morfolin- és 1-4 szénatomos alifás aminsókat képezhetünk; további származékokat képezhetünk aminoalkohollokkal, így etanolammal, 2-amino-1,3-propán-diollal vagy bisz-(hidroxil-metil)-metil-aminnal továbbá aminosavakkal, argininnel, lizinnel vagy ornitinnel.

A találmány szerinti vegyületek közül célszerűen azokat állítjuk elő, ahol

R₂ jelentése hidrogénatom, 1-15 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, vagy 1-4 szénatomos trihalogénalkilcsoport,

R₃ és R₄ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

X jelentése karboxicsoport vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport,

R₅ jelentése egy második vegyértékkötés, vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

Y és Z jelentése hidroxicsoport.

Az irodalomból számos 6,7-dialkoxi-4-alkil-2(1H)-kinazolin-származék ismeretes (Budesinsky *et al.*, *Coll. Czech. Commun.*, 37, 2779 /1972/; Belgian Patent No. 765947 /1971/); az ismert szubsztituált kinazolin vegyületek egyike sem rendelkezik azonban a benzolgyűrűn hidroxil-szubsztituenssel. Ezen túlmenően az ismert kinazolinon-származékok az N₁ helyzetben az igényeltől eltérő szubsztituenseket hordoznak.

A találmány szerinti új vegyületek reális vazodilatator hatással rendelkeznek. Így e vegyületek megnövelik a vesén keresztül áramló vér mennyiségét, így hasznos kardiovaszkuláris szerek. Némely találmány szerinti vegyület kardiotonikus hatást is mutat.

A találmány szerinti új vegyületeket az A reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő. A képletben R₂, R₃, R₄, R₅, X és Y jelentése a fentiekben megadottal azonos.

Az A reakcióvázlatból látható, hogy a (II) általános képletű N₁-helyzetben szubsztituált kinazolin-származékot oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely megfelelően szubsztituált kinazolinont olefin-származékkal reagáltatunk. Ezek közül említjük meg példaként az alábbiakat: akrilsav-metil-észter, krotonsav-metil-észter, vagy metakrilsav-metil-észter.

Az olefinszármazék kiválasztásánál a végtermék kívánt szubsztituensére vagyunk tekintettel. A reakciót bázikus katalizátor jelenlétében végezzük, katalizátorként szóba jöhet nátrium-karbonát, kálium-karbonát, kálium-fluorid, nátrium-fluorid, kálium-hidroxid, nátrium-hidroxid, alkálifém-hidroxidok, mint kálium-etoxid és nátrium-etoxid, kvaterner ammónium-hidroxid, mint például benzil-trimetil-ammónium-hidroxid, valamely kvaterner ammónium-fluorid, mint tetraetil-ammónium-fluorid, vagy valamely tercier amin, mint trietil-amin. A reakció hőmérséklete -10 és 100 °C között változhat. Az előnyös reakcióhőmérséklet 65 °C. A (II) általános képletű, N₁ helyzetben szubsztituált kinazolinon-származékokat egyéb, N₁ helyzetben szubsztituált kinazolinon származékok előállítására használhatjuk a reakcióvázlatban feltüntetett megoldások szerint. Így például az N₁ helyzetben szubsztituált (II) általános képletű kinazolinont alkilezhetjük alkil-jodiddal, így például metil- vagy etil-jodiddal, vagy reagáltathatjuk jód-benzollal, így például o-, m-, vagy p-fluor-jód-benzollal, o-, m-, vagy p-metil-jód-benzollal, továbbá o-, m- vagy p-metoxi-jód-benzollal. A reakció eredményeként egy kvaterner sót kapunk. A kapott sót hidrolizálhatjuk valamely savval, mint például hidrogén-bromiddal vagy hidrogén-jodiddal, amikor is a megfelelő (III) általános képletű dihidroxil-vegyületet kapjuk. Az N₁ atomon szubsztituált (II) általános képletű kinazolinont közvetlenül átalakíthatjuk a megfelelő (V) általános képletű dihidroxil-vegyületté, a művelethez valamely savat, így például hidrogén-bromidot vagy hidrogén-jodidot használhatunk. A (III) és (V) általános képletű dihidroxil-vegyületeket ezután parciálisan te-
líthetjük, a művelethez hidrogéngázt és egy katalizátort, így például platinát, palládiumot, ródiomot vagy nikkelt használunk. A kapott telített vegyületeket a (IV) és (VI) általános képlettel jellemezhetjük. A redukciós lépéshez használhatunk fentiekben kívül boránokat,

fém-hidrideket, így például nátrium-bórhidridet.

A kiindulási vegyületként alkalmazott (1) általános képletű vegyületeket, ahol a szubsztituensek a benzolgyűrű 6,7-helyzetében vannak, két úton állíthatjuk elő. Egyik megoldás szerint egy megfelelően szubsztituált alkoxi-anilint a megfelelő izocianát-származékká alakíthatjuk át. Az átalakítást végezhetjük foszgénnel, megfelelő oldószer jelenlétében, így például benzolban, toluolban vagy xilolban. Az izocianátot ezután megfelelő karboxamid-származékkal kondenzáltatjuk, amikor is adduktum képződik. A kondenzációt valamely közömbös oldószerben, így például xilolban vagy toluolban végezhetjük. A reakciót célszerűen 100-150 °C hőmérsékleten végezzük. A kapott adduktumot ezt követően kinazolinon-vegyületté ciklizáljuk. Ciklizáló szerként alkalmazhatunk polifoszfor-savat, polifoszfor-sav-észtert, továbbá foszfor-pentoxid és metán-szulfonsav elegyét. A ciklizáló szer és az adduktum aránya 1 : 1 és 25 : 1 között változhat. A célszerű arány 5 : 1. A reakciót előnyösen 100-130 °C hőmérsékleten, közömbös atmoszférában, így nitrogéngázban végezzük. Másik megoldás szerint egy megfelelően szubsztituált acetofenont nitrálunk. A szubsztituált o-nitro-acetofenon izomereket elkülönítjük, majd a megfelelő aminná redukáljuk. A kapott vegyületeket halogénezett hangyasav-alkil-észterrel acilezzük, amikor is a megfelelő uretán-származékokat kapunk. Az így kapott uretán-származékokat ammóniával ciklizáljuk, amikor is a megfelelő kinazolin-származékokat nyerjük. Ezeket az átalakításokat az alább következő példák szemléltetik.

A találmány szerinti hatóanyagokat tartalmazó gyógyászati készítményeket oly módon állítjuk elő, hogy a hatóanyagot valamely gyógyászati segédanyaggal ismert módon alaposan elkeverjük. Igen sokféle segédanyagot használhatunk attól függően, hogy intravénás, orális, vagy például parenterális készítményt állítunk elő. Amennyiben orális, folyékony készítményt állítunk elő, segédanyagként használhatunk vizet, glikolokat, olajokat, alkoholokat, izanyagokat, konzerválószerket, színezőanyagokat, stb. Az orális folyékony készítményként előállíthatunk szuszpenziókat, elixireket vagy oldatokat. Ha szilárd orális készítményként porokat, kapszulákat, tablettákat állítunk elő, segédanyagként keményítőt, cukrot, hígítószeret, granulálószerket, csúsztatóanyagokat, kötőanyagot, szétesést elősegítő anyagot használhatunk. Legelőnyösebben alkalmazhatók a tabletták és kapszulák, amikor is szilárd hordozó- és segédanyagokat alkalmazunk. Kívánt esetben a tablettákat cukorral vonjuk be, vagy enterális bevonatot készítenek ismert módon. A parenterális készítményeknél vivőanyagként általában steril vizet, valamint

egyéb komponenseket, mint például az oldódszt elősegítő anyagokat, vagy konzerválószeret használunk a készítményhez. Készíthetünk injekció formájában beadható szuszpenziókat, ez esetben folyékony hordozóanyagokat, valamint szuszpendálószerket kell használni. A gyógyászati készítmények dózis-egységként, így például egy tablettában, kapszulában, porban, injekcióban, kávéskanál mennyiségben 15-300 mg/kg, előnyösen 30-200 mg/kg hatóanyagot tartalmaznak.

A találmány szerinti megoldást az alábbi példák szemléltetik.

1. példa

6,7-dihidrox-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-(3'-metil)-propionsav-monohidrobromid-monohidrát

1,0 g (3,2 mmól) 6,7-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-(3'-metil)-propionsav-metil-észtert 10 ml ecetsavban és 10 ml, 48%-os vizes hidrogén-bromidban oldunk. Az oldatot visszafolyató hűtő alkalmazásával 66 óra hosszal forraljuk. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük; zöld csapadék képződik, amit szűréssel elkülönítünk, 20 ml hideg éterrel mosunk, majd vákuumban szárítunk. Ily módon 300 mg (25%-os hozam) cím szerinti terméket kapunk.

Op.: 220-222 °C.

Spektrumadatok:

TFA
 δ 1,71-1,95 (d, 3H, 3'-CH₃), 3,04 (s, 3H, TMS
 4-CH₃), 3,18-3,53 (m, 1H, -C-CH₃), 5,21-5,82
 (m, 2H, -CH₂-), 7,62 (s, 1H, ^HC₅-H), 7,79 (s, 1H, C₈-H); M⁺ 278

2. példa

6,7-dihidrox-3,4-dimetil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-bromid

1,5 g (33 mmól) 6,7-dimetoxi-3,4-dimetil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-metil-észter-jodidot 10,5 ml ecetsavban és 10,5 ml 48%-os vizes hidrogén-bromidban oldunk. Az oldatot visszafolyató hűtő alkalmazásával 48 óra hosszal keverés közben forraljuk. A barna színű reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, majd a kapott sárga csapadékot szűréssel elkülönítjük. A csapadékot 25 ml hideg éterrel mossuk, vákuumban szárítjuk, 650 mg (55%-os hozam) terméket kapunk.

Op.: 270-272 °C.

Spektrumadatok:

TFA
 δ 3,22 (s, 3H, 4-CH₃), 3,01-3,42 (m, 2H, TMS

2'-CH₂), 4,12 (s, 3H, =NCH₃), 4,67-5,11 (t, 2H, 2'-CH₂), 7,47 (s, 1H, C₅-H), 7,93 (s, 1H, C₈-H); M⁺ 278 (M-80).

3. példa

6,7-dihidroxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-(2'-metil)-propionsav

2,40 g (7,5 mmól) 6,7-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-(2'-metil)-propionsav-metil-észtert 25 ml ecetsavban és 25 ml 48%-os vizes hidrogén-bromidban oldunk, majd az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 48 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet jeges fürdőn hűtjük, vákuumban fele térfogatra betöményítjük, majd 25 ml n nátrium-hidroxid-oldattal 12 pH-ra lúgosítjuk. A reakcióelegyet újra lehűtjük, majd jégcettel 5 pH-ra savanyítjuk. Sárga színű csapadékot kapunk, ezt szűréssel elkülönítjük; a kapott anyagot hideg éterrel mossuk, majd vákuumban szárítjuk. 1,60 g cím szerinti terméket kapunk.

Hozam: 76,9%.

Op.: 266-268 °C.

Spektrumadatok:

TFA

δ 1,38-1,65 (d, 3H, 2'-CH₃), 2,99

TMS

(s, 3H-4-CH₃), 3,10 -3,49 (m, 1H, -C-), 3,91-
-N-
-5,09 (m, 2H, CH₂-C), 7,37 (s, 1H, C₅-H), 7,72 (s, 1H, C₈-H); M⁺ 278.

Abban az esetben, ha kiindulási anyagként 6-metoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-metil-észtert, 7-metoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-metil-észtert, 6-metoxi-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-metil-észtert, 7-metoxi-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-metil-észtert, 6-metoxi-4-trifluor-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-metil-észtert és 7-metoxi-4-trifluor-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-metil-észtert alkalmazunk, a 6,7-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-(2'-metil)-propionsav-metil-észter helyett 6-hidroxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsavat, 7-hidroxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsavat, 6-hidroxi-2(1H)-kinazolinon-1-propionsavat, 7-hidroxi-2(1H)-kinazolinon-1-propionsavat, 6-hidroxi-4-trifluor-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsavat és 7-hidroxi-4-trifluor-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsavat kapunk.

4. példa

6,7-dihidroxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-(2'-metil)-propionsav-trikálium-só-monohidrát

1,5 g (5,39 mmól) 6,7-dihidroxi-4-metil-2(1H)-kinazolin-1-(2'-metil)-propionsavnak 100 ml metanollal készült szuszpenzióját 16,17 ml (16,1 mmól) metanolos kálium-hidroxid-oldattal kezeljük, miközben az elegyhez alapos keverés közben nitrogén áramot vezetünk. A keletkező oldatot nitrogén gáz bevezetése mellett leszűrjük, majd vákuumban betöményítjük. Sárga színű szilárd terméket kapunk. A kapott anyagot 40 ml acetonnal eldörzsöljük, majd szűréssel elkülönítjük. A kapott anyagot 20 ml éterrel mossuk, a szilárd anyagot vákuum-száritószekrényben 16 óra hosszat, szobahőmérsékleten szárítjuk; így módon 2,2 g (100%-os hozam) cím szerinti vegyületet kapunk.

Op.: > 300 °C

5. példa

6,7-dihidroxi-4-metil-1-(3'-fenil-propil)-2(1H)-kinazolinon-monohidrát

1,25 g (3,6 mmól) 6,7-dimetoxi-4-metil-1-(3'-fenil-propil)-2(1H)-kinazolinont 10 ml 48%-os vizes hidrogén-bromiddal és 10 ml jégcettel készült elegyét 24 óra hosszat visszafolyató hűtő alkalmazásával keverés közben forraljuk. Az elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, majd a reakcióelegyet 100 g jégre öntjük. Barnás-sárga szilárd anyag ülepedik le, ezt elkülönítjük, 20-20 ml vízzel, majd háromszor 40-40 ml éterrel mossuk. A kapott anyagot levegőn szárítjuk; 1,21 g (100%-os hozam) cím szerinti terméket kapunk.

Op.: 275 °C.

Spektrumadatok:

TFA

δ 2,00-2,70 (m, 2H, -CH₂-), 2,75-3,30

TMS

(m, 2H, -CH₂-O), 3,00 (s, 3H, CH₃), 4,30-5,00 (t, 2H, -CH₂N), 7,07 és 7,65 (2s, 2H, C₅H, C₈H), 7,25 (s, 5H, O-); M⁺ 310.

Abban az esetben, ha kiindulási anyagként 6,7-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-(2-metánszulfonil)-etánt, 6,7-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-(2-benzoil)-etánt, és 6,7-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-(2-/2'-piridil/)-etánt alkalmazunk 6,7-dimetoxi-4-metil-1-(3'-fenil-propil)-2(1H)-kinazolinon

helyett, a megfelelő 6,7-dihidroxi-4-metil-1-(2-metánszulfonil)-etán-2(1H)-kinazolinon-monohidrátot, 6,7-dihidroxi-4-metil-1-(2-benzóil)-etán-2(1H)-kinazolinon-monohidrátot és 6,7-dihidroxi-4-metil-1-(2-/2'-piridil/-etán)-2(1H)-kinazolinon-monohidrátot kapjuk.

Abban az esetben, ha kiindulási anyagként 6,7-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionaldehidet, 6,7-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionitrilt és 6,7-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-(1-fenil)-propionsav-metil-észtert használunk 6,7-dimetoxi-4-metil-1-(3'-fenil-propil)-2(1H)-kinazolinon

helyett, a megfelelő 6,7-dihidroxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionaldehidet, 6,7-dihidroxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsavat és 6,7-dihidroxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-(1-fenil)-propionsavat kapjuk.

A 3, 4, és 5 példában leírtak szerint eljárva állíthatjuk elő az 1. táblázatban felsorolt (I) általános képletbe tartozó (IIa) általános képletű vegyületeket. Kiindulási anyagként a megfelelő kinazolinon-származékokat alkalmazzuk. A képletben R₆ jelentése kálium- vagy hidrogénatom.

1. táblázat

(IIa) általános képletű vegyületek

R ₂	Hidrogénbromid-só op/hozam %	Szabad sav op/hozam %	Trikálium-só op/hozam %
H	231-232 °C/57,8		
CH ₃	257-259 °C/82,5		> 300 °C/96,9
CF ₃		125-130 °C/22,2	> 310 °C/76,6
etil		308-310 °C/84,5	305-306 °C/73,8
propil-	264-266 °C/42,8	328-329 °C/71,4	310-312 °C/97,2
izopropil-		310-312 °C/73,3	bomlás > 300 °C/74,0
n-pentil-	222-224 °C/79,2	275-277 °C/72,3	
n-hexil-		242-246 °C/64,3	bomlás 220 °C/68,2
n-heptil-		248-250 °C/91,6	
n-oktil-		238-240 °C/55,1	302-304 °C/80,0
n-decil-		164-166 °C/71,6	259-261 °C/100,0
CH ₂ -CH ₂	276-278 °C/88,0	228-230 °C/8,9	
$\begin{array}{c} \\ \text{CH}_2-\text{CH}- \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}$			
$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH}- \\ \diagdown \end{array}$		276-278 °C/74,6	298-300 °C/91,5
$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH}-\text{CH}_2- \\ \diagdown \end{array}$		262-264 °C/79,0	

6. példa

6,7-dihidroxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-etil-észter

2,0 g (6,5 mmól) 6,7-dihidroxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsavnak 35 ml abszolút etanollal készült szuszpenziójához 1 ml metánszulfonsavat adunk, majd az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 3 napig keverés közben forraljuk. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, majd 200 g jéghez öntjük. Sárgászöld csapadék képződik, ezt elkülönítjük, vízzel, acetonnal, majd éterrel mossuk, ezt követően vákuumban szárítjuk. 1,75 g cím szerinti terméket kapunk; hozam: 92,2%.
Op.: > 308 (bomlás)

Spektrumadatok:

	TFA
50	δ 1,35-1,60 (t, 3H, CH ₂ CH ₃), 2,95 -3,30
	TMS
	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C} \end{array}$
55	(m, 2H, CH ₂ C-), 3,10 (s, 3H, CH ₃), 4,20-4,60 (q, 2H, CH ₂ -O), 4,65-5,00 (t, 2H, CH ₂ -N), 7,35 (s, 1H, C ₈ -H), 7,75 (s, 1H, C ₈ -H); M ⁺ 292.

7. példa

6,7-dihidroxi-3,4-dimetil-3,4-dihidro-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav

1 mmól 6,7-dihidroxi-3,4-dimetil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-bromid-kvater-ner sónak 15 ml jégecettel készült oldatát

0,1 g, 5%-os palládiumot tartalmazó aktív-szénnel kezeljük, majd a reakcióelegyet 3.10⁵ Pa nyomáson 12 óra hosszat hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük, az anyalúgot 100 ml vízhez öntjük. A kicsapódó vegyületet leszűrjük, vízzel mossuk, majd vákuumban szárítjuk.

8. példa

6,7-dihidroxi-3,4-dihidro-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-monohidrát

5,0 g (17,7 mmól) 6,7-dihidroxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-monohidrátot 270 ml metanolban szuszpendálunk. A szuszpenziót 2,5 g, 10%-os palládiumot tartalmazó aktív szénnel kezeljük és 16 óra hosszat 3 atm nyomáson hidrogénezzük. Az elegyet szűrjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk; a maradékot acetonnal felvesszük; 4,3 g (91,4%-os hozam) barnás színű terméket kapunk.

Op.: 202-204 °C.

Spektrumadatok:

TFA

δ 6,86 (s, 1H, 5-H), 6,83 (s, 1H, 8-H),

TMS

4,78 (d, 1H, J = 7,0 Hz, 4-H), 4,36 (t, 2H, J = 10 Hz, 2'-H), 3,03 (t, 2H, J = 10 Hz, 1'-H), 1,55 (d, 3H, J = 7 Hz, 4-CH₃); M^r 266.

9. példa

6,7-dihidroxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-monokálium-só

9,97 g (37,10 mmól) 6,7-dihidroxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsavnak 30 ml metanollal készült szuszpenzióját nitrogénáramban 37,10 ml (37,10 mmól) 1n kálium-hidroxid-oldattal kezeljük. A kapott sárga színű szuszpenziót szobahőmérsékleten nitrogénáramban kevertetjük 22 óra hosszat. A reakcióelegyet jeges vízfürdővel lehűtjük, majd szűrjük. A keletkező sárga színű anyagot 17-17 ml hideg metanollal háromszor mossuk, vákuumban 120 °C hőmérsékleten 336 óra hosszat (14 nap) szárítjuk; 10,41 g sárga színű terméket kapunk; op.: 303-305 °C.

10. példa

6,7-dihidroxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-dikáliumsó

45,0 g (167,47 mmól) 6,7-dihidroxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsavnak (600 ml

metanollal készült szuszpenzióját 334,94 ml (334,94 mmól) metanos 1N kálium-hidroxid-oldattal kezelünk szobahőmérsékleten nitrogénáramban. A kálium-hidroxid-oldat hozzáadása után nagymennyiségű sárga, szilárd termék képződik. További 200 ml metanolt adunk az elegyhez. Ezután annyi vizet adunk az elegyhez, amíg a szilárd anyag fel nem oldódik. Összesen 300 ml vizet adagolunk az elegyhez. A reakcióelegyet ezt követően szobahőmérsékleten nitrogénáramban 30 percig kevertetjük. Az enyhén opálos oldatot ezután szűrjük, majd vákuumban betöményítjük; ily módon sárgásbarna színű félszilárd anyagot kapunk. A kapott anyagot 300 ml acetonnal eldörzsöljük, majd a keletkező sárga színű terméket leszűrjük, szárítjuk, ily módon di-kálium-sót kapunk. 54,26 g hozam, op.: > 325 °C.

11. példa

6,7-dihidroxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-monoargininsó-monohidrát

4,0 g (14,6 mmól) 6,7-dihidroxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav és 2,34 g (14,6 mmól) L-arginin elegyét 150 ml vízzel hozzunk össze, majd szobahőmérsékleten 3 óra hosszat állni hagyjuk. 15 perc eltelte után a kiindulási oldat feltisztul, majd lassan sárga színű csapadék képződik. 3 óra eltelte után a csapadékot elkülönítjük, 15 ml vízzel, majd 20 ml acetonnal, végül 2 x 20 ml éterral mossuk. A csapadékot 60 °C hőmérsékleten vákuumban szárítjuk 3 óra hosszat. 5,81 g (93,8%-os hozam) cím szerinti terméket kapunk.

12. példa

6,7-dihidroxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-N-metilglükaminsó

0,79 g (3 mmól) 6,7-dihidroxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsavat, 0,59 (3 mmól) meglumint, 40 ml metanolt és 4 ml vizet elegyítünk, majd az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten tartjuk. A képződő szuszpenziót leszűrjük, a csapadékot 2 x x 20 ml éterral mossuk. A kapott anyagot levegőn 3 óra hosszat szárítjuk, az aminosót sárga színű termék formájában kapjuk. 0,88 g (62,51%-os hozam) Op.: 197-198 °C (bomlás)

Fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő a monoetanol-amin-, piperazin-, N-metil-piperazin és morfolin-sókat.

13. példa

6,7-dihidroxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-mono(2-metil-2-amino-1,3-propándiol-só monohidrát

1,0 g (3,6 mmól) 6,7-dihidroxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsavat 40 ml metanol és 10 ml víz elegyében szuszpendálunk, majd 0,38 g (3,6 mmól) 2-metil-2-amino-1,3-propándiol-lal kezeljük. Az elegyet szobahőmérsékleten 16 óra hosszat állni hagyjuk. A keletkező halvány sárga színű csapadékot elkülönítjük, 10 ml metanollal majd 2 x 10 ml éterrel mossuk. Az elegyet vákuumban 6 óra hosszat 60 °C hőmérsékleten szárítjuk; 1,18 g (85,5%) aminsót kapunk; op.: 212-213 °C.

14. példa

6,7-dihidroxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-mono(1-amino-2,3-propándiol) só hemihidrát

0,84 g (3,0 mmól) 6,7-dihidroxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsavat, 0,27 g (3 mmól) 1-amino-2,3-propándiol, 40 ml metanolt és 10 ml vizet elegyítünk, majd az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A keletkező csapadékot elkülönítjük, 10 ml metanollal, majd 20 ml éterrel mossuk. A kapott anyagot 3 óra hosszat nitrogénárammal szárítjuk, amikor is 0,94 g (84,7%) aminsót kapunk.

15. példa

5,6-dihidroxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-monohidrodid

1,173 g 5,6-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-metil-észtert, (3,83 mmól) 50%-os vizes hidrogén-jodid-oldattal kezelünk szobahőmérsékleten, így módon világos, narancsszínű oldatot kapunk, amit nitrogénáramban 11 óra hosszat visszafolyató hűtő alkalmazásával forralunk. Ezután az elegyet szobahőmérsékleten egy óra hosszat kevertetjük. A narancsszínű, kristályos anyagot szűrővel elkülönítjük, acetonnal mossuk, majd szárítjuk. 0,972 g (65%-os hozam). Op.: 240-241 °C.

Infravörös spektrum: (KBr) μ , 3,23 (széles, OH),

5,78 (C=O).

Ha a fenti eljárásnál 5,6-dimetoxi-4-trifluor-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-metil-észtert, 5,6-dimetoxi-4-izopropil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-metil-észtert, 4-ciklopentil-5,6-dimetoxi-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-metil-észtert ill. 4-ciklohexil-me-

til-5,6-dimetoxi-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-metil-észtert alkalmazunk 5,6-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-metil-észter helyett, 5,6-dihidroxi-4-trifluor-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-monohidrodidot, 5,6-dihidroxi-4-izopropil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-monohidrodidot, 4-ciklopentil-5,6-dihidroxi-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-monohidrodidot ill. 4-ciklohexil-metil-5,6-dihidroxi-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-monohidrodidot kapunk.

A kiindulási anyagként alkalmazott észter vegyületek előállítását a G példa ismerteti.

16. példa

6,7-dihidroxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-monohidrát

1,53 g (5 mmól) 6,7-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-metil-észtert, 20 ml ecetsavat és 15 ml, 48%-os vizes hidrogén-bromid-oldatot 120 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt nitrogénáramban forralunk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, így módon 1,5 g (88,2%) zöldes színű hidrogén-bromid-sót kapunk. Op.: 292-295 °C.

A kapott sóból 5 ml metanollal oldatot készítünk, ehhez az oldathoz telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk, amíg a pH semleges nem lesz. A lecsapódott szabad bázist szűrővel elkülönítjük, acetonnal mossuk, 1,0 g (hozam: 76,9%) cím szerinti vegyületet kapunk halvány zöld színű termék formájában. Op.: 308-310 °C.

Spektrumadatok:

40 TFA

δ 7,80 (s, 1H, 5-H), 7,46 (s, 1H, 8-H), TMS 4,66-5,08 (m, 2H, 2'-H), 3,13 (m, 5H, 1'-H, 4-CH₃) M' 264.

További dihidroxi-2(1H)-kinazolinon-származékot állíthatunk elő a fentiekben leírtak szerint a megfelelően helyettesített kiindulási anyagok alkalmazásával.

A találmány szerinti új kinazolinon származékok biológiai hatását Goldberg szerint vizsgálhatjuk (Goldberg, L. I., Sonnevile, P. F. and McNay, J. L. /1968/). A dopamin-szerű vese-ér-tágító hatás vizsgálatát fenetil-aminnal és apomorfinnal összehasonlítva végezzük (J. Pharmacol. Exp. Ther. 163).

55 Felnőtt kutyákat érzéstelenítünk és a vese-arteria véráramának elektromágneses mérésére készítjük elő az állatokat. A karotid-arteriába kanült vezetünk, ennek segítségével mérjük a kutyák vérnyomását. A vizsgálati anyagot intravénásan adjuk be. A szív-működést kardio-tachométerrel mérjük. A renalis vascularis ellenállást a közepes artériás vérnyomásának és a vese artériás véráramlásának hányadosaként adjuk meg. Intravénásan három μ g/kg/perc dózisú dopamint

adunk intravénásan 10 percig (1 ml/perc sebességgel), ily módon megállapítjuk a dopamin receptor-stimulálás esetében az állatok reakcióját. Kumulatív dózis/reakció értékeket mérhetünk, ha a vizsgálati anyagot fokozatosan növekvő mennyiségben (általában háromszoros mennyiségben) visszük be infúzió formájában. Minden egyes dózis értéket 5 percig áramoltatunk be infúzióként. A renális artériás véráram maximális %-os növekedését illetőleg a renális vascularis ellenállás csökkenését minden egyes infúziós dózisonál megállapítjuk.

Kiindulási anyagok és közbűlső terméket előállítás

A példa

3,4-dimetoxi-fenil-izocianát

4 ekvimoláris mennyiségű foszgent áramoltatunk át közepes ütemben 1 ekvimoláris mennyiségű 3,4-dimetoxi-anilinnak 2 l benzollal készült oldatán. Az oldat háromnyakú lombikban van. Az edény tartalmát jégfürdőn mintegy 15 perc alatt lehűtjük, majd az oldatot visszafolyató hűtő alatt forraljuk 1 és 3/4 óra hosszat, miközben fölös mennyiségű foszgent áramoltatunk át. A reakció elegyet ezután egy éjszakán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. Aceton hozzáadása után az oldószert ismét vákuumban eltávolítjuk; sötétbarna színű olajos maradékot kapunk. Ezt 132-134 °C/79 Pa hőmérsékleten ledesztilláljuk. Hozam: 22,5 g.

B példa

N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N'-propionil-karbamid

26,0 g (145 mmól) 3,4-dimetoxi-fenil-izocianátot, 10,61 g (145 mmól) propionsav-ami-

dot 160-165 °C hőmérsékleten 1,5 óra hosszat tartunk. Homogén, halvány sárga színű oldatot kapunk, amely 15 perc eltelte után megszilárdul. A hőkezelést abbahagyjuk, majd az edény tartalmát lassan lehűlni hagyjuk; a kapott anyagot acetonnal eldörzsöljük, majd a keletkező fehér szilárd terméket leszűrjük, szárítjuk. Hozam: 32,45 g.

Op.: 193-197 °C.

C példa

6,7-dimetoxi-4-etil-2(1H)-kinazolinon

32,45 g (128 mmól) N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N'-propionil-karbamid és 375,12 g (1109 mmól) polifoszforsav szuszpenzióját 130-135 °C hőmérsékleten nitrogén áramban 3,5 óra hosszat erőteljesen kevertetjük. Ezt követően az elegyet 500 g jeges vízre öntjük, majd tovább keverjük. Az oldatot tömény ammónium-hidroxid-oldattal 5,5 pH-ra állítjuk, majd szobahőmérsékleten egy éjszakán át állni hagyjuk. Barna csapadék képződik, a keletkezett szilárd anyagot leszűrjük, majd szárítjuk, így 7,4 g fehér színű csapadékot kapunk. A szűrletet 5 x 250-250 ml kloroformmal extraháljuk, a szerves extraktumot magnézium-szulfáttal szárítjuk, az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. Barnás színű szilárd anyagot kapunk. A kapott anyagot acetonnal eldörzsöljük, szűrjük, így 4,98 g barnás színű szilárd anyagot kapunk. A kapott anyagot vízzel szuszpendáljuk, majd újra szárítjuk további tisztítás céljából. Op.: 263-265 °C.

Spektrumadatok:


TFA
 δ 7,50 (s, 1H, 5-H), 7,23 (s, 1H, 8-H), 4,30 TMS (s, 3H, 6 vagy 7-OCH₃), 4,17 (s, 3H, 6 vagy 7-OCH₃), 3,50 (q, 2H, J = 8,0 Hz, CH₂CH₃), 1,70 (t, 3H, J = 8,0 Hz, CH₂CH₃).

Fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő a 2. táblázatban felsorolt (1a) képletű 2(1H)-kinazolinon-származékokat.

2. Táblázat

(1a) képletű vegyületek

R ₂	Op. (°C)	Hozam (%)
H	247-248	67.5
CH ₃	269-271	65.0
CF ₃	280-282	46.3
propil	208-210	53.8
izopropil	238-240	86.0
n-pentil	152-154	21.9
$\begin{array}{l} \text{-CH}_2\text{-CH} \\ \quad \swarrow \quad \searrow \\ \quad \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	199-202	14.4

R ₂	Op. (°C)	Hozam (%)
n-hexil	120-123	8.0
n-heptil	184-186	78.2
n-oktil	130-132	24.4
n-decil	166-167	37.4
-CH ₂ 	262-264	79.0
CH ₂ -CH ₂	253-255	12.6
CH ₂ -CH--- CH ₂ -CH ₂	196-197	37.0
CH ₂ CH- \ / CH ₂		

D. példa

3,4-dimetoxi-6-nitroacetofenon

3,4-dimetoxi-acetofenont (1,8 ekvimoláris mennyiség) adunk fél óra alatt 0 °C hőmérsékletű salétromsavhoz (18 ekvimoláris mennyiség). További 1 óra eltelte után 20 °C hőmérsékleten a barna színű oldatot jeges vízhez öntjük. A nyers terméket szűrőssel elkülönítjük; a kapott anyagot etilalkoholból átkristályosítva tiszta termékhez jutunk.

Op.: 124-126 °C

Spektrumadatok:

CDCl₃
 δ 2,50 (s, 3H, CH₃), 4,00 (s, 6H, TMS OCH₃'s), 6,80, 7,59 (2s, 1H, ea., C₂H, C₅H).

E példa

6-amino-3,4-dimetoxi-acetofenon

1 ekvivalens mennyiségű 3,4-dimetoxi-6-nitro-acetofenonnak metanollal készült szuszpenzióját 10% palládiumot tartalmazó aktív szénnel kezeljük, majd az elegyet 24 óra hosszat 3.10⁵ Pa nyomáson hidrogénezzük. Ezután az oldatot szűrjük, a szűrletből az oldószert eltávolítjuk, a kapott anyagot etilalkoholból átkristályosítjuk.

Op.: 98-100 °C.

Spektrumadatok:

CDCl₃
 δ 2,50 (s, 3H, CH₃), 3,80-3,85 (2s, 3H, TMS ea., OCH₃); 6,05, 7,05 (2s, 1H ea., C₂H, C₅H).

F példa

2-(N-etoxi-karbonil-amino)-4,5-dimetoxi-acetofenon

1 ekvivalens mennyiségű klór-hangyasa-vas-etil-észterrel keverés közben óvatosan 0,3 ekvimoláris mennyiségű 6-amino-3,4-dimetoxi-acetofenonhoz adunk, az elegyítést szobahőmérsékleten végezzük; a sötétbarna reakcióelegyet szobahőmérsékleten fél óra hosszat kevertetjük. Vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk a reakcióelegyhez, majd szobahőmérsékleten egy további óra hosszat kevertetjük. A reakcióelegyet kloroformmal extraháljuk, ezután a kloroformot ledesztilláljuk. Olajos maradékot kapunk, amit éterből átkristályosítunk. A kapott termék olvadáspontja 97-99 °C.

Spektrumadatok:

CDCl₃
 δ 1,10-1,50 (t, 3H, CH₃), 2,60 (s, 3H, TMS CH₃), 3,85 és 3,95 (2s, 3H ea., OCH₃'s), 4,0-4,4 (q, 2H, CH₂), 7,15 és 8,20 (2s, 1H ea., C₂H, C₅H).

G példa

2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-észterek előállítására (/6/ általános képlet)

5 g megfelelően szubsztituált 2(1H)-kinazolinont 75 ml metanol, 100 ml kloroform és 125 ml akrilsav-metil-észter elegyében oldunk, majd 40%-os metanollal készült Triton B felesleggel adunk az oldathoz. Az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 4-16 óra

hosszat keverés közben forraljuk. Az oldatot ezt követően lehűtjük, majd az oldószert le-desztilláljuk; szilikagéllel való kromatografálás után a megfelelő észtert kapjuk.

Fentiek szerint eljárva állíthatjuk elő a 3. táblázatban felsorolt (6) általános képletű vegyületeket:

3. táblázat

R ₂	op. °C
H	186-188
CH ₃	155-157
CF ₃	140-143
etil	132-134
propil	120-122
izopropil	112-114
n-pentil	olaj
n-hexil	122-124
n-heptil	107-110
n-oktil	100-104
n-decil	olaj
CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -CH-	140-142
CH ₂ -CH ₂ CH ₂ CH CH ₂	103-105
CH ₂ -CH ₂ \ CH-CH ₂ - / CH ₂ -CH ₂	92-95

Abban az esetben, ha 6-metoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinont, 4-metil-7-metoxi-2(1H)-kinazolinont, 6-metoxi-2(1H)-kinazolinont, 7-metoxi-2(1H)-kinazolinont, 6-metoxi-4-trifluor-metil-2(1H)-kinazolinont ill. 7-metoxi-4-trifluor-metil-2(1H)-kinazolinont alkalmazunk kiindulási anyagként, a megfelelő 1-propionsav-észtert kapjuk.

Abban az esetben, ha 3,4-dihidro-5,6-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinont, 5,6-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinont ill. 5,6-dimetoxi-4-trifluor-metil-2(1H)-kinazolinont alkalmazunk szubsztituált kinazolinon-származékként, a megfelelő 1-propionsav-észterhez jutunk.

II példa

6,7-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-(2-metánszulfonil)-etán

10 g 6,7-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinont 100 ml kloroform, 100 ml metanol és 40 ekvimoláris mennyiségű metil-vinil-szulfon elegyében oldunk. Az oldathoz 1,1 ekvimoláris mennyiségű Triton B-t (benzil-trimetil-ammónium-hidroxid 40%-os metanolos oldat)

öntünk; az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával, keverés közben 24 óra hosszat forraljuk. Az oldatot ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, az oldószert vákuumban le-desztilláljuk; a maradékot szilikagélen kromatografáljuk; így módon 6,7-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-(2-metánszulfonil)-etánt kapunk.

I példa

6,7-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-(2-benzoil)-etán

10 g 6,7-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinont 100 ml kloroform, 100 ml metanol és 40 ekvimoláris mennyiségű fenil-vinil-eton elegyében oldunk; az oldathoz 1,1 ekvimoláris mennyiségű 40%-os metanolos Triton B oldatot adunk. Ezután az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával keverés közben 24 óra hosszat forraljuk. Az oldatot szobahőmérsékletre lehűtjük, az oldószert vákuumban le-desztilláljuk, a maradékot szilikagélen kromatografáljuk. Tiszta, cím szerinti vegyületet kapunk.

J példa

6,7-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-(2-/2'-piridil/-etán)

10 g 6,7-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-t 100 ml kloroform, 100 ml metanol és 25 ekvimoláris mennyiségű, 2-vinil-piridin elegyében oldunk. Az oldatot visszafolyató hűtő alkalmazásával keverés közben 24 óra hosszát forraljuk. A kapott oldatot szobahőmérsékletre lehűtjük, az oldószert vákuumban betöményítjük, a maradékot szilikagélen kromatografáljuk; tiszta, cím szerinti vegyületet kapunk.

Abban az esetben, ha 2-vinil-piridin helyett 4-vinil-piridint alkalmazunk, a megfelelő 4'-piridil-származékhoz jutunk.

K példa

6,7-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionaldehid

10 g 6,7-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-t 100 ml metanol, 100 ml kloroform és 40 g ekvimoláris mennyiségű akrolein elegyében oldunk. Az oldatot 1,1 ekvimoláris mennyiségű 40%-os metanolos Triton B oldattal kezeljük. A kapott elegyet vákuumban betöményítjük, a maradékot szilikagélen kromatografáljuk; így módon tiszta, cím szerinti vegyületet kapunk.

L példa

6,7-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-propionitril

10 g 6,7-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-t 100 ml kloroform, 100 ml metanol és felesleges mennyiségű akrilnitril elegyében oldunk; az oldatot 40%-os, metanolos Triton B oldattal kezeljük. Az oldatot visszafolyató hűtő alkalmazása mellett, keverés közben 24 óra hosszát forraljuk. A kapott oldatot szobahőmérsékletre lehűtjük, az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva tiszta, cím szerinti vegyületet kapunk.

M példa

6,7-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-(2-fenil)-propionsav-metil-észter

10 g 6,7-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-t 100 ml kloroform, 100 ml metanol és felesleges mennyiségű α -fenil-akrilsav-metil-észter elegyében oldunk az oldatot 1,1 ekvimoláris mennyiségű 40%-os, metanolos Triton B oldattal kezeljük. A keletkező oldatot

visszafolyató hűtő alkalmazásával 24 óra hosszát keverés közben forraljuk. Az elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot szilikagélen kromatografáljuk; tiszta, cím szerinti vegyületet kapunk.

N példa

6,7-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-(3-fenil-propionsav)-metil-észter

10 g 6,7-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-t 100 ml kloroform és 100 ml metanol elegyében oldunk, az oldathoz felesleges mennyiségű fahéjsav-metil-észtert adunk. Ezután az oldatot 1,1 ekvimoláris mennyiségű 50%-os metanolos Triton B oldattal kezeljük. A kapott oldatot visszafolyató hűtő alkalmazásával 24 óra hosszát kevertetjük. Az oldatot vákuumban betöményítjük, az oldószert ledesztillálása után a maradékot szilikagélen töltött oszlopon kromatografáljuk. Így módon tiszta, cím szerinti vegyületet kapunk.

Abban az esetben, ha 2,4-difluor-fahéjsav-metil-észtert, 4-klór-fahéjsav-metil-észtert ill. 4-metoxi-fahéjsav-metil-észtert használunk fahéjsav-metil-észter helyett, a megfelelő 6,7-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-(3-/2,4-difluor-fenil/-propionsav-metil-észtert, 6,7-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-(3-/4-klór-fenil/-propionsav-metil-észtert és 6,7-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-(3-/4-metoxi-fenil/-propionsav)-metil-észtert kapjuk.

P példa

6,7-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-(3'-metil)-propionsav-metil-észter

20 g (91 mmól) 6,7-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon és 90 g (900 mmól) krotionsavas-metil-észter 80 ml metanol és 126 ml kloroform elegyével készült oldatához 26 ml 40%-os, metanolos Triton B oldatot adagolunk keverés közben lassú ütemben, majd az elegyet 0 °C-ra lehűtjük. Ezt követően az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 18 óra hosszát keverés közben forraljuk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, a szuszpenziót szűrővel elkülönböztjük. A szűrletet vákuumban betöményítjük, pelyhes szilárd anyagot kapunk, amit 125 g Silicar CC7-on kromatografálunk; (az oszlop készítéséhez folyékony fázisként metilén-diklorid és etil-acetát 1 : 1 arányú elegyét használjuk.) Az eluáláshoz 5-20% metanol tartalmú metilén-dikloridot használunk. Narancssárga színű vegyületet kapunk. Hozam: 560 mg (1,9%). Op.: 55-56 °C.

Q példa

6,7-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-(2'-metil)-propionsav-metil-észter előállítás

20,0 g (91 mmól) 6,7-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinont 206 ml metakrilsav-metil-észter, 79 ml metanol és 127,5 ml kloroform elegyében oldunk, majd keverés közben óvatosan 26,0 ml 40%-os, metanos Triton B-t adagolunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 óra hosszat kevertetjük, majd 50 °C hőmérsékleten tartjuk 66 óra hosszat. A keletkező szuszpenziót jégfürdővel lehűtjük, majd a csapadékot szűréssel elkülönítjük. A szűrlethez 75 ml vizet adunk és az oldatot 100-100 ml metilén-kloriddal négyszer extraháljuk. Az extraktumot magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, vákuumban betöményítjük; vörös színű olajos terméket kapunk, amit SILICAR CC 7-en kromatografálunk; az oszlop elkészítésénél folyadék fázisként etil-acetátot használunk. Az eluáláshoz 5-10% etil-acetátot tartalmazó etanolt használunk; olajos terméket kapunk. A kapott olajat etil-acetát és éter 1 : 1 arányú lehűtött elegyében eldörzsöljük, a lecsapódó fehér kristályokat szűrjük, 25 ml éterrel mossuk, vákuumban szárítjuk; ily módon 6,7-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-1-(2'-metil)-propionsav-metil-észtert kapunk.

S példa

6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-3,4-dimetil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-metil-észter

1 ekvivalens mennyiségű 6,7-dimetoxi-3,4-dimetil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-metil-észter-bromidnak 700 ml etanollal készült oldatát 10 g, 10%-os palládiumot tartalmazó aktív szénnel kezeljük. Az elegyet 16 óra hosszat $3 \cdot 10^5$ Pa nyomáson hidrogénezzük, mindaddig, míg a hidrogén felvétel be nem fejeződik. Az oldatot katalizátortmentesre szűrjük, a szűrletet vákuumban betöményítjük. A kapott szilárd anyagot acetontól átkristályosítjuk; ily módon 60-70%-os hozammal 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-3,4-dimetil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-metil-észtert kapunk.

T példa

6,7-dimetoxi-5-nitro-4-metil-2(1H)-kinazolinon

Egy ekvivalens mennyiségű 6,7-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinont adagolunk mintegy 3/4 óra alatt 6 ekvivalens mennyiségű koncentrált salétromsav (70%) és koncentrált kénsav 5 : 1 arányú elegyéhez 0 ± 3 °C

hőmérsékleten. Egy óra eltelte után ugyan-ezen a hőmérsékleten az oldatot 1000 ml összetört jégre öntjük. A nyersterméket szűréssel elkülönítjük, forró alkohollal felveszszük, a szuszpenziót leszűrjük. A kapott anyagot etilalkoholból átkristályosítva a cím szerinti vegyülethez jutunk.

10 U példa

6,7-dimetoxi-5-amino-4-metil-2(1H)-kinazolinon

15 13 ekvivalens mennyiségű $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ -t 6 rész vízben oldunk, majd az oldatot 95 °C hőmérsékleten tartjuk. Egy ekvivalens mennyiségű 6,7-dimetoxi-5-nitro-4-metil-2(1H)-kinazolinont 800 ml vízzel szuszpendálunk, majd ezt 80 °C hőmérsékleten a fenti oldathoz adjuk; a kapott sárga színű elegyet 15 percig 98-100 °C-ra melegítjük. Ekkor 13 ekvivalens mennyiségű ammónium-hidroxidot csepegtetünk az elegyhez mintegy 15 perces időtartam alatt miközben az elegy hőmérsékletét 98-100 °C hőmérsékleten tartjuk. A képződő, fekete színű reakcióterméket 98-100 °C hőmérsékleten kevertetjük 30 percig; a forró elegyet leszűrjük, majd az oldathatlan fekete maradékot forró vízzel mossuk. A barnás színű szűrletet kloroformmal extraháljuk. Az oldószert vákuumban eltávolítva sötétbarna színű félszilárd nyersterméket kapunk, amit szilikagéllal töltött oszlopon kromatografálunk. A kapott nyersterméket etil-alkoholból átkristályosítva tisztított terméket kapunk.

40 V példa

6,7-dimetoxi-3,4-dimetil-2(1H)-kinazolinon-1-propionsav-metil-észter-jodid-hemihidrátt

45 20 ml, felesleges mennyiségű metil-jodidot adunk 2,0 g (6,53 mmól) 6,7-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon-propionsav-metil-észternek 300 ml acetonnal készült oldathoz, majd az elegyet 3 napig visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot éterrel eldörzsöljük; 2,4 g sötétbarna színű szilárd anyagot kapunk. Izopropil alkoholból majd metanolból való átkristályosítás után sárga színű termékhez jutunk. Hozam: 1,2 g (41,3%).

55 Azokat a kiinduláshoz használt vegyületeket, ahol a hidroxil csoportok az aromás csoport 5. és 6. illetve 6. és 7. helyzetében vannak, az alábbi példák szerint állíthatjuk elő.

65

W példa

2-hidroxi-3-metoxi-benzaldehid-2-benzolszulfonát

45,6 g (299 mmól) 3-metoxi-szalicilaldehydnek 138 ml nátrium-hidroxid 15%-os vizes oldatával készült szuszpenzióját 66 g (373 mmól) benzol-szulfonil-kloriddal kezeljük, majd az elegyet egy óra hosszat erőteljesen kevertetjük. A reakcióelegyet 500 ml jeges vízhez öntjük, majd a keletkező fehér szilárd anyagot leszűrjük, hideg vízzel mossuk, majd ecetsavból átkristályosítjuk. Fehér színű szilárd anyagot kapunk. Hozam: 72,2 g. (85%). Op.: 119-120 °C.

X példa

2-hidroxi-3-metoxi-6-nitro-benzaldehid-2-benzszulfonát

50 g 2-hidroxi-3-metoxi-benzaldehid-2-benzolszulfonátot (50 g, 171 mmól) adunk 500 ml salétromsavhoz 0-5 °C hőmérsékleten. Az oldatot 5 percig 5 °C hőmérsékleten tartjuk, majd 1-5 liter jeges vízhez öntjük. A barnás színű nyers terméket leszűrjük, hideg vízzel, majd alkohollal mossuk, 650 ml ecetsavból átkristályosítjuk. Fehér, szilárd anyagot kapunk; hozam: 30,3 g (52,6%). Op.: 152-154 °C.

Y példa

2-hidroxi-3-metoxi-6-nitro-benzaldehid

10,12 g (30 mmól) 2-hidroxi-3-metoxi-6-nitro-benzaldehid-2-benzolszulfonátnak 120 ml metanollal készült szuszpenzióját visszafolyató hűtő alatt forraljuk. 6 g kálium-hidroxidot 24 ml víz és 12 ml metanol elegyében oldunk; a két fázisból álló elegyet 30 percig visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A világos, vöröses színű csapadékot leszűrjük, majd 120 ml forró vízben feloldjuk. A forró vizes oldatot 10%-os sósavval 4 pH-ra savanyítottuk; így módon 5,0 g sárga színű csapadékot kapunk. Ezt izopropilalkoholból átkristályosítva sárga színű terméket kapunk. Hozam: 4,5 g (76,2%). Op.: 102-104 °C.

Z példa

2,3-Dimetoxi-6-nitro-benzaldehid

16,0 g (337 mmól) nátrium-hidrid 50%-os olajos szuszpenzióját 200 ml dimetil-formamidral elegyítjük, majd ehhez a szuszpenzióhoz 49,0 g (248 mmól) 2-hidroxi-3-metoxi-6-nitro-benzaldehidnek 300 ml dimetil-forma-

middal készült oldatát csepegtetjük olyan ütemben, hogy a hőmérséklet ne emelkedjen 35 °C fölé. Az elegyet 1 óra hosszat szobahőmérsékleten tartjuk, majd 100 ml metil-jodidot csepegtetünk hozzá. Enyhe exoterm reakció indul be. Az elegyet 19 óra hosszat szobahőmérsékleten erélyesen kevertetjük, a felesleges mennyiségű metil-jodid ledesztillálása után a reakcióelegyet 1 liter jeges vízhez öntjük. Barna színű nyersterméket kapunk, amit leszűrünk; a kapott terméket hideg vízzel mossuk, majd 700 ml izopropilalkoholból átkristályosítjuk. Így módon barna színű szilárd terméket kapunk. Hozam: 27,9 g (53,3%). Op.: 106-108 °C.

AA példa

2,3-dimetoxi-6-nitro-benzaldehid-etilénketál

16,0 g (75 mmól) 2,3-dimetoxi-6-nitro-benzaldehid, 64 g etilén-glikol és 0,2 g p-toluolszulfonsav-monohidrát 750 ml benzollal készült elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával Dean-Stark féle készülékben forralunk 48 óra hosszat. Az oldatot ezt követően 1 liter vízhez öntjük. A szerves fázist telltett vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk (2 x 20 ml); a szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A nyers terméket n-hexánból (2 liter) átkristályosítjuk; hozam: 15,2 g (78,2%). Op.: 74-76 °C.

BB példa

2-amino-5,6-dimetoxi-benzaldehid-etilénketál

12,1 g (62,7 mmól) 2,3-dimetoxi-6-nitro-benzaldehid-etilénketált 350 ml 0,5 g nátrium-acetátot tartalmazó etil-acetátban oldunk. Az oldatot 1,0 g platina-oxiddal kezeljük. Az elegyet 24 óra hosszat 3.10⁵ Pa nyomáson hidrogénezzük. Az oldószert vákuumban elűzzük, a katalizátort leszűrjük; halvány barna színű olajat kapunk. A kapott anyagot n-hexánból átkristályosítjuk, barnás színű terméket kapunk. Hozam: 12,8 g (85,1%). Op.: 78-80 °C.

CC példa

2-(N-etoxi-karbonil-amino)-5,6-dimetoxi-benzaldehid-etilénketál

1,9 g (17,5 mmól) klór-hangyasavas-etil-észtert adunk keverés közben 1,6 g (7,1

mmól) 2-amino-5,6-dimetoxi-benzaldehid-etilén-ketálnak 50 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához. 0,72 g nátrium-hidroxidnak 3,5 ml vízzel készült oldatát fenti elegyhez adjuk, majd az egészet 2 óra hosszat szobahőmérsékleten kevertetjük. A tetrahidrofuránt vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot 100-100 ml kloroformmal kétszer extraháljuk. Az extraktumot nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük; az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A nyers terméket n-hexánból átkristályosítjuk. Hozam: 1,2 g (57,1%)
Op.: 95-96 °C.

DD példa

2-(N-etoxi-karbonil-amino)-5,6-dimetoxi-benzaldehid

5,0 g (16,8 mmól) 2-(N-etoxi-karbonil-amino)-5,6-dimetoxi-benzaldehid-etilén-ketált oldunk fel 36 ml acetonban, majd az oldathoz 3 ml, vizes 1N sósavat adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 4 óra hosszat kevertetjük. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk; 3,9 g sárga színű terméket kapunk. A kapott anyagot n-hexánból átkristályosítva sárga színű nyerstermékhez jutunk. Hozam: 3,6 g (84,7%)
Op.: 86-88 °C.

EE példa

5,6-dimetoxi-2(1H)-kinazolinon

12,4 g (48,9 mmól) 2-(N-etoxi-karbonil-amino)-5,6-dimetoxi-benzaldehid és 95 g ammónium-acetát oldatán vízmentes ammónia gázt vezetünk át 155-160 °C hőmérsékleten 3 óra hosszat. A reakcióelegyet lehűtjük, majd jeges-víz elegyéhez öntjük. Barnás színű szilárd anyag képződik. A vizes elegyet 50 g nátrium-kloriddal kezeljük, majd 3 x 200 ml kloroformmal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, az oldószert vákuumban ledesztilláljuk; így 9,2 g halványsárga olajat kapunk. A kapott olajat forró acetonnal eldörzsöljük; sárga színű terméket kapunk. Hozam: 2,1 g (20,8%)
Op.: 242-244 °C.

FF példa

3,4-dihidro-5,6-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon

10,0 g (48,5 mmól) 5,6-dimetoxi-2(1H)-kinazolinont 1100 ml vízmentes tetrahidrofuránban oldunk; az oldathoz nitrogéngáz áramoltatása közben 0 °C hőmérsékleten 20 perc alatt 62,60 ml metil-magnézium-bromidnak 3,1 M éterrel készült oldatát (194,06 mmól)

adagoljuk. A reakcióelegyet ezt követően a jeges fürdőből levesszük, hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, majd 16 óra hosszat kevertetjük. Ezt követően további 15,65 ml metil-magnézium-bromidot (3,1 n éteres oldat, 48,52 mmól) adunk a fenti elegyhez, majd a reakcióelegyet visszafolyaló hűtő alkalmazásával 2 óra hosszat forraljuk. Jeges, vízfürdő segítségével az elegyet lehűtjük, majd keverés közben ammónium-klorid vizes oldatát adagoljuk hozzá. (100 ml telített ammónium-klorid és 100 ml víz elegy.) Az adagolás befejeződése után 10%-os vizes sósav oldattal a pH-t mintegy 6,0 értékre állítjuk. A fázisokat elkülönítjük, a vizes fázist háromszor 250-250 ml kloroformmal extraháljuk. A kloroformos extraktumot az előzőleg elkülönített tetrahidrofurános fázissal egyesítjük, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk majd nátrium-szulfáttal szárítjuk. A szűrés után az oldatot 250 ml-re betöményítjük: csaknem fehér csapadékot kapunk, amit leszűrünk majd 200 ml izopropanolból átkristályosítunk; színtelen szilárd terméket kapunk. Hozam: 9,7 g (87,8%)
Op.: 210-212 °C.

GG példa

5,6-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon

25,6 g (162,38 mmól) kálium-permanganátot adunk 18,04 g (81,19 mmól) 3,4-dihidro-5,6-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinonnal 5 liter acetonnal készült oldatához, majd az elegyet 96 óra hosszat szobahőmérsékleten nitrogéngázban kevertetjük fénytől védve, alumínium fóliával letakarva. A barna csapadékot leszűrjük, majd 500 ml acetonnal mossuk, 1000 ml forró vízben részben feloldjuk. Szűrés után a forró vizes oldatot 10%-os vizes sósavval semlegesítjük, majd 250-250 ml kloroformmal négyszer extraháljuk. Ezt követően 250-250 ml 10%-os izopropilalkohol/-etil-acetát eleggyel extraháljuk. A kloroformos extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, 500 ml-re betöményítjük, amikor szilárd termék képződik. A keletkező szilárd csapadékot leszűrjük, a szűrletet vákuumban tovább betöményítjük, 3,25 g barnás színű csapadékot kapunk, amit 350 g kloroformos SILICAR-ral töltött oszlopon kromatografálunk. Eluáló szerként 2% metanol tartalmú kloroformot használunk; 1,92 g sárga színű szilárd anyagot kapunk, amit 75 ml izopropanolból átkristályosítunk. Sárga színű terméket kapunk; hozam: 0,940 g (5,3%)
Op.: 230-232 °C.

Fenti eljárásnál amennyiben 3,4-dihidro-5,6-dimetoxi-4-trifluor-metil-2(1H)-kinazolinont, 3,4-dihidro-5,6-dimetoxi-4-izopropil-2(1H)-kinazolinont ill. 3,4-dihidro-4-ciklohexil-5,6-dimetoxi-2(1H)-kinazolinont alkalma-

zunk 3,4-dihidro-5,6-dimetoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon helyett, a megfelelő 5,6-dimetoxi-4-trifluor-metil-2(1H)-kinazolinon, 5,6-dimetoxi-4-izopropil-2(1H)-kinazolinon és 4-ciklohexil-5,6-dimetoxi-2(1H)-kinazolinont kapjuk.

III. példa

2-(N-etoxi-karbonil-amino)-5-metoxi-acetofenon

8,6 g (0,80 mól) klór-hangyasavas etil-észtert óvatosan keverés közben 8,0 g (0,0479 mól) 2-amino-5-metoxi-acetofenonhoz adunk, miközben a reakció-elegyet hűtjük. 3,2 g nátrium-hidroxidot 15 ml vízben oldunk, majd ezt lassan a fenti elegyhez adagoljuk. Exoterm reakció indul be és az összes szilárd anyag feloldódik. A sárga színű reakcióelegyet a jégfürdőből eltávolítjuk, majd szobahőmérsékleten 2 óra hosszat kevertetjük. A reakcióelegyet ezt követően háromszor 100-100 ml kloroformmal extraháljuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük; az oldószert vákuumban ledesztillálva sárga színű terméket kapunk. Hexánból végzett átkristályosítás után sárga színű anyagot kapunk. Hozam: 7,4 g (65%). Op.: 90-92 °C.

II. példa

6-metoxi-4-metil-2(1H)-kinazolinon

14,0 g (0,058 mól) 2-(N-etoxi-karbonil-amino)-5-metoxi-acetofenont és ammónium-acetátot tartalmazó oldaton 155-160 °C hőmérsékleten vízmentes ammónia gázt áramoltatunk át 3 órán keresztül. A reakcióelegyet lehűtjük, majd 750 ml jeges vízhez öntjük. Ily módon sötét narancs színű oldatot kapunk. Az oldatot 500-500 ml metilén-kloriddal háromszor 500-500 ml etil-acetáttal kétszer, majd 500-500 ml n-butanollal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat nátrium-szulfáttal szárítjuk, az oldószert eltávolítva barna színű maradékot kapunk. A maradékot acetonnal elszuszpendáljuk, az oldhatatlan részt leszűrjük, halványsárga színű terméket kapunk. 3,25 g (25%) op.: 232-236 °C (bomlás).

JJ. példa

4-metil-7-metoxi-2(1H)-kinazolinon

32,5 g (0,156 mmól) 1-acetil-3-(3-metoxifenil)-karbamid és 912,5 g polifoszforsav elegyét 120-130 °C hőmérsékleten 2 óra hosszat hőkezeljük. Az olvadátkot 50 °C-ra lehűtjük, 2 l jeges vízhez öntjük, majd az

oldatot ammóniával gyengén meglúgosítjuk egy éjszakán át állni hagyjuk. Barnás-vörös csapadék képződik, ezt leszűrjük, hideg vízzel, majd forró acetonnal mossuk, etanolból átkristályosítjuk. (E művelethez aktív szenet alkalmazunk.) Halvány-sárga színű terméket kapunk; hozam: 11,5 g (39,1%). Op.: 251-254 °C.

SZABADALMI IGENY PONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű szubsztituált hidroxil-2(1H)-kinazolinon-származékok és e vegyületek savaddíciós-, alkáli-, alkáliföldfém és kvaternersói, továbbá amino-, aminoalkohol és aminosav-sói előállítására, a képletben

R₂ jelentése hidrogénatom, 1-15 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-(1-4 szénatomos)-alkil- vagy 1-4 szénatomos trihalogén-alkil-csoport,
R₃ és R₄ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,
R₅ jelentése a 3-4 helyzet második vegyértékkötése

30 vagy amikor a 3-4 helyzet között egy kötés van, 1-4 szénatomos alkilcsoport,

X jelentése benzil-, karboxil- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-

35 Y és Z jelentése hidroxicsoport, azzal a feltétellel, hogy a hidroxicsoportok az 5,6- vagy a 6,7-

40 azzal jellemezve, hogy helyzetben találhatóak,

a) az (I) általános képlet alá tartozó (V) általános képletű szubsztituált kinazolinon-származékok előállítására - a képletben R₂, R₃, R₄ és Y jelentése a

45 tárgyi körben megadott és R₅ jelentése a 3-4 helyzet második kötése - valamely (I) általános képletű vegyületet - a képletben R₂ jelentése a tárgyi

50 körben megadott, és R jelentése metilcsoport - valamely (X) általános képletű olefinnel egy bázis jelenlétében

55 reagáltatunk, majd a kapott (II) általános képletű vegyületet, a képletben R₂, R₃, R₄ és X jelentése a fenti, sav-

val kezeljük, vagy

b) az (I) általános képlet alá tartozó (IV) általános képletű szubsztituált kinazolinon-származékok előállítására, ahol a

60 képletben R₂, R₃, R₄ és X jelentése a tárgyi körben megadott, R₅ jelentése

1-4 szénatomos alkilcsoport, valamely (I) általános képletű vegyületet - a

65 képletben R₂ jelentése a tárgyi körben megadott és R jelentése rövidszénláncú alkilcsoport - valamely (X) általános

képletű olefinnel reagáltatunk - a

képletben R₃ és R₄ jelentése a tárgyi körben megadottal azonos -, majd a kapott (II) általános képletű vegyületet egy R₅J általános képletű jodid-vegyülettel reagáltatunk - R₅ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport - majd a kapott (IIIa) általános képletű vegyületet - a képletben R₂, R₃, R₄ és R₅ jelentése a fenti és X- jelentése J atom - hidrogén-halogeniddel reagáltatjuk, majd a kapott söt hidrogénez-

zük, és kívánt esetben az - adott esetben - kapott, X jelentésében karboxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet X jelentésében (1-6 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoportot tartalmazó vegyületté észterezük, és kívánt esetben a fenti eljárások bármelyikével kapott vegyületet a tárgyi kör szerinti valamely sóvá alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás R₃ jelentésében hidrogénatomot vagy metilcsoportot, R₄ jelentésében hidrogénatomot és X jelentésében karboxilcsoportot vagy metoxi-karbonil-csoportot tartalmazó (I) általános képlet alá tartozó (V) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve,

hogy olefin-származékként akrilsav-metil-észtert vagy krotonsav-metil-észtert alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás R₅ jelentésében metilcsoportot tartalmazó (IV) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy jodid-vegyületként metil-jodidot alkalmazunk.

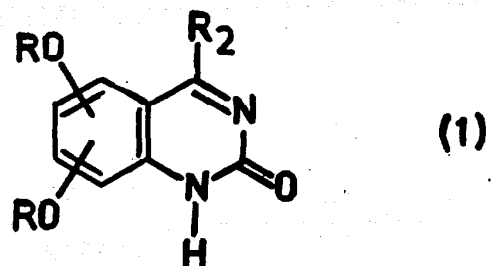
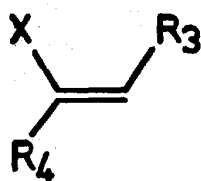
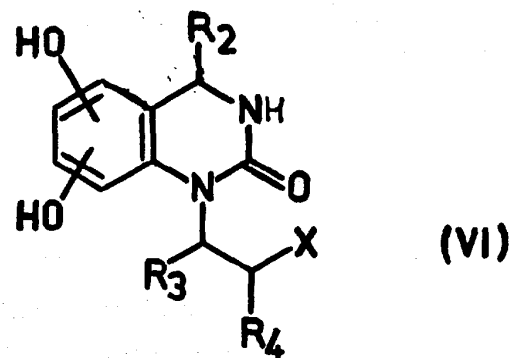
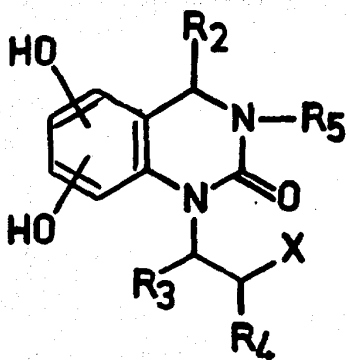
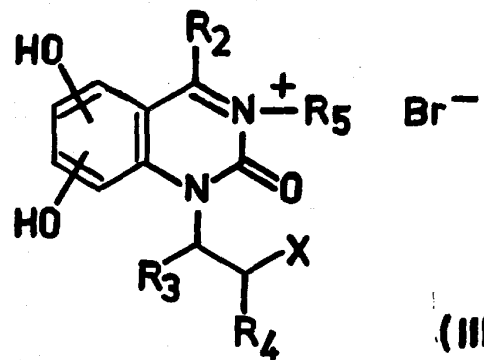
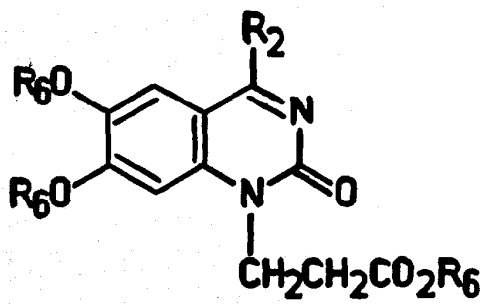
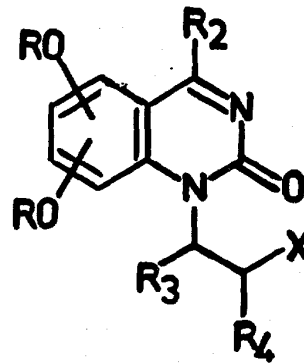
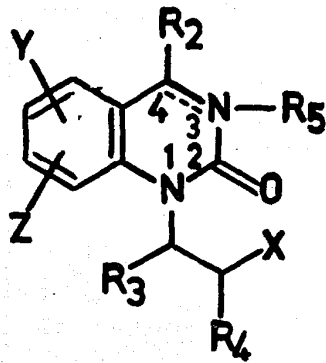
4. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás R₃ jelentésében hidrogénatomot vagy metilcsoportot, R₄ jelentésében hidrogénatomot és X jelentésében karboxilcsoportot vagy metoxi-karbonil-csoportot tartalmazó (I) általános képlet alá tartozó (IV) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy olefinként akrilsav-metil-észtert vagy krotonsav-metil-észtert alkalmazunk.

5. Eljárás magas vérnyomás és egyéb kardiovaszkuláris zavarok gyógyítására alkalmas gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet - a képletben Y, Z, R₂, R₃, R₄, R₅ és X jelentése az 1. igénypontban megadott - a gyógyászatban ismert segéd- és vivőanyagokkal elkeverve gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

3 rajz

A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

89.1199.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkő István vezérigazgató

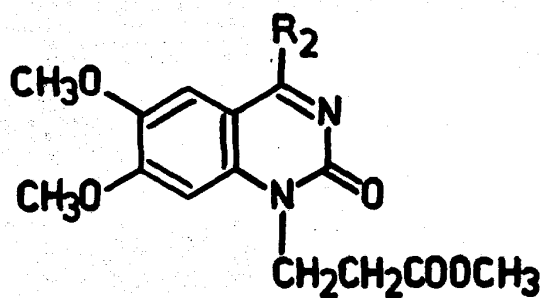
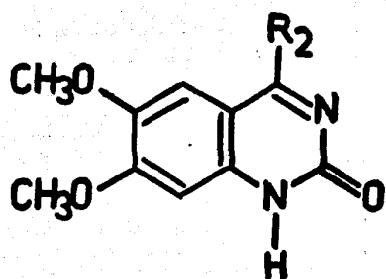
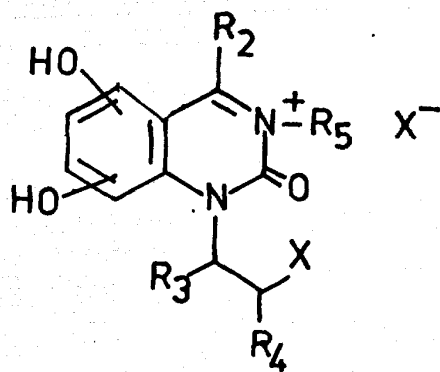


192242

Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 239/80

A 61 K 31/495



A reakcióvázlat

