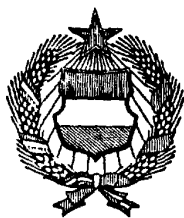


(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁL MÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

B

(11) 191 038

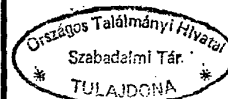
A bejelentés napja: (22) 81. 12. 09.

(21) 3706/81

A bejelentés elsőbbsége: (33) (32) (31)
DE: 80. 12. 09. (P 30 46 366.2)

A közzététel napja: (41) (42) 1983. 09. 28.

Megjelent: (45) 1989. II. 28.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,
C 07 D 487/04

Feltalálók: (72)

dr. JUNGE Bodo, dr. GOLDMANN Siegfried, dr. THOMAS Günter,
vegyszeresek, Wuppertal, dr. GARTHOFF Bernward, gyógyszerész, Hil-
den, DE

Szabadalmaz: (73)

BAYER AG., Leverkusen, DE

(54)

ELJÁRÁS ÚJ IMIDAZO-KINAZOLINOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány új (I) általános képletű imidazo-kinazolinok és sóik előállítására vonatkozik. Az (I) általános képletben

R_1 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy 2-5 szénatomos alkenilcsoport, alkilcsoportonként 1-4 szénatomot tartalmazó dialkilamino-alkilcsoport, fenil-(1-4 szénatomos)-alkilcsoport, vagy nitrocsoporttal és/vagy halogénatommal vagy trifluorometilcsoporttal egy- vagy kétszeresen szubsztituált fenilcsoport,

n jelentése 0, 1, 2 vagy 3 és

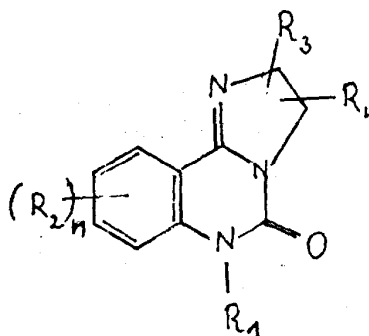
R_2 jelentése

$n = 1, 2, 3$ esetén 1-4 szénatomos alkil- vagy alkoxicsoport és/vagy fluor-, klór- vagy brómatom, ezen túlmenően

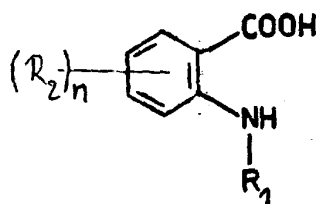
$n = 1$ vagy 2 esetén nitrocsoport, ezen túlmenően

$n = 1$ esetén aminocsoport, trifluorometil- vagy trifluorometoxycsoport, 1-12 szénatomos alkanóilaminocsoport, az alkilrészben 1-5 szénatomot tartalmazó alkoxikarbonilaminocsoport, a 3-as nitrogénatomon 1-5 szénatomos alkilcsoporttal, fenil- vagy benzoilcsoporttal szubsztituált karbamido- vagy tiokarbamidocsoport, 1-4 szénatomos alkil- vagy hidroxilalkilszulfonilamidocsoport, a fenilcsoporton adott esetben nitro- vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilszulfonilamidocsoport, adott esetben 1 vagy 2 halogénatommal, nitrocsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált benzoilaminocsoport, aminoszulfonil-, piperazinoszulfonil- vagy morfolinoszulfonilcsoport, $-S(=O)_2-OH$ csoport vagy fenilacetami-

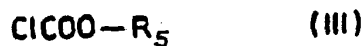
docsoport, azzal a kikötéssel, hogy $n = 0$, és emellett R_3 ,



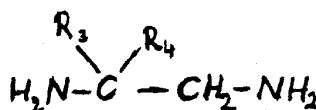
(I)



(II)



(III)



(IV)

R_4 = hidrogénatom esetén R^1 jelentése hidrogénatomtól, metilcsoporttól, n-butilcsoporttól és benzilcsoporttól eltérő, és azzal a további kikötéssel, hogy $n = 1$ és R^2 = amino- vagy nitrocsoport, és emellett R_3, R_4 = hidrogénatom esetén R^1 jelentése hidrogénatomtól eltérő,

R_3 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport és

R_4 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, mimellett R_3 és R_4 azonos szénatomhoz kapcsolódik.

A vegyületek vérkeringésre hatnak. Ezért gyógyászati készítmények hatóanyagaként alkalmazhatók.

A találmány tárgya eljárás új imidazo-kinazolinok, sóik, valamint e vegyületeket tartalmazó, keringési betegségek kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására. Az új vegyületek az (I) általános képletnek felelnek meg, amelyben

R_1 jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil- vagy 2–5 szénatomos alkenilcsoport, alkilcsoportonként 1–4 szénatomot tartalmazó dialkilaminoalkilcsoport, fenil-(C_1 – C_4)-alkilcsoport, vagy nitrocsoporttal és/vagy halogénatommal vagy trifluormetilcsoporttal egy- vagy kétszeresen szubsztituált fenilcsoport,

n jelentése 0, 1, 2 vagy 3 és

R_2 jelentése

$n = 1, 2, 3$ esetén 1–4 szénatomos alkil- vagy alkoxycsoport és/vagy fluor-, klór- vagy brómatom, ezen túlmenően

$n = 1$ vagy 2 esetén nitrocsoport, ezen túlmenően

$n = 1$ esetén aminocsoport, trifluormetil- vagy trifluormetoxycsoport, 1–12 szénatomos alkanoilaminocsoport, az alkilrészben 1–5 szénatomot tartalmazó alkoxikarbonilaminocsoport, a 3-as nitrogénatomon 1–5 szénatomos alkilcsoporttal, fenil- vagy benzoilcsoporttal szubsztituált karbamido- vagy tiokarbamidocsoport, 1–4 szénatomos alkil- vagy hidroxialkilszulfonilamidocsoport, a fenilcsoporton adott esetben nitro- vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilszulfonilamidocsoport, adott esetben 1 vagy 2 halogénatommal, nitrocsoporttal vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált benzoilaminocsoport, aminoszulfonil-, piperazinoszulfonil- vagy morfolinoszulfonilcsoport, $-S-OH$ csoport vagy fenilacetamido-



docsoport, azzal a kikötéssel, hogy $n = 0$ és emellett R_3, R_4 = hidrogénatom esetén R^1 jelentése hidrogénatomtól, metilcsoporttól, n-butilcsoporttól és benzilcsoporttól eltérő, és azzal a további kikötéssel, hogy $n = 1$ és R^2 = amino- vagy nitrocsoport és emellett R_3, R_4 = hidrogénatom esetén R^1 jelentése hidrogénatomtól eltérő,

R_3 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport és

R_4 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, mimellett R_3 és R_4 azonos szénatomhoz kapcsolódik.

Hasonló szerkezetű vegyületeket a 3 594 379.

számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismert; az ott leírt vegyületek az R_1 szubsztituens nem a nitrogénatomon, hanem az oxigénatomon hordozzák. Az idézett szabadalmi leírás szerint a vegyületek vérnyomáscsökkentő hatásúak.

Az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy

a) egy (II) általános képletű antranilsavat – a (II) általános képletben R_1, n és R_2 jelentése a fenti – egy (III) általános képletű klór-szénsav-észterrel – a (III) általános képletben R_3 adott esetben helyettesített alkil-, aril- vagy aralkilcsoportot jelent – aprotikus oldószerben savmegkötő szer jelenlétében – 20 °C és 150 °C, előnyösen 0 °C és 80 °C közötti hőmérsékleten reagáltatunk, majd az oldószert eltávolítjuk és a kapott reakcióterméket feleslegben adagolt (IV) általános képletű aminnal – a (IV) általános képletben R_3 és R_4 jelentése a fenti – 20–150 °C-on reagáltatjuk, adott esetben aprotikus oldószer jelenlétében, ezt követően a felesleges (IV) általános képletű diamint és oldószert eltávolítjuk, a maradékot 150–250 °C-on ciklizáljuk, vagy

b) egy R_3, R_4, R_1 és R_2 helyén hidrogénatomot tartalmazó, az (I) általános képletnek egyébként megfelelő vegyületet egy (V) általános képletű alkilezőszerrel – az (V) általános képletben R_1 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport és fenilalkilcsoport kivételével a fenti, és Z kilépő csoportot, előnyösen klór-, bróm- vagy jódatomot vagy alkil- vagy aril-szulfonilcsoportot jelent – adott esetben fázis-transzfer körülmények között a 6-helyzetben alkilezünk, vagy

c) egy R_3, R_4, R_1 és R_2 helyén hidrogénatomot tartalmazó, az (I) általános képletnek egyébként megfelelő vegyületet nitrálunk, majd a 6-helyzetben alkilezünk, vagy

d) egy R_2 helyén aminocsoportot tartalmazó (I) általános képletnek megfelelő vegyületet – ahol R_3, R_4, R_1 jelentése a definíció szerinti, de R_1 hidrogénatom is lehet – acilezünk, vagy egy $RNCO$, illetve $RNCS$ általános képletű izocianáttal illetve izotiocianáttal – a képletekben R jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport vagy benzoilcsoport – reagáltatunk, vagy

e) egy R_3, R_4, R_1 és R_2 helyén hidrogénatomot tartalmazó, az (I) általános képletnek egyébként megfelelő vegyületet halogénszulfonsavval, majd morfolinnal vagy ammóniával vagy piperazinnal vagy vízzel reagáltatunk, vagy

f) az R_1 helyén a megadott módon helyettesített fenilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek – ahol R_2, R_3 és R_4 hidrogénatom – előállítására egy (VII) általános képletű imidazolin-2-származékot – a (VII) általános képletben R_6 és R_7 halogénatomot, nitrocsoportot vagy trifluormetilcsoportot jelent – egy klórhangyasavészterrel reagáltatunk,

majd kívánt esetben egy fenti módon kapott vegyületet gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sóvá alakítunk.

A találmány tárgya továbbá eljárás betegségek, főként vérkeringési zavarok leküzdésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására oly módon, hogy egy (I) általános képletű vegyületet vagy gyó-

gyászatilag elfogadható sóját a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó és/vagy segédanyagokkal ismert módon gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek előállításánál úgy is eljárhatunk, hogy a (II) általános képletű antranilsav-származék és a (III) általános képletű szénsav-észter helyett közvetlenül egy (VI) általános képletű izatosavanhidrid-származékot viszünk reakcióba.

Ha kiindulási anyagnak például antranilsav-származékot, klór-szénsav-fenilésztert és etiléndiamint alkalmazunk (a eljárás), a reakció típus az A) reakcióvázzal analóg.

Az R_1 helyén hidrogénatomtól eltérő szubsztituens hordozó (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy R_1 helyén hidrogénatomot hordozó az (I) általános képletnek egyébként megfelelő vegyületet a szokásos módszerrel utólag alkilezzük.

Amennyiben 5-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo-[1,2-c]-kinazolinból és állil-bromidból indulunk ki, a reakciót a B) reakcióvázlat mutatja. Ennek az eljárásnak egyik változatát (alkilezés fázistranszfer körülmények között), a c) eljárást a C) reakcióvázlat mutatja be.

Az R_2 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket az aromás kémiában szokásos elektrofil szubsztitúciós reakciók segítségével a benzolgyűrűben szubsztituált vegyületekké alakíthatjuk. Ennek egy példáját a D) reakcióvázlat mutatja be (e) eljárás).

A (II) általános képletű antranilsav-származékok és a (III) általános képletű klór-szénsav-észterek reakciója inert aprotikus oldószerben savmegkötő szer hozzáadása mellett folyik le. Oldószerként a következőket említjük: kloroform, metilén-klorid, tetrahidro-furán, dioxán, dietil-éter, benzol és toluol. Savmegkötő szerként előnyösen tercier-amint, például trietil-amint használunk, de alkáli-karbonátok vagy alkáli-hidrogénkarbonátok is adagolhatók.

A reakció -20°C és 150°C közötti hőmérsékleten, főként az oldószer forráspontján vitelezhető ki. Előnyös a 10°C és 150°C közötti, főként a szobahőmérsékletnek megfelelő reakcióhőmérséklet.

A reakció befejeződése után az oldószeret lehajtjuk, vagy ha a reakciótermék az alkalmazott oldószerben nehezen oldható, a reakcióterméket szűréssel választjuk el.

Ezt követően víz hozzákeverésével eltávolítjuk a sókat és a közbenső terméket megszáritjuk.

A további reagáltatást valamely (IV) általános képletű diaminnal, a diaminnak – mint oldószernek – a feleslegében vitelezzük ki. Azonban végbemegy a reakció a pontosan adagolt diamin-mennyiség mellett hozzáadott inert aprotikus oldószerben is. A reakció szobahőmérséklet és 150°C között, előnyösen 60°C és 100°C között megy végbe.

Ezt követően rotációs bepárló segítségével eltávolítjuk a fölösleges amint és/vagy oldószer, majd a maradékot inert, magas forráspontú oldószerrel felvesszük. Oldószerként előnyösen tetralint használunk. A reakciókeletet 150°C és 250°C közötti, előnyösen 180°C és 210°C közötti hőmérsékletre

hevítjük, miközben a víz, maradék diamin és oldószer, például tetralin elpárolog.

Az olyan vegyületeket, melyek (I) általános képletében R^1 jelentése hidrogénatom, valamely R^1-Z általános képletű alkilezőszerrel, valamely anionképző vegyülettel, például nátrium-hidriddel inert aprotikus oldószerben, így dimetil-formamidban, dimetil-acet-amidban, dimetil-szulfoxidban vagy hexámetil-foszforsav-triamidban alkilezzük. Az anion 0°C és 100°C közötti, előnyösen 40°C és 80°C közötti hőmérsékleten képződik. Az anion az alkilezőszerrel 0°C és 100°C közötti, előnyösen szobahőmérséklet és 80°C közötti hőmérsékleten lép reakcióba.

Az alkilezést kivitelezhetjük kétfázisú rendszerben is a fázistranszfer-katalízis körülményei között. Az egyik fázis inert, vízzel nem elegyedő szerves oldószer, például metilén-klorid, benzol vagy toluol, a másik a vizes fázis, amelyben egy erős szerves bázist oldottunk fel. A vizes fázis például lehet 5-40 s%-os vizes nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid, előnyösen 10-20 s%-os nátrium-hidroxid-oldat. A reakciót 20°C és 80°C közötti hőmérsékleten vitelezzük ki. Fázistranszfer-katalizátorként valamely kvaterner ammóniumsót, például tetra-n-butil-ammónium-bromidot vagy benzil-tri-n-butil-ammónium-bromidot használnak.

A használt antranilsav-származékok, klór-szénsav-észterek, diaminok, valamint reaktív alkilezőszerek ismertek, vagy az irodalomból ismert módszerekkel előállíthatók (lásd Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 2. kiadás, III. kötet, 6. rész, 49. old.; Houben-Weyl, 4. kiadás, 7/4. kötet, 30. és 31. old.; Houben-Weyl, 4. kiadás, 8. kötet, 75. old.; Houben-Weyl, 4. kiadás, 11/1. kötet; Houben-Weyl, 4. kiadás, 5/4. kötet; Houben-Weyl, 4. kiadás, 9. kötet, 388. és 389. old.).

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek meglepő módon számos előnyös gyógyászati hatást mutatnak, legfőképpen a vérkeringést befolyásolják. Kissé részletesebben kifejtve, az izolált szívizom-preparátumon e vegyületek nagymértékben növelik az összehúzó erőt (pozitív inotrop hatás), in vivo használatuk pedig a bal szív kamra összehúzóási sebességének, valamint a szívverési térfogatnak és perccenkénti szívterfogatnak a jelentős növekedéséhez vezet a vérnyomás egyidejű emelése nélkül. Ezért elsősorban a szívelégtelenség kezelésére alkalmasak. A technika mai állása alapján nem lehetett arra következtetni, hogy e vegyületek a vérkeringésre ilyen előnyösen hatnak.

A találmány tárgyát képezi továbbá a gyógyászati készítmények előállítása, melyek nem toxikus, inert gyógyászatilag alkalmas hordozóanyagok és/vagy segédanyagok mellett a találmány szerinti eljárással előállított egy vagy több vegyületet tartalmaznak.

A gyógyászati készítményeket adagolási egységek formájában készítjük. Ez azt jelenti, hogy az egyes készítmények, például tabletták, drázsék, kapszulák, pirulák, kúpok és ampullák a szükséges egyszeri dózis tört részét vagy többszörösét tartalmaznak. Így például az adagolási egységek az egyszeri dózis egy-, kettő-, három- vagy négyszeres

menyiségét, illetve felét, harmadát vagy negyedét foglalják magukba. Az adagolási egység előnyösen azt a hatóanyag-mennyiséget jelenti, amelyet egyszerre beadunk, vagy pedig szokásosan a teljes napi dózis felének, harmadának vagy negyedének felel meg.

A nem toxikus, inert, gyógyászati alkalmas hordozó és/vagy segédanyagok lehetnek bármiféle szilárd, félig folyékony vagy folyékony hígítószer, töltőanyagok és kikészítési segédanyagok.

A gyógyászati készítmények előnyös alakjai a tabletták, drázsék, kapszulák, pirulák, granulátumok, kúpok, oldatok, szuszpenziók és emulziók.

A tabletták, drázsék, kapszulák, pirulák és granulátumok a hatóanyag(ok) mellett a szokásos hordozóanyagokat tartalmazzzák, így

a) töltő- és hígítószerkeket, például keményítőt, tejcukrot, nádcukrot, glukózt, mannitot és kovásvat,

b) kötőanyagokat, például karboxi-metil-cellulózt, alginátokat, zselatint, poli(vinil-pirrolidon)-t,

c) nedvességtartó anyagokat, például glicerint,

d) szétesést elősegítő anyagokat, például agar-agar, kalcium-karbonátot, nátrium-hidrogén-karbonátot,

e) oldódást késleltető anyagokat, például paraffint,

f) felszívódást gyorsító anyagokat, például kvarterner ammónium-vegyületeket,

g) nedvesítőszereket, például cetilalkoholt, glicerin-monosztearátot,

h) adszorbeálószerkeket, például kaolint és bentonitot, végül

i) csúsztató anyagokat, például talkumot, kalcium- és magnézium-sztearátot, valamint szilárd polietilénlikolokat vagy az a)-i) pontok alatt felsorolt anyagok keverékét.

A tabletták, drázsék, kapszulák, pirulák és granulátumok bevonhatók a szokásos, adott esetben átlátszóság csökkentését szolgáló anyagokat tartalmazó bevonatokkal és héjakkal, továbbá összeállíthatók oly módon is, hogy a hatóanyagot kizárólag vagy főként az emésztőrendszer meghatározott szakaszában, adott esetben késleltetve adják le. Ez utóbbi esetben ágyazó anyagokként például polimeres és viaszok használhatók fel.

A hatóanyag illetve hatóanyagok adott esetben egy vagy több fenti hordozóanyaggal együtt mikrokapszulázott alakban is készíthetők.

A kúpok a hatóanyag(ok) mellett a szokásos vízzeloldható vagy vízben oldhatatlan hordozóanyagokat, például polietilénlikolokat, zsírokat, így kakaózsírt és magasabb szénatomszámú észtereket (például 14 szénatomos alkohol és 16 szénatomos zsírsav észterét) vagy ezen anyagok keverékét tartalmazhatják.

Az oldatok és emulziók a hatóanyag(ok) mellett a szokásos vivőanyagokat, így oldószerkeket és emulgeáló szereket, így például vizet, etilalkoholt, izopropil-alkoholt, etil-karbonátot, etil-acetátot, benzilalkoholt, benzil-benzoátot, propilén-glikolt, 1,3-butilén-glikolt, dimetil-formamidot, olajokat, főként gyapotmagokat, földimogyoróolajat, kukoricacsíra-olajat, olívaolajat, ricinusolajat és szeszamóolajat, glicerint, tetrahydro-furfuril-alkoholt,

polietilénlikolokat, szorbitán-zsírsav-észtereket vagy a felsorolt anyagok keverékét tartalmazhatják.

A parenterális felhasználás céljából az oldatok és emulziók készülhetnek steril vér-izotóniás alakban is.

A szuszpenziók a hatóanyagokon kívül a szokásos vivőanyagokat, így folyékony hígítószerkeket, például vizet, etilalkoholt, propilén-glikolt, szuszpendálószerkeket, például etoxilezett izo-sztearil-alkoholokat, poli-oxi-etilén-szorbit-, vagy -szorbitán-észter, mikrokristályos cellulózt, alumínium-metán-hidroxidot, bentonitot, agar-agar és tragantot, valamint a fenti anyagok keverékét tartalmazhatják.

A felsorolt kikészítési alakok tartalmazhatnak színezőanyagot, konzerválószerkeket, továbbá szag- és ízjavító adalékokat, például borsmentaolajat és eukaliptuszolajat, valamint édesítőszerkeket, például szaharint is.

A gyógyászati hatóanyagok koncentrációja a fenti készítményekben a teljes készítményre számítva 0,1–99,5 s %, előnyösen 0,5–95 s %.

A felsorolt gyógyászati készítmények a találmány szerinti eljárással előállított vegyületeken kívül más gyógyászati hatóanyagot is tartalmazhatnak.

A fenti gyógyászati készítményeket egyébként az ismert módszerekkel, például a hatóanyag(ok) és vivőanyag(ok) összekeverésével állítjuk elő.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket és gyógyászati készítményeket emberek és állatok kezelésére használjuk az ismert betegségek megelőzésére, enyhítésére és/vagy gyógyítása céljából.

A hatóanyagok vagy gyógyászati készítmények adagolása történhet szájon át, parenterálisan, intraperitoneálisan és/vagy végbélen keresztül, előnyösen azonban szájon át, valamely, a gyomor-nedvnek ellenálló kikészítési alak formájában.

Mind az ember-, mind az állatgyógyászatban előnyösnek mutatkozott a hatóanyag(ok) adagolása étkezés előtt és/vagy alatt és/vagy után, szájon keresztül, napi 1–6 részletben, testsúlykilogramra számítva 0,1–100 mg, előnyösen 1,0–50 mg mennyiségben.

Egy adagolási egység előnyösen testsúlykilogramra számítva, 1,0–20 mg hatóanyagot tartalmaz. A fenti dózisoktól eltérhetünk testsúlytól és a kezelendő alany milyenségétől, a betegség fajtájától és súlyosságától, a készítmény kikészítési módjától és adagolásától, valamint a kezelési időtartamtól függően. Ily módon egyes esetekben a fenti hatóanyag-mennyiségnél kevesebb is elegendő, míg máskor a megadott dózis túllépése szükséges. A mindenkori optimális dózis és a készítmény alakjának kiválasztása szakember számára nem jelent nehézséget.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek pozitív inotrop hatását tengeri malacok szívpitvarán és izolált perfundált tengerimalac-szíven észleltük. Az állatokat tarkósújtással megöltük, majd a szív kivétele után a bal pitvart karbogen-gázzal átjárt Krebs-Henseleit-oldattal töltött 30 °C hőmérsékletű hőfokszabály-

zott fürdőbe lógattuk és Statham nyomásvevővel regisztráltuk az 1 Hertz frekvenciával elektromosan stimulált pitvárnál az izometrikus feszültség kialakulását, mind a vizsgált anyagok adagolása előtt, mind 14 perccel azok hozzáadása után. Az izolált perfundált tengerimalac-szívek vizsgálata módosított Opie-féle eljárással [L. Opie, J. Physiol. 180 (1965), 529–541] történt. A szíveket az aortán és a koronaartérián keresztül perccenként 10 ml karbogén-telített Krebs–Henseleit-oldattal perfundáltuk és miután a Statham nyomásvevővel összekötött, folyadékkal töltött gumigömböcskét a bal szívkamrába vezettük, állandó térfogat mellett mértük a feszültség kialakulását. Azt találtuk, hogy a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek 10^{-7} – 10^{-4} g/l tartományban pozitív inotrop hatásúak a fent ismertetett izolált szívervekre a béta receptort blokkoló propranolol jelenlétében és annak hiányában.

A Pentobarbitallal altatott macska esetében a vegyületek növelik a bal szívkamra összehúzódásának sebességét, különösen azt követően, hogy a vegyületeket 0,1–10 mg/kg mennyiségben a nyomóba adagoltuk. Ugyanakkor a vérnyomás nem növekedett, sőt valamelyest csökkent. Ezen túlmenően a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek gátolják a trombociták felhalmozódását, amely a szívelégtelenség esetén az iszkémiás szíverveket figyelembe véve előnyös lehet.

250–300 g súlyú, szabványtáppal etetett tengerimalacok szívét izoláljuk és perfundáljuk (Langendorff, O.: Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen, Pflügers Arch. Ges. Physiol. 61 (1895), 291–332) az Opie által módosított eljárással (Opie, L. Coronary flow rate and perfusion pressure as determinants of mechanical function and oxidative metabolism of isolated perfused rat heart, J. Physiol. 180 (1965), 529–541). A perfúzió közege 11 mmól/l glükózt tartalmazó Krebs–Henseleit-féle oldat volt (Krebs, H. A., Henseleit, K.: H. S. Z. Physiol Chem. 210 (1932), 33–66), amelyet oxigénnel és szén-dioxiddal (95 : 5 arányban) pH 7,4 és 650–700 Hgmm parciális oxigénnyomás eléréséig telítünk. A perfúziót állandó áramlási sebességgel (10 ml/perc) tartjuk fenn szivattyú segítségével. A szív bal ventrikuláris kamrájába sóoldattal töltött, fémkanül segítségével nyomásátalakítóval összekötött gumibalont helyezünk a bal kamra izovolumetrikus összehúzódásainak megmérése. Egy másik nyomásátalakítót az aortához csatlakoztatunk az átfolyás nyomásának regisztrálására. A megvizsgálni kívánt vegyületet tartalmazó oldatot az aortába vezetett kanülön át vezetjük a szívig 0,1 ml/perc (az összes perfúzió 18%-a) sebességgel. Az oxigénfogyasztás, valamint a koszorúerekben történő áramlás megmérése az Arteria pulmonaris-ba üreges tűt vezetünk, és a koszorúereket elhagyó oldatot oxigénmérő mikroelektroda és mennyiségmérő elektromágneses szonda mellett folytatjuk le. Az eredményeket az alábbi táblázat mutatja.

Tengerimalac izolált és perfundált szívének az összehúzódása (az amplitúdónak a kontrollhoz viszonyított emelkedése, illetve csökkenése)

	Hatóanyag	Összehúzódás amplitúdója (%)	
		10^{-6}	10^5
5	8. példa szerint	+ 10	+ 91
	37. példa szerint	+ 16	+ 56
	54. példa szerint	+ 20	+ 71
	3 594 379. sz. USA-beli szab. leírás 1. példája szerinti hatóanyag	– 10	– 32
10	a megfelelő 5-metoxi-származék	– 6	– 32
	a megfelelő 5-etoxi-származék	– 5	– 24

A fenti táblázatból kitűnik, hogy a találmány szerinti előállított vegyületek a szív összehúzódási erejét növelik, míg a 3 594 379. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerinti vegyületek a vérnyomáscsökkentő hatást a szív összehúzódási erejének csökkentése révén fejtik ki.

A találmányt az alábbi példákkal közelebbről ismertetjük. Megjegyezzük, hogy az 1. példa szerinti vegyület ($R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$) az oltalmi körön kívül van, előállítását azonban ismertetni kell, tekintettel arra, hogy a b), c) és f) eljárás kiindulási anyaga.

1. példa

(oltalmi körön kívüli, ismert vegyület)

30 5-Oxo-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[1,2-c]kinazolin

300 ml kloroformban 46 g (0,33 mól) antranilsavat és 45 ml trietil-amint oldunk fel, majd az oldatot cseppenként 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékleten 57 g (0,33 mól + 10%) klór-hangyasav-fenil-észter és 100 ml kloroform elegyéhez adagoljuk. A reakcióelegyet egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően anélkül, hogy a kivált terméket elválasztanánk, rotációs bepárló segítségével az oldószert lehajtjuk. A maradékot vízzel keverjük, majd leszivatjuk. Szárítás után a nyers-terméket (76 g) további reakcióhoz felhasználjuk. A nyers-termék 76 g-ját adagonként 150 ml etiléndiaminhoz adjuk, majd az elegyet 80 °C-on 20 percig keverjük. A fölösleges etilén-diamint rotációs bepárlóval eltávolítjuk és a maradékhoz 150 ml tetralint öntünk. Ezután a reakcióelegyet olajfürdőn (200 °C–240 °C hőmérséklet) hevítjük – ekkor a képződő víz, valamint a fölösleges etilén-diamin és tetralin elpárolog – egészen addig, amíg a hőmérséklete kb. 190 °C-ra emelkedik (30–60 perc). A még meleg oldatba 100 ml etanolt csepegtetünk, majd hagyjuk kikristályosodni. A csapadékot leszivatjuk, alkohollal és éterrel mossuk és 150 ml dime-til-formamiddal 1 órán keresztül keverjük. Ismételt leszívás után a terméket alkohollal mossuk és szárítjuk.

Kitermelés: 25 g = 40% (a beadagolt antranilsavra vonatkoztatva).

Op.: 295 °C.

60 További tisztítás céljából dime-til-formamidból átkristályosíthatjuk, ekkor olvadáspontja 298–300 °C.

Az 1. pontban leírtakkal analóg módon járunk el az alábbi vegyületek előállításánál:

2. példa
9-Klór-5-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[1,2-c]-
-kinazolin

Op.: > 300 °C

3. példa
9-Fluor-5-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[1,2-c]-
-kinazolin

Op.: > 310 °C
Hozam: 41%

4. példa
10-Klór-5-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[1,2-c]-
-kinazolin

Op.: 330 °C

5. példa
7,9-Diklór-5-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo-
[1,2-c]-kinazolin

Op.: 298–299 °C.

6. példa
9-Metil-5-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[1,2-c]-
-kinazolin

Op.: 310–313 °C.

7. példa
8,10-Dimetil-5-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo-
[1,2-c]kinazolin

Op.: 270 °C.

8. példa
9-Trifluormetil-5-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo-
[1,2-c]kinazolin

Op.: 285–298 °C.
Hozam: 23%.

9. példa
8-Trifluormetil-5-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo-
[1,2-c]kinazolin

Op.: > 310 °C
Hozam: 10%.

10. példa
8-Trifluormetoxi-5-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo-
[1,2-c]kinazolin

Op.: 272–274 °C.
Hozam: 42%.

11. példa
8,9-Dimetoxi-5-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo-
[1,2-c]kinazolin

5 Op.: 283 °C.
Hozam: 36%.

12. példa
10 7,8,9-Trimetoxi-5-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo-
[1,2-c]kinazolin

Op.: 237 °C.

13. példa
7-Metoxi-9-klór-10-metil-5-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-
imidazo[1,2-c]kinazolin

20 Op.: 280–282 °C.

14. példa
7-Metoxi-8-metil-5-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-imida-
zo-[1,2-c]kinazolin

Op.: 205–210 °C.

15. példa
7,9-Dibrom-5-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo-
[1,2-c]-kinazolin

16. példa
7-Metil-5-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[1,2-c]-
-kinazolin

Op.: 250–255 °C.
Hozam: 26%.

17. példa
5-Oxo-6-allil-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[1,2-c]-
-kinazolin

1,75 g (0,058 mól) 80%-os nátrium-hidrid olaj-
ban alkotott szuszpenzióját kétszer kirázzuk
20–20 ml n-hexánnal és az oldószert dekantáljuk,
majd a kapott anyagot 6,9 g (0,037 mól) 5-oxo-
2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[1,2-c]-kinazolin 60 ml
vízmentes dimetil-acetammiddal alkotott oldatával
reagáltatjuk és a reakcióelegyet 1 órán keresztül
80 °C-on tartjuk. Ezalatt lassan világos oldat kelet-
kezik. Lehűtés után 4,6 ml (0,053 mól) allil-bromi-
dot csepegtetünk hozzá. Ezt követően a reakcióele-
gyet 4 órán át 100 °C-on hevítjük, majd rotációs
bepárlóval térfogatának harmadára besűrítjük és
jeges vízre öntjük. A kicsapódó terméket leszívát-
juk, majd metanol-víz-elegyből átkristályosítjuk.
Hozam: 4 g (az elméletileg számított mennyiség
48%-a). Op.: 128–131 °C.

A 17. példában leírtakkal analóg módon járunk el
az alábbi vegyületek előállításánál:

18. példa
5-Oxo-6-(diethyl-amino-ethyl)-2,3,5,6-tetrahydro-
imidazo[1,2-c]-kinazolin

Op.: 54–57 °C.
Hozam: 35%.

19. példa
9-Nitro-5-oxo-6-metil-2,3,5,6-tetrahydro-imida-
zo[1,2-c]-kinazolin

Op.: 259–260 °C.
Hozam: 58%.
(Kiindulási anyagként 9-nitro-5-oxo-2,3,5,6-
tetrahydro-imidazo[1,2-c]-kinazolinat használunk.)

20. példa
9-Nitro-5-oxo-6-benzil-2,3,5,6-tetrahydro-imida-
zo[1,2-c]-kinazolin

11,5 g (0,05 mól) 9-nitro-5-oxo-2,3,5,6-tetrahid-
ro-imidazo[1,2-c]-kinazolin és 6,4 g (0,02 mól)
tetrakis-(n-butyl)-ammónium-bromidot 250 ml
10 s%-os nátronlúgban szuszpendálunk. Hozzá-
adunk 150 ml metilén-kloridban oldott 17,185 g
(0,15 mól) benzil-bromidot, majd a reakcióelegyet
2 órán át szobahőmérsékleten keverjük.

Elválasztjuk a szerves fázist és a vizes fázist két-
szer extraháljuk diklór-metánnal. Az egyesített
szerves fázisokat kevés vízzel kétszer mossuk és
szárítjuk. Az oldószer eltávolítása után a maradé-
kot etanollal kristályosítjuk, majd leszívjuk.
A kristályokat metanolból átkristályosítjuk.

Hozam: 8 g (az elméletileg számított mennyiség
50%-a). Op.: 175–177 °C.

A 20. példában leírtakkal analóg módon állítjuk
elő az alábbi vegyületet:

21. példa
9-Nitro-5-oxo-6-allil-2,3,5,6-tetrahydro-imida-
zo[1,2-c]-kinazolin

Op.: 207–209 °C.
Hozam: 81%.

22. példa
7,9-Dinitro-5-oxo-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo-
[1,2-c]-kinazolin

5-oxo-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-c]-kinazo-
linból 26 órás nitrálással (salétromsav és tömény
kénsav elegyével). Op.: 225–226 °C.

A megfelelő nitrovegyületekből nátrium-ditionites
redukálással az alábbi amino-vegyületeket állítjuk
elő:

23. példa
9-Amino-5-oxo-6-allil-2,3,5,6-tetrahydro-imida-
zo[1,2-c]-kinazolin

Op.: 183–184 °C.
Hozam: 31%.

24. példa
9-Amino-5-oxo-6-benzil-2,3,5,6-tetrahydro-imida-
zo[1,2-c]-kinazolin

5 Op.: 195–198 °C.
Hozam: 20%.

25. példa
10 9-Amino-5-oxo-6-metil-2,3,5,6-tetrahydro-imida-
zo[1,2-c]-kinazolin

Op.: 273–275 °C.
Hozam: 11%.

26. példa
9-(Izovaleroil-amino)-5-oxo-2,3,5,6-tetrahydro-
imidazo[1,2-c]-kinazolin

30 ml vízmentes piridin és 2,02 g (0,01 mól)
9-amino-5-oxo-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-c]-
kinazolin oldatához 2,5 g (0,02 mól) tiovalerian-
sav-kloridot adunk, majd a reakcióelegyet 8 órán
25 át szobahőmérsékleten keverjük. Éteres hígítást kö-
vetően a kicsapódó kristályokat elválasztjuk.
A kristályokat vízben oldjuk, a vizes oldatot aktív
szénrel tisztítjuk, majd ammónium-hidroxid hoz-
záadása után a szabad bázis kicsapódik. A csapa-
dékot leszívjuk és szárítjuk.

Hozam: 1,4 g (az elméletileg számított mennyi-
ség 49%-a).

Op.: > 305 °C.

27. példa
9-Acetamido-5-oxo-2,3,5,6-tetrahydro-imida-
zo[1,2-c]-kinazolin

40 Op.: > 300 °C.
Hozam: 49%.

28. példa
45 9-(propionil-amino)-5-oxo-2,3,5,6-tetrahydro-
imidazo[1,2-c]-kinazolin

Op.: > 305 °C.
Hozam: 50%.

29. példa
55 9-(n-Valeroil-amino)-5-oxo-2,3,5,6-tetrahydro-
imidazo[1,2-c]-kinazolin

Op.: 298–300 °C.
Hozam: 35%

30. példa
60 9-(Nonanoil-amino)-5-oxo-2,3,5,6-tetrahydro-
imidazo[1,2-c]-kinazolin

Op.: 268–270 °C.
Hozam: 93%.

65

31. példa
9-Acetilamino-5-oxo-6-allil-2,3,5,6-tetrahidro-
imidazo[1,2-c]-kinazolin
- Op.: 232–234 °C.
Hozam: 32%.
32. példa
9-Propionilamino-5-oxo-6-allil-2,3,5,6-tetrahidro-
imidazo[1,2-c]-kinazolin
- Op.: 149–152 °C.
Hozam: 63%.
33. példa
9-Izovaleroilamino-5-oxo-6-allil-2,3,5,6-tetrahidro-
imidazo[1,2-c]-kinazolin
- Op.: 202–205 °C.
Hozam: 73%.
- A 26. példában ismertetett eljárással analóg mó-
don állítjuk elő a megfelelő klór-szénsav-észtereket:
34. példa
9-Metoxikarbonilamino-5-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-
imidazo[1,2-c]-kinazolin
- Op.: > 300 °C.
Hozam: 97%.
35. példa
9-Etoxikarbonilamino-5-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-
imidazo[1,2-c]-kinazolin
- Op.: 300 °C.
Hozam: 98%.
36. példa
9-(i-Butil-oxi-karbonil-amino)-5-oxo-2,3,5,6-
tetrahidro-imidazo[1,2-c]-kinazolin
- Op.: 300 °C.
Hozam: 43%.
37. példa
9-(N'-Metil-ureido)-5-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-
imidazo[1,2-c]-kinazolin
- 2,02 g (0,01 mól) 9-amino-5-oxo-2,3,5,6-tetra-
hidro-imidazo[1,2-c]-kinazolin, 2 csepp Sn-oktoát
és 30 ml piridin elegyéhez szobahőmérsékleten 5 ml
metil-izocianátot adunk. Ezután a reakcióelegyet
1 órán át 80 °C-on tároljuk, majd a lehűtést követő-
en az oldatból a reakcióterméket éterrel kicsapjuk
és leszívjuk. A terméket vízzel elkeverjük, ismét
leszívjuk, majd szárítjuk.
Hozam: 1,7 g (az elméletileg számított mennyi-
ség 66%-a).
Op.: > 300 °C.

38. példa
9-[N'-(n-Propil)-ureido]-5-oxo-2,3,5,6-
tetrahidro-imidazo[1,2-c]-kinazolin
- 5 Op.: 300 °C.
Hozam: 59%.
39. példa
9-(N'-Fenil-ureido)-5-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-
imidazo[1,2-c]-kinazolin
- 10 Op.: > 300 °C.
Hozam: 78%.
- 15
40. példa
9-(N'-Benzoil-ureido)-5-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-
imidazo[1,2-c]-kinazolin
- 20 Op.: > 305 °C.
Hozam: 99%.
- Ha kiindulási anyagként izotiocianátokat hasz-
nálunk, a 37. példában ismertetett eljárással analóg
módon kapjuk meg az alábbi vegyületeket:
- 25
41. példa
9-(N'-Metil-tioureido)-5-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-
imidazo[1,2-c]-kinazolin
- 30 Op.: > 300 °C.
Hozam: 69%.
- 35
42. példa
9-(N'-Fenil-tioureido)-5-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-
imidazo[1,2-c]-kinazolin
- 40 Op.: > 300 °C.
Hozam: 56%.
43. példa
9-(4-Morfolinil-szulfonil)-5-oxo-2,3,5,6-
tetrahidro-imidazo[1,2-c]-kinazolin
- 45 20 ml klórszulfonsavhoz jeges hűtés mellett
30 mmól 5-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[1,2-c]-
kinazolint adunk, majd 50 °C és 60 °C közötti hő-
mérsékleten keverjük 3 órán keresztül. Lehűtés
után az oldatot óvatosan 80 ml hűtött morfolinhoz
50 csöpögtetjük, majd 150 ml vízzel hígítjuk. Lesziva-
tás után a terméket vízzel mossuk és alkohollal
kifőzzük.
Op.: > 260 °C.
Hozam: 27%.
- 55
44. példa
9-Aminoszulfonil-5-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-
imidazo[1,2-c]-kinazolin
- 60 Op.: > 300 °C.
Hozam: 23%.
- (Az előállítás a 43. példában ismertetett eljárás-
sal analóg, itt a reakcióelegyet ammóniába csepeg-
tetjük.)
- 65

45. példa

9-(1-Piperazinil-szulfonil)-5-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[1,2-c]-kinazolin

Op.: > 260 °C.

Hozam: 18%.

(Az előállítás analóg a 43. példában ismertetett eljárással, itt a reakcióelegyet piperazinba csepegtetjük.)

46. példa

9-(Hidroxi-szulfonil)-5-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[1,2-c]-kinazolin

Op.: > 300 °C.

(Az előállítás analóg a 43. példában ismertetett eljárással, itt a reakcióelegyet vízbe csepegtetjük.)

47. példa

5-Oxo-2-metil-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[1,2-c]-kinazolin

Az eljárás analóg az 1. példában ismertetett előállítással, itt az etilén-diamin helyett 1,2-diaminopropánt használunk.

Op.: 255–258 °C.

Hozam: 20%.

48. példa

5-Oxo-(2- és 3-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[1,2-c]-kinazolin-hidroklorid

Az eljárás az 1. példában ismertett módszerrel analóg; a reakcióban egyenértékűnyi fenil-1,2-diamino-etánt használunk.

Miután tetralinban 200 °C-ra hevítettük a reakcióelegyet és a tetralint vákuumban lehajtottuk, a maradékot piridinben oldjuk és szobahőmérsékleten ekvivalens mennyiségű klór-hangyasav-fenil-észterrel reagáltatjuk.

Egy éjszakán át tartó keverés után a reakcióelegyhez vizet adunk, megkeverjük, majd tetralinnal együtt 1 órán át 220 °C-on hevítjük. A tetralint vákuumban lehajtjuk, a maradékhoz etanolt öntünk és egy éjszakán átkristályosodni hagyjuk. Az izomereket 2 : 3 arányban kapjuk.

Op.: 246–248 °C.

Hozam: 10%.

49. példa

9-Benzolszulfonamido-5-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[1,2-c]-kinazolin

50 ml vízmentes piridinben feloldunk 4,04 g 9-amino-5-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[1,2-c]-kinazolint majd az oldathoz jégűtés mellett 7,1 g benzol-szulfonsav-kloridot adunk. A hűtést eltávolítjuk és a reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután sok vízzel felhígítjuk és a kicsapódó kristályokat leszívjuk. A kristályokat vizes ammónium-hidroxid-oldatban feloldjuk, az

oldatot aktív szénnel tisztítjuk és sósavval semlegesítjük.

A kiváló kristályokat leszívjuk, etanollal és éterral mossuk, majd szárítjuk.

5 Op.: > 300 °C.

Hozam: 4,4 g (64%).

A 49. példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

10

50. példa

9-(o-Toluol-szulfonamido)-5-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[1,2-c]-kinazolin

15 Op.: > 300 °C.

Hozam: 72%.

51. példa

20 9-(p-Nitro-benzol-szulfonamido)-5-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[1,2-c]-kinazolin

Op.: > 300 °C.

Hozam: 36%.

25

52. példa

9-Metánszulfonamido-5-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[1,2-c]-kinazolin

30

Op.: > 300 °C.

Hozam: 59%.

35

53. példa

9-Benzoilamino-5-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[1,2-c]-kinazolin

40

A vegyületet a 26. példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő.

Op.: 305 °C (dimetil-formamidból)

Hozam: 58%.

45

54. példa

9-Trifluormetil-5-oxo-(2- vagy 3-metil)-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[1,2-c]-kinazolin

50

Az előállítás az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon történik.

Op.: 270–273 °C.

Hozam: 5%.

55

55. példa

9-Trifluormetil-5-oxo-(3- vagy 2-metil)-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[1,2-c]-kinazolin

60

Az 54. példa anyalúgiájából izoláljuk, kromatografálással, metanollal.

Op.: 190–195 °C.

Hozam: 3%.

65

56. példa

9-Amino-5-oxo-(2- vagy 3-metil)-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-c]-kinazolin

Az előállítás a megfelelő nitrovegyületből nátrium-ditionitos redukálással történik.

Op.: > 260 °C.

Hozam: 40%.

57. példa

9-(4-morfolinil-szulfonil)-5-oxo-(2- vagy 3-metil)-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-c]-kinazolin

Az előállítás a 43. példában ismertetett eljárással analóg módon történik.

Op.: > 260 °C.

Hozam: 33%.

58. példa

9-Izovaleoilamino-5-oxo-(2- vagy 3-metil)-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-c]-kinazolin

Az előállítás a 26. példában ismertetett eljárással analóg módon történik.

Op.: > 260 °C.

Hozam: 27%.

59. példa

9-[(2-Hidroxi-etil)-aminoszulfonil]-5-oxo-(2- vagy 3-metil)-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-c]-kinazolin

Az előállítás a 43. példában ismertetett eljárással analóg módon történik, jelen esetben 2-amino-etanolba csepegtetjük be a reakcióoldatot.

Op.: 241–250 °C.

Hozam: 5%.

60. példa

9-Trifluormetil-5-oxo-(2- vagy 3-metil)-6-allil-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-c]-kinazolin

Az előállítás a 20. példában ismertetett eljárással analóg módon történik.

Op.: 94–96 °C.

Hozam: 68%.

61. példa

9-Trifluormetoxi-5-oxo-(3- vagy 2-metil)-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-c]-kinazolin

Az előállítás az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon történik, jelen esetben a kicsapást acetonnal végezzük.

Op.: 240–242 °C.

Hozam: 10%.

5

10

15

20

25

35

40

45

50

55

60

62. példa

9-Trifluormetoxi-5-oxo-(2- vagy 3-metil)-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-c]-kinazolin

A 61. példában kapott anyalúgból választjuk el kromatografálással ecetsavas-etil-észterrel.

Op.: 205–210 °C.

Hozam: 15%.

63. példa

7,9-Dibróm-5-oxo-(2- vagy 3-metil)-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-c]-kinazolin

Az előállítás az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon történik. Az izomerek 1 : 1 arányú keverékét kapjuk.

Op.: 220–225 °C.

Hozam: 30%.

64. példa

7,9-Diklór-5-oxo-(2- vagy 3-metil)-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-c]-kinazolin

Az előállítás az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon történik. A két izomert vegyesen kapjuk.

Op.: 215–219 °C.

Hozam: 21%.

65. példa

9-(3-metil-benzoil-amino)-5-oxo-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-c]-kinazolin

A vegyületet a 26. példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő.

Op.: > 300 °C.

Hozam: 39%.

66. példa

9-(4-klór-benzoil-amino)-5-oxo-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-c]-kinazolin

A vegyületet a 26. példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő.

Op.: > 300 °C.

Hozam: 38%.

67. példa

9-(2,5-Diklór-benzoil-amino)-5-oxo-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-c]-kinazolin

A vegyületet a 26. példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő.

Op.: > 300 °C.

Hozam: 27%.

68. példa

9-(4-Klór-3-nitro-benzoil-amino)-5-oxo-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-c]-kinazolin

A vegyületet a 26. példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő.

Op.: > 300 °C.

Hozam: 70%.

69. példa

5-Oxo-2,2-(vagy 3,3)-dimetil-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-c]-kinazolin (a vegyület szerkezete nem tisztázott)

A vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon antranilsavból és 1,2-diamino-2-metil-propánból állítjuk elő.

Op.: 253–255 °C.

Hozam: 32%.

70. példa

9-Trifluormetil-5-oxo-2,2-(vagy 3,3)-dimetil-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-c]-kinazolin (a vegyület szerkezete nem tisztázott)

A vegyületet az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon 2-amino-5-trifluormetil-benzoész-
ből és 1,2-diamino-2-metil-propánból állítjuk elő.

Op.: 228–232 °C.

Hozam: 25%.

71. példa

9-Fenilacetamido-5-oxo-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-c]-kinazolin

A vegyületet a 26. példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő.

Op.: > 300 °C.

Hozam: 78%.

72. példa

5-Oxo-6-fenilet-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-c]-kinazolin

A vegyületet a 20. példában ismertetett eljárással analóg módon 5-oxo-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-c]-kinazolinból és 2-fenil-etil-bromidból állítjuk elő.

Op.: 133–135 °C.

Hozam: 48,1%.

73. példa

9-Acetamido-5-oxo-6-metil-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-c]-kinazolin

A vegyületet a 26. példában ismertetett eljárással analóg módon 9-amino-5-oxo-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-c]-kinazolinból és ecetsav-anhidridből állítjuk elő.

Op.: 283–286 °C.

Hozam: 70%.

74. példa

9-Propionilamino-5-oxo-6-metil-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-c]-kinazolin

A vegyületet a 26. példában ismertetett eljárással analóg módon 9-amino-5-oxo-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-c]-kinazolinból és propionsav-kloridból állítjuk elő.

Op.: 215–218 °C.

Hozam: 59%.

75. példa

9-Izovaleroilamino-5-oxo-6-metil-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-c]-kinazolin

A vegyületet a 26. példában ismertetett eljárással analóg módon 9-amino-5-oxo-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-c]-kinazolinból és izovaleriánsavkloridból állítjuk elő.

Op.: 137–140 °C.

Hozam: 60%.

76. példa

9-Acetamido-5-oxo-6-benzil-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-c]-kinazolin

A vegyületet a 26. példában ismertetett eljárással analóg módon 9-amino-5-oxo-6-benzil-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-c]-kinazolinból és ecetsav-anhidridből állítjuk elő.

Op.: 270–272 °C.

Hozam: 84%.

77. példa

9-Propionilamino-5-oxo-6-benzil-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-c]-kinazolin

A vegyületet a 26. példában ismertetett eljárással analóg módon 9-amino-5-oxo-6-benzil-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-c]-kinazolinból és propionsav-kloridból állítjuk elő.

Op.: 125–129 °C.

Hozam: 75%.

78. példa

9-Izovaleroilamino-5-oxo-6-benzil-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-c]-kinazolin

A vegyületet a 26. példában ismertetett eljárással analóg módon 9-amino-5-oxo-6-benzil-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[1,2-c]-kinazolinból és izovaleriánsav-kloridból állítjuk elő.

Op.: 173–178 °C.

Hozam: 96%.

rafáljuk (vivőanyag ecetsavas-etil-észter és metanol 7 : 3 arányú elegye). A terméket tartalmazó frakciókat bepároljuk, a maradékot 2n vizes sósavoldattal feloldjuk, az oldatot aktív szénnel kezeljük, majd szűrés után 2n vizes nátrium-hidroxid-oldattal a kémhatását 9–10 pH értékre állítjuk be. A keletkező csapadékot leszívjuk, vízzel mossuk és szárítjuk.

Op.: 270–271 °C

Hozam: 350 mg (az elméletileg számított mennyiség 26,3%-a).

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás új (I) általános képletű imidazo-kinaolinok – az (I) általános képletben

R_1 jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil- vagy 2–5 szénatomos alkenilcsoport, alkilcsoportonként, 1–4 szénatomot tartalmazó dialkilaminoalkil-csoport, fenil-(1–4 szénatomos)-alkilcsoport, vagy nitrocsoporttal és/vagy halogénatommal vagy trifluorometilcsoporttal egy- vagy kétszeresen szubsztituált fenilcsoport,

n jelentése 0, 1, 2 vagy 3 és

R_2 jelentése

$n = 1, 2, 3$ esetén 1–4 szénatomos alkil- vagy alkoxycsoport és/vagy fluor-, klór- vagy brómatom, ezen túlmenően

$n = 1$ vagy 2 esetén nitrocsoport, ezen túlmenően

$n = 1$ esetén aminocsoport, trifluorometil- vagy trifluorometoxycsoport, 1–12 szénatomos alkanoil-aminocsoport, az alkilrészben 1–5 szénatomot tartalmazó alkoxikarbonilaminocsoport, a 3-as nitrogénatom 1–5 szénatomos alkilcsoporttal, fenil- vagy benzoilcsoporttal szubsztituált karbamido- vagy tiokarbamidocsoport, 1–4 szénatomos alkil- vagy hidroxialkilszulfonilamidocsoport, a fenilcsoporton adott esetben nitro- vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilszulfonilamidocsoport, adott esetben 1 vagy 2 halogénatommal, nitrocsoporttal vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált benzoilaminocsoport, aminoszulfonil-, piperazinoszulfonil- vagy morfolinoszulfonilcsoport, — S — OH csoport vagy fenilacetami-



docsoport, azzal a kikötéssel, hogy $n = 0$ és emellett $R_3, R_4 =$ hidrogénatom esetén R^1 jelentése hidrogénatomtól, metilcsoporttól, n -butil-csoporttól és benzilcsoporttól eltérő, és azzal a további kikötéssel, hogy $n = 1$ és $R^2 =$ amino- vagy nitrocsoport és emellett $R_3, R_4 =$ hidrogénatom esetén R^1 jelentése hidrogénatomtól eltérő,

R^3 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport és

R_4 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, mimellett R_3 és R_4 azonos szénatomhoz kapcsolódik és savaddíciós sóiknak az előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű antranilsavat – a (II) általános képletben R_1, n és R_2 jelentése a fenti – egy (III) általános képletű klór-szénsav-észterrel – a (III) általános képletben R_3 adott esetben helyettesített alkil-, aril- vagy aralkilcsoportot jelent –

aprotikus oldószerben savmegkötő szer jelenlétében –20 °C és 150 °C, előnyösen 0 °C és 80 °C közti hőmérsékleten reagáltatunk, majd az oldószeret eltávolítjuk és a kapott reakcióterméket feleslegben adagolt (IV) általános képletű aminnal – a (IV) általános képletben R_3 és R_4 jelentése a fenti – 20–150 °C-on reagáltatjuk, adott esetben aprotikus oldószer jelenlétében, ezt követően a felesleges (IV) általános képletű diamint és oldószeret eltávolítjuk és a maradékot 150–250 °C-on ciklizáljuk, vagy

b) egy, R_3, R_4, R_1 és R_2 helyén hidrogénatomot tartalmazó, az (I) általános képletnek egyébként megfelelő vegyületet egy (V) általános képletű alkilezőszerrel – az (V) általános képletben R_1 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport és fenilalkilcsoport kivételével a tárgyi körben megadott jelentésű és Z kitépő csoportot, előnyösen klór-, bróm- vagy jódatomot vagy alkil- vagy aril-szulfonilcsoportot jelent – adott esetben fázistranszfer körülmények között a 6-helyzetben alkilezünk, vagy

c) egy, R_3, R_4, R_1 és R_2 helyén hidrogénatomot tartalmazó, az (I) általános képletnek egyébként megfelelő vegyületet nitrálunk, majd a 6-helyzetben alkilezünk, vagy

d) egy R_2 helyén aminocsoportot tartalmazó, (I) általános képletnek megfelelő vegyületet, ahol R_3, R_4, R_1 jelentése a tárgyi kör szerinti, de R_1 hidrogénatom is lehet, egy RNCO, illetve RNCS általános képletű izocianáttal illetve izotiocianáttal – a képletekben R jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport vagy benzoilcsoport – reagáltatunk, vagy

e) egy, R_3, R_4, R_1 és R_2 helyén hidrogénatomot tartalmazó, az (I) általános képletnek egyébként megfelelő vegyületet halogénszulfonsavval, majd morfolinnal vagy ammóniával vagy piperazinnal vagy vízzel reagáltatunk, vagy

f) az R_1 helyén a tárgyi körben megadott módon helyettesített fenilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek – ahol R_2, R_3 és R_4 hidrogénatom – előállítására egy (VII) általános képletű imidazolin-2-származékot – a (VII) általános képletben R_6 és R_7 halogénatomot, nitrocsoportot vagy trifluorometilcsoportot jelent – egy (III) általános képletű klórszénsavészterrel reagáltatunk, R_3 jelentése az a) eljárás a megadott, és kívánt esetben egy bármely eljárással kapott (I) általános képletű bázist sóvá alakítunk. (1981. 12. 09.)

2. Eljárás új (I) általános képletű imidazo-kinaolinok – az (I) általános képletben

R_1 jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkil- vagy 2–5 szénatomos alkenilcsoport, alkilcsoportonként 1–4 szénatomot tartalmazó dialkilaminoalkilcsoport, fenil-(1–4 szénatomos)-alkilcsoport,

n jelentése 0, 1, 2 vagy 3 és

R_2 jelentése

$n = 1, 2, 3$ esetén 1–4 szénatomos alkil- vagy alkoxycsoport és/vagy fluor-, klór- vagy brómatom, ezen túlmenően

$n = 1$ vagy 2 esetén nitrocsoport, ezen túlmenően

$n = 1$ esetén aminocsoport, trifluorometil- vagy trifluorometoxycsoport, 1–12 szénatomos alkanoil-aminocsoport, az alkilrészben 1–5 szénatomot tar-

talmazó alkoxikarbonilaminocsoport, a 3-as nitrogénatomon 1–5 szénatomos alkilcsoporttal, fenil- vagy benzoilcsoporttal szubsztituált karbamido- vagy tiokarbamidocsoport, 1–4 szénatomos alkil- vagy hidroxialkil-szulfonilamidocsoport, a fenilcsoporton adott esetben nitro- vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenil-szulfonilamidocsoport, adott esetben 1 vagy 2 halogénatommal, nitrocsopottal vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált benzoilaminocsoport, aminoszulfonil-, piperazinoszulfonil vagy morfolinoszulfonilcsoport, —S—OH csoport vagy fenilacetamidocsoport,



csoport, azzal a kikötéssel, hogy $n = 0$ és emellett $R_3, R_4 =$ hidrogénatom esetén R^1 jelentése hidrogénatomtól, metilcsoporttól, n-butilcsoporttól és benzilcsoporttól eltérő, és azzal a további kikötéssel, hogy $n = 1$ és $R_2 =$ amino- vagy nitrocsopottal és emellett $R_3, R_4 =$ hidrogénatom esetén R^1 jelentése hidrogénatomtól eltérő,

R_3 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport és

R_4 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, mimellett R_3 és R_4 azonos szénatomhoz kapcsolódik – és savaddíciós sóiknak az előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű antranilsavat – a (II) általános képletben R_1, n és R_2 jelentése a fenti – egy (III) általános képletű klór-szénsav-észterrel – a (III) általános képletben R_3 adott esetben helyettesített alkil-, aril- vagy aralkilcsoportot jelent – aprotikus oldószerben savmegkötő szer jelenlétében -20°C és 150°C , előnyösen 0°C és 80°C közötti hőmérsékleten reagáltatunk, majd az oldószert eltávolítjuk és a kapott reakcióterméket feleslegben adagolt (IV) általános képletű aminnal – a (IV) általános képletben R_3 és R_4 jelentése a fenti – a $20-150^\circ\text{C}$ -on reagáltatjuk, adott esetben aprotikus oldószer jelenlétében, ezt követően a felesleges (IV) általános képletű diamint és oldószert eltávolítjuk, a maradékot $150-250^\circ\text{C}$ -on ciklizáljuk, vagy

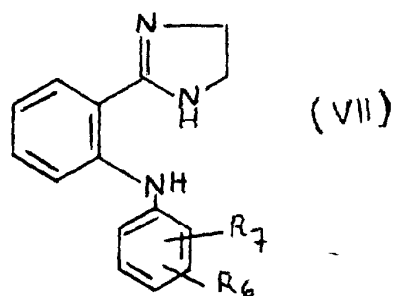
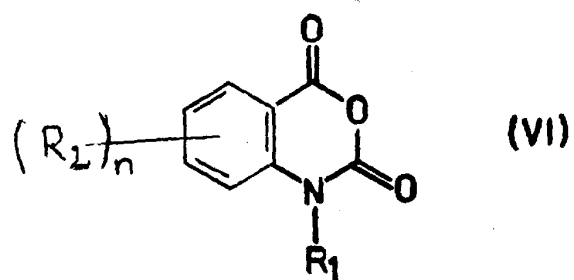
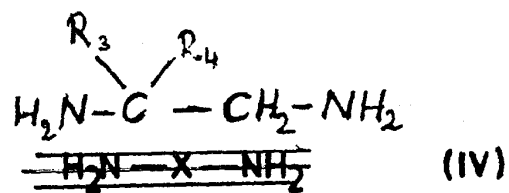
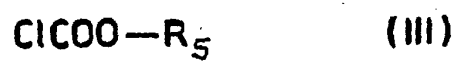
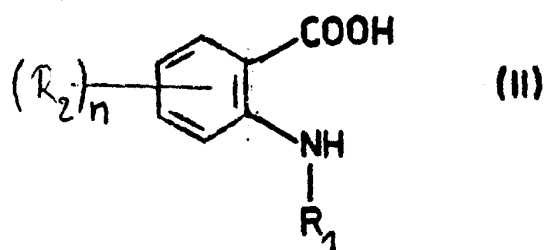
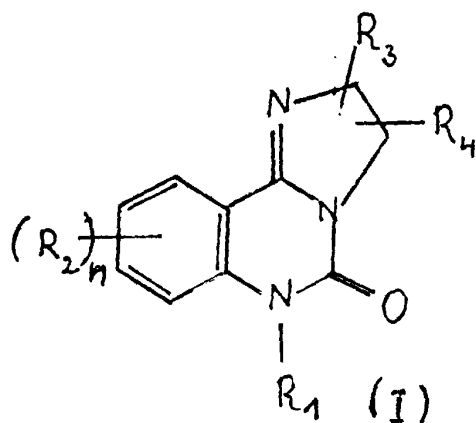
b) egy, R_3, R_4, R_1 és R_2 helyén hidrogénatomot tartalmazó, az (I) általános képletnek egyébként megfelelő vegyületet egy (V) általános képletű alkilezőszerrel – az (V) általános képletben R_1 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport és fenilalkilcsoport kivételével a tárgyi körben megadott és Z kilépő csoportot, előnyösen klór-, bróm- vagy jódatomot vagy alkil- vagy aril-, szulfonilcsoportot jelent – adott esetben fázistranszfer körülmények között a 6-helyzetben alkilezünk, vagy

c) egy, R_3, R_4, R_1 és R_2 helyén hidrogénatomot tartalmazó, az (I) általános képletnek egyébként megfelelő vegyületet nitrálunk, majd a 6-helyzetben alkilezünk, vagy

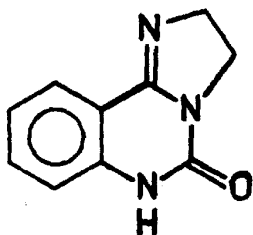
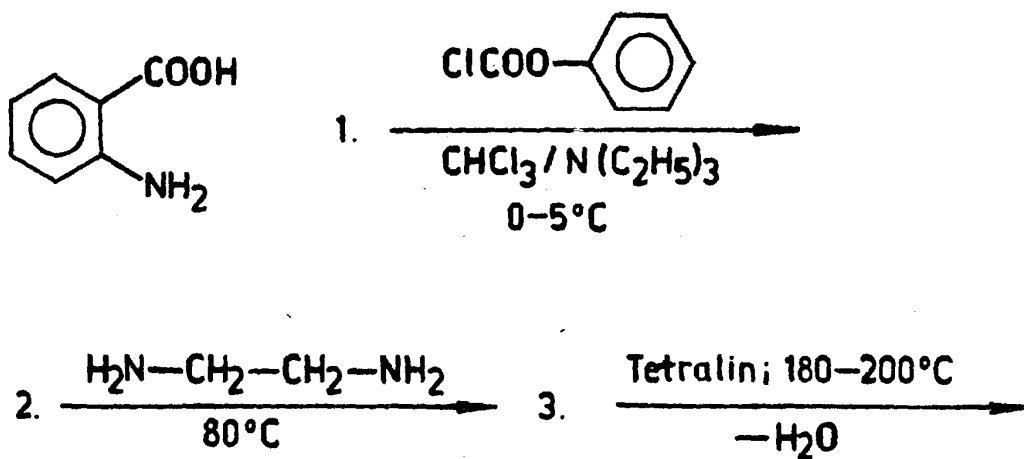
d) egy R_2 helyén aminocsoportot tartalmazó, (I) általános képletnek megfelelő vegyületet, ahol R_3, R_4, R_1 jelentése a tárgyi kör szerinti, de R_1 hidrogénatom is lehet, acilezünk, vagy egy RNCO, illetve RNCS általános képletű izocianáttal illetve izotiocianáttal – a képletekben R jelentése 1–5 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport vagy benzoilcsoport – reagáltatunk, vagy

e) egy, R_3, R_4, R_1 és R_2 helyén hidrogénatomot tartalmazó, az (I) általános képletnek egyébként megfelelő vegyületet halogénszulfonsavval, majd morfolinnal vagy ammóniával vagy piperazinnal vagy vízzel reagáltatunk, és kívánt esetben egy bármely eljárással kapott (I) általános képletű bázist sóvá alakítunk. (Elsőbbsége: 1980. 12. 09.)

3. Eljárás főként a keringési rendszerre ható gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely az 1. igénypont szerinti a)–f) eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet – a képletben a szubsztituensek jelentése megegyezik az 1. igénypontban megadottakkal – vagy gyógyászati lag elfogadható sóját a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyagokkal önmagában ismert módon gyógyszerkészítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1981. 12. 09.)



A reakcióvázlat



D reakcióvázlat

