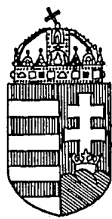


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

207 999 B

(21) A bejelentés száma: 2399/91
(22) A bejelentés napja: 1990. 12. 10.
(30) Elsőbbségi adatok:
321 097/89 1989. 12. 11. JP
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/JP 90/01600
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 91/09024

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 239/96

C 07 D 239/95
C 07 D 401/06
C 07 D 403/04
C 07 D 403/06
C 07 D 405/06
C 07 D 409/06
C 07 D 413/06
C 07 D 403/10
C 07 D 401/14
A 61 K 31/505

(40) A közzététel napja: 1992. 02. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 07. 28. SZKV 93/07

(72) Feltalálók:

Fujimori, Shizuyoshi, Tochigi-ken (JP)
Ohnota, Michiro, Tochigi-ken (JP)
Murakami, Koji, Tochigi-ken (JP)
Hirata, Yoshihiro, Saitama-ken (JP)

(73) Szabadalmas:

Kyorin Pharmaceutical Co. Ltd., Tokió (JP)

(74) Képviselő:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

Eljárás kinazolin-3-alkánsavak és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány szerint előállított új, vérelemezkek aggregációját és aldóz redukáz gátló hatású kinazolin-3-alkán-savak (I) általános képletében

R jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alkilcsoport,

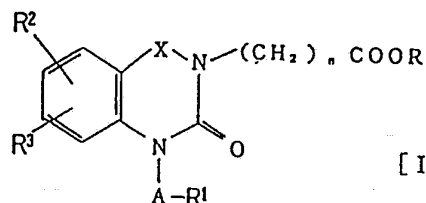
R¹ jelentése alkilcsoport, alkinilcsoport, alkoxicsop-
port, halogénatom, adott esetben szubsztituált fe-
nilcsoport, naftilcsoport, valamint adott esetben
szubsztituált piridilcsoport, imidazolilcsoport, tie-
nilcsoport, izoxazolilcsoport vagy dioxolanilcso-
port, továbbá cikloalkilcsoport vagy adott esetben
szubsztituált benzoilcsoport,

R² és R³ jelentése azonos vagy különböző, és lehet
hidrogénatom, halogénatom, alkilcsoport,
alkoxicsop-
port, adott esetben szubsztituált fe-
nil-alkilcsoport, nitrocsoport, alkiltiocsoport,
1-imidazolilcsoport, imidazol-1-il-metil-cso-
port, alkil-amino-csoport, dialkil-amino-cso-
port, pirrolidinocsoport, piperidinocsoport,
piperazinocsoport, morfolinocsoport vagy
tiomorfolinocsoport,

X jelentése karbonilcsoport vagy tiokarbonilcsoport,

A jelentése alkilén- vagy alkenilén- csoport,

n értéke 1-3.



A találmány új kinazolin-3-alkánsavak előállítására alkalmas eljárásra vonatkozik, amely vegyületek gátolják a vérlemezkék aggregációját, és az aldóz redukáz aktivitást. A találmány kiterjed a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására is.

Az utóbbi évek kutatásai világossá tették, hogy a vérlemezkék és az arachidonsav metabolitjai fontos szerepet játszanak a trombolitikus betegségek, így a kardiális infarktus kialakulásában és megelőzésében, és így lehetővé vált vérlemezkék aggregációját gátló szerek kidolgozása. Emellett, a diabétikus idegbetegség és a cukorbetegség komplikációinak vizsgálata megvilágította az aldóz redukáz szerepét is, és így az aldóz redukáz aktivitásának gátlásával lehetővé vált a cukorbetegségből eredő komplikációk kezelése és megelőzése.

A vérlemezkék aggregációját gátló vegyületeket és az aldóz redukáz hatását gátló vegyületeket széles körben vizsgálták. Így például a 62-96 476, az 1-125 322 és az 1-131 164 számú japán közrebozsítási iratokból ismert, hogy kinazolin-1-alkánsav-származékok gátolják az aldóz redukáz hatását, de ezek a vegyületek nem akadályozzák meg a vérlemezkék aggregációját. A találmány szerinti kinazolin-3-alkánsavak új vegyületek, és a technika állásából nem lehetett arra következtetni, hogy ezek a vegyületek mind a vérlemezkék aggregációját, mind az aldóz redukáz hatását gátolják.

A találmány feladata olyan új gyógyszerészeti hatóanyagok kidolgozása, amelyek kiváló mértékben gátolják az aldóz redukáz hatását, és emellett erős inhibitor hatást fejtenek ki a vérlemezkék aggregációjával szemben.

Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű kinazolin-3-alkánsavak, a képletben

R jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben hidroxilcsoporttal vagy 1-6 szénatomos alkanoilcsoporttal monoszubsztituálva lehet,

R¹ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, 1-3 szénatomos alkoxicsoport, halogénatom, fenilcsoport, amely adott esetben egy-háromszorosan 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal, nitrocsoporttal, karboxi-etilén-csoporttal, vagy etoxi-karbonil-etilén-csoporttal szubsztituálva lehet, naftilcsoport, valamint piridilcsoport, imidazolilcsoport, tienilcsoport, izoxazolilcsoport vagy dioxolanilcsoport, amely heterociklusos csoportok adott esetben egy-három 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva lehetnek, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport vagy benzilcsoport, amely adott esetben halogénatommal monoszubsztituálva lehet,

R² és R³ jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, halogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-3 szénatomos alkoxicsoport, 1-3 szénatomos alkiltiocsoport, alkilrészében 1-6 szénatomos fenil-alkoxi-csoport, amely fenilrészében adott esetben egy vagy két halo-

génatommal szubsztituálva lehet, nitrocsoport, 1-imidazolilcsoport, imidazol-1-il-metil-csoport, egy vagy két 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált aminocsoport, valamint pirrolidinocsoport, piperidinocsoport, piperazinocsoport, morfolinocsoport vagy tiomorfolinocsoport,

X jelentése karbonilcsoport vagy tiokarbonilcsoport, A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 2-6 szénatomos alkenilcsoport,

n értéke 1-3,

valamint sói kiváló inhibitor hatást fejtenek ki vérlemezkék aggregációjára, és erősen gátolják az aldóz redukáz hatását.

A fenti értelmezésben az „alkilcsoport” kifejezés általában 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, így metilcsoportot, etilcsoportot, n-propilcsoportot vagy izopropilcsoportot jelent. Az „alkoxicsoport” kifejezés 1-3 szénatomos alkoxicsoportot, így metoxicsoportot, etoxicsoportot, n-propoxicsoportot vagy izopropoxicsoportot jelent. Az „alkiltiocsoport” kifejezés 1-3 szénatomos alkiltiocsoportot, így metiltiocsoportot, etiltiocsoportot vagy n-propiltiocsoportot jelent. A „halogénatom” kifejezés fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot jelent.

A „cikloalkilcsoport” kifejezés 3-6 szénatomos alikikus szénhidrogénatomot jelent, példaként említhető a ciklopropilcsoport, ciklobutilcsoport, ciklopentilcsoport és ciklohexilcsoport. Az „alkinilcsoport” kifejezés 2-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú csoportot jelent, amely egy hármas kötést tartalmaz. Példaként említhető az etinilcsoport, propargilcsoport, butinilcsoport vagy pentinilcsoport. A leírásban „karboxil védőcsoport” kifejezés rövid szénláncú alkilcsoportot, adott esetben szubsztituált fenilcsoportot hordozó alkilcsoportot, alkoxi-alkil-csoportot, hidroxil-alkil-csoportot, tetrahydrofuranil-csoportot, tetrahidropiranyl-csoportot, pivaloil-oxi-metil-csoportot és más hasonló védőcsoportot jelent. A „lehasadó csoport” kifejezés Z jelentésben lehet halogénatom, például klór-, bróm- vagy jódatom, vagy szubsztituált szulfonil-oxi-csoport, például metán-szulfonil-oxi-csoport vagy benzol-szulfonil-oxi-csoport, valamint hidroxilcsoport. Az „alkilcsoport” kifejezés 1-6 szénatomos alkilcsoportot, így metilcsoportot, etilcsoportot, trimetilcsoportot vagy tetrametilcsoportot jelent. Az alkenilcsoport annyiban tér el az alkilcsoporttól, hogy egy telítetlen kötést tartalmaz.

A találmány szerint előállított kinazolin-3-alkánsavak gyógyszerészetben alkalmazható kationokkal, így nátriummal, káliummal, kalciummal és magnéziummal sókat képeznek. A találmány szerinti vegyületek néhány képviselője amfoter tulajdonságokkal rendelkezik. Ezek a vegyületek sókat képezhetnek szervetlen savakkal, például hidrogén-kloriddal vagy kénsavval, valamint szerves savakkal, például p-toluol-szulfonsavval és ecetsavval is.

A találmány értelmében az (I) általános képletű vegyületek a következő eljárásokkal állíthatók elő:

a) Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók, ha egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben R, R², R³, X és n jelentése a fenti,

egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben

Z jelentése lehasadó csoport,

R¹ és A jelentése a fenti,

előnyösen megfelelő bázis jelenlétében.

Az eljárást előnyösen oldószerben, így etanolban, dimetil-formamidban vagy dimetil-szulfoxidban alkálifém-hidrid, például nátrium-hidrid, rövid szénláncú alkoxid, például nátrium-etoxid, alkálifém-hidroxiid, például nátrium-hidroxiid, alkálifém-karbonát, például kálium-karbonát vagy szerves bázis, például piridin vagy trietilamin jelenlétében valósítjuk meg. A reakció katalitikus-ekvimoláris mennyiségű alkálifém-jodid, így nátrium-jodid adagolásával elősegíthető. A reakcióhőmérséklet általában 50–120 °C, a reakcióidő 2–10 óra.

A kiindulási anyagként alkalmazott (II) általános képletű vegyületek részben ismertek, részben az A) reakcióvázlatban feltüntetett eljárással egy (XIX) általános képletű vegyületből előállíthatók, a képletben R, R², R³, X és n jelentése a fenti.

Ennek során a (XIX) általános képletű vegyületet N,N'-karbonil-diimidazollal melegítjük 80–160 °C közötti hőmérsékleten oldószerben, így dimetil-formamidban vagy dioxánban, vagy oldószer nélkül.

b) Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók továbbá, ha egy (IV) általános képletű vegyületet, a képletben

R¹, R², R³, X és Y jelentése a fenti,

egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben

R, n és Z jelentése a fenti,

előnyösen megfelelő bázis jelenlétében.

Az eljárás megvalósításához előnyösen oldószerben, így etanolban, dimetil-formamidban vagy dimetil-szulfoxidban dolgozunk valamely fenti alkálifém-hidrid, rövid szénláncú alkoxid, alkálifém-hidroxiid, alkálifém-karbonát vagy szerves bázis jelenlétében. Ebben az esetben előnyösen alkalmazható a nátrium-hidrid vagy a kálium-karbonát. A reakció alkálifém-jodid adagolásával elősegíthető.

A kiindulási anyagként alkalmazott (IV) általános képletű vegyületek részben ismertek, részben a B) reakcióvázlatban ábrázolt módon (XX) általános képletű vegyületből előállíthatók, a képletben

R¹, R², R³, X és A jelentése a fenti.

Ennek során a (XX) általános képletű vegyületet N,N'-karbonil-diimidazollal melegítjük 80–150 °C közötti hőmérsékleten oldószerben, így dimetil-formamidban vagy dioxánban, vagy oldószer nélkül.

c) Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók továbbá, ha egy (VI) általános képletű vegyületet, a képletben

R, R¹, R², R³, X, A és n jelentése a fenti,

N,N'-karbonil-diimidazollal melegítjük 80–150 °C közötti hőmérsékleten oldószerben, így dimetil-formamidban vagy dioxánban, vagy oldószer nélkül. Az N,N'-karbonil-diimidazolt előnyösen ekvimoláris mennyiségben vagy feleslegben alkalmazzuk. A reakcióidő általában 1–5 óra.

d) Az R helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) álta-

lános képletű vegyületek előállíthatók továbbá, ha a megfelelő karbonsav észter típusú védőcsoportját hidrolizáljuk. A hidrolízist bázis vagy sav jelenlétében valósítjuk meg. Bázisként előnyösen alkalmazhatók az alkálifém-hidroxiidok, így nátrium-hidroxiid vagy kálium-hidroxiid, és a hidrolízist előnyösen szobahőmérséklet és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten valósítjuk meg. Savként előnyösen alkalmazhatók szerves savak, például hangyasav, ecetsav, propionsav és benzol-szulfonsav, valamint szervesetlen savak, például hidrogén-klorid, hidrogén-bromid és kénsav, valamint ezek elegyei. A reakciót általában melegítés közben a sav feleslegével valósítjuk meg.

A reakció oldószereként mindkét esetben vizet, acetont, metanolt, etanolt, propanolt vagy dimetil-formamidot alkalmazunk.

e) A (VIII) általános képletű vegyületek, a képletben R, R¹, R², R³, A és n jelentése a fenti,

előállíthatók, ha egy (IX) általános képletű vegyületet, a képletben

R, R¹, R², R³, A és n jelentése a fenti,

amely előállítható a fenti a)–d) eljárások bármelyikével, megfelelő szulfiddal reagáltatunk. Szulfidként alkalmazható például Lawesson-reagens, vagy foszforpentaszulfid.

A reakciót általában nem vizes körülmények között és a reakciópartnerekre inert oldószer jelenlétében, például kloroform, metilén-klorid, dioxán, széndiszulfid, benzol vagy toluol jelenlétében legalább ekvimoláris mennyiségű, előnyösen 2–5-szörös mólféleslegű szulfid alkalmazásával valósítjuk meg. A reakcióhőmérséklet szobahőmérséklet és 120 °C között változhat, a reakcióidő általában 1–5 óra.

f) Az R helyén adott esetben a fentiek szerint szubsztituált alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállíthatók továbbá, ha egy (X) általános képletű vegyületet, a képletben

R¹, R², R³, X, A és n jelentése a fenti,

egy (XI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben

R' jelentése valamely, R jelentésében megadott, adott esetben helyettesített alkilcsoport,

Z jelentése a fenti,

megfelelő bázis jelenlétében. Bázisként alkalmazhatók

alkálifémek, például lítium vagy nátrium, alkálifém-hidridek, például nátrium-hidrid, alkálifém-hidroxiidok, például nátrium-hidroxiid vagy kálium-hidroxiid, alkálifém-karbonátok, például nátrium-karbonát vagy kálium-karbonát, alkálifém-alkoxidok, például nátrium-metoxid, valamint szerves bázisok, például trietilamin és piridin. A reakciót általában a reakciópartnerekre inert oldószerben, így acetonban, dimetil-formamidban vagy kloroformban valósítjuk meg szobahőmérséklet és 120 °C közötti hőmérsékleten 30 perc és 2 óra közötti reakcióidővel.

Az R helyén adott esetben a fentiek szerint szubsztituált alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállíthatók továbbá, ha egy (X) általános képletű vegyület reakcióképes származékát egy (XII) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, a képletben R' jelentése a fenti.

Ennek során előnyösen úgy járunk el, hogy a (X) általános képletű vegyület reakcióképes származékát, például a savhalogenidet egy megfelelő rövid szénláncú alkohollal, így metanollal vagy etanollal, reagáltatjuk aprotikus oldószerben, például kloroformban, tetrahidrofuranban, dimetil-formamidban vagy ezek elegyében, vagy oldószer nélkül.

g) A (XIII) általános képletű vegyületek előállíthatók, a képletben

R^{1'} jelentése adott esetben egy-háromszorosan 1–6 szénatomos alkilcsoporttal, 1–3 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal, nitrocsoporttal, karboxi-etilén-csoporttal vagy etoxi-karbonil-etilén-csoporttal szubsztituált fenilcsoport,

R^{3'} jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1–3 szénatomos alkoxicsoport,

R, A és n jelentése a fenti,

ha egy (XV) általános képletű vegyületet, a képletben

Hal jelentése halogénatom,

R, R^{1'}, R^{3'}, A és n jelentése a fenti,

imidazollal kondenzálunk.

A (XV) általános képletű vegyületek előállíthatók, ha egy (XIV) általános képletű vegyületet, a képletben R, R^{1'}, R^{3'}, A és n jelentése a fenti, halogénezésszerrel, például klórral, brómmal, n-klór-szukcinimiddel vagy hasonlóval reagáltatunk.

A halogénezést általában oldószerben, így széntetrakloridban, ecetsavban vagy kloroformban valósítjuk meg valamely peroxid, így benzoil-peroxid jelenlétében vagy fénybesugárzás segítségével. A reakcióhőmérséklet szobahőmérséklet és az oldószer forráspontja között változhat, a reakcióidő általában 2–6 óra. Az imidazollal végzett kondenzálást általában 80–120 °C közötti hőmérsékleten oldószerben, így dioxánban, dimetil-formamidban, dimetil-acetamidban vagy ezek elegyében valósítjuk meg megfelelő bázis, így alkálifém-karbonát, például kálium-karbonát vagy nátrium-karbonát jelenlétében. Bázisként alkalmazható továbbá maga az imidazol is.

h) A (XVI) általános képletű vegyületek, a képletben

R^{3''} jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1–3 szénatomos alkilcsoport, 1–3 szénatomos alkoxicsoport, fenilrészében adott esetben egy vagy két halogénatommal szubsztituált, alkilrészében 1–6 szénatomos fenil-alkoxicsoport vagy nitrocsoport,

R, R^{1'}, A és n jelentése a fenti,

előállíthatók, ha egy (XVIII) általános képletű vegyületet, a képletben

R, R^{3''} és n jelentése a fenti,

egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben

R^{1'}, A és Z jelentése a fenti,

az a) eljárásnál megadott körülmények között.

A (XVIII) általános képletű vegyületek előállíthatók, ha egy (XVII) általános képletű vegyületet, a képletben

R, R^{3''} és n jelentése a fenti,

legalább ekvimoláris mennyiségű N,N'-karbonil-di-

imidazollal melegítünk, előnyösen 100–160 °C hőmérsékleten dioxánban vagy dimetil-formamidban vagy oldószer nélkül.

A (XVII) általános képletű vegyületek előállíthatók, ha egy megfelelően helyettesített 3,1-benzoxazin-2,4-diont amino-alkánsavval vagy annak észterével, például glicinnel, 2-amino-propionsavval, alaninnal, vagy ezek észter-származékával vagy sójával kondenzálunk. Ezt az eljárást szobahőmérséklet és 70 °C közötti hőmérsékleten etanolban, dioxánban vagy ezek vízzel képzett elegyében megfelelő bázis, például kálium-karbonát, nátrium-karbonát, trietilamin, piridin vagy piperidin jelenlétében valósítjuk meg.

A fenti eljárásokkal előállított vegyületek ismert elválasztó- és tisztító eljárásokkal izolálhatók és tisztíthatók. Példaként említhető az oldószeres extrakció, az átkristályosítás és a kromatografálás.

Az (I) általános képletű vegyületek farmakológiaiailag alkalmazható sói előállíthatók, ha a vegyületeket bázissal, például nátrium-hidroxiddal vagy kálium-hidroxiddal, vagy szervetlen savval, például hidrogén-kloriddal vagy kénsavval, vagy szerves savval, például fumársavval vagy oxálsavval reagáltatjuk ismert módon.

A találmány tárgyát közelebbről az alábbi példákkal világítjuk meg anélkül, hogy az oltalmi kör a példákra korlátozódna.

1. referenciapélda

Etil-(2-amino-5-klór-benzoil)-amino-acetát

160 ml dioxán és 40 ml víz elegyében kevertetés közben 10,5 g glicin-etil-észter-hidrokloridot és 11,9 g 6-klór-1,2-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2,4-diont oldunk. Az elegyhez 8,1 g trietilamint csepegtetünk szobahőmérsékleten kevertetés közben, majd a reakcióelegyet 30 percen keresztül kevertetjük. További 1 óra kevertetés után a dioxánt ledesztilláljuk, és a maradékhoz 100 ml vizet adunk. A csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, és szárítjuk. Széntetrakloridból átkristályosítva 11,0 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspont: 108–110 °C.

Elemanalízis a C₁₁H₁₃ClN₂O₃ összegképlet alapján:
számított: C = 51,47% H = 5,10% N = 10,92%
talált: C = 51,27% H = 5,08% N = 10,88%.

2. referenciapélda

Etil-6-klór-1,4-dihidro-2,4-dioxo-3(2H)-kinazolin-acetát

35 ml dioxánban 27,6 g 1. referenciapélda szerinti vegyületet oldunk, majd 35 g N,N'-karbonil-diimidazol adunk hozzá, és az elegyet 150 °C hőmérsékletre melegítjük. A dioxánt ledesztilláljuk, majd a maradékot további 20 percen keresztül kevertetés közben melegítjük. Lehűtés után metanollal hígítjuk, és a kristályos csapadékot szűrjük, és szárítjuk. Dioxánból átkristályosítva 28,6 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 214,0–215,0 °C

Elemanalízis a C₁₂H₁₁ClN₂O₄ összegképlet alapján:

számított: C = 50,98% H = 3,92% N = 9,91%
talált: C = 50,68% H = 3,84% N = 9,88%.

3. referenciapélda

2-(4-Klór-fenil-metil-amino)-benzamid

400 ml koncentrált vizes ammóniában 14,4 g 1-(4-klór-fenil-metil)-1,2-dihidro-3,1-benzoxazin-2,4-diont kevertetés közben 3 órán keresztül 100 °C hőmérsékleten melegítünk. Lehűtés után a kristályos csapadékot szűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Etanolból átkristályosítva 8,6 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 138–139 °C.

4. referenciapélda

1-(4-Klór-fenil-metil)-kinazolin-2,4-(1H,3H)-dion

10 ml dioxánban 3,5 g 3. referenciapélda szerinti vegyületet és 4,4 g N,N'-karbonil-diimidazol 150 °C hőmérsékletre melegítünk. A dioxánt ledesztilláljuk, a maradékot 30 percen keresztül kevertetés közben tovább melegítjük. Lehűtés után a maradékot metanolal hígítjuk, és a kristályos csapadékot szűrjük, és szárítjuk. Dioxánból átkristályosítva 30 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 217–218 °C.

Elemanalízis a $C_{15}H_{11}ClN_2O_2$ összegképlet alapján: számított: C = 62,83% H = 3,87% N = 9,77% talált: C = 62,88% H = 3,70% N = 9,75%.

5. referenciapélda

Etil-[2-[N-(2,4-diklór-fenil)-metil]-amino-5-metoxi-benzoil]-amino-acetát

150 ml dioxán és 30 ml víz elegyében kevertetés közben 5,0 g 1-(2,4-diklór-fenil-metil)-6-metoxi-1,2-dihidro-3,1-benzoxazin-2,4-diont oldunk, és 2,4 g glicin-etil-észter-hidrokloridot adunk hozzá. Az elegyhez 1,9 g trietilamint csepegtetünk, majd 3 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Lehűtés után az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot vízzel hígítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. Ezt szárítjuk, az oldószert ledesztilláljuk. Így 4,7 g cím szerinti vegyületet kapunk olajos maradék formájában.

6. referenciapélda

Etil-(2-amino-4,5-difluor-benzoil)-amino-acetát

280 ml dioxán és 70 ml víz elegyében kevertetés közben 19 g glicin-etil-észter-hidrokloridot oldunk, és 21,7 g 6,7-difluor-1,2-dihidro-3,1-benzoxazin-2,4-diont adunk hozzá. Szobahőmérsékleten kevertetés közben 14,7 g trietilamint csepegtetünk hozzá, 30 percen keresztül tovább kevertetjük, majd 70 °C hőmérsékletre melegítjük, és

1,5 órán keresztül kevertetjük. A dioxánt ledesztilláljuk, a maradékot 150 ml vízzel hígítjuk, a kristályos csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, és szárítjuk. Etil-acetátból átkristályosítva 20 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 147 °C.

Elemanalízis a $C_{11}H_{12}F_2N_2O_3$ összegképlet alapján: számított: C = 51,16% H = 4,69% N = 10,85% talált: C = 50,78% H = 4,31% N = 10,36%.

10. 1. példa

Etil-6-klór-1-(4-klór-fenil-metil)-1,4-dihidro-2,4-dioxo-3(2H)-kinazolin-acetát

30 ml dimetil-formamidban 0,34 g nátrium-hidridet (60%) szuszpendálunk, és 2,00 g 6-klór-1,4-dihidro-2,4-dioxo-3(2H)-kinazolin-acetátot adunk hozzá. Az elegyet 10 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 1,25 g 2-klór-benzil-kloridot adunk hozzá, és szobahőmérsékleten 20 percen keresztül, majd 70 °C hőmérsékleten 1 órán keresztül kevertetjük. Lehűtés után a reakcióelegyet vízre öntjük, és a csapadékot szűrjük. Etanolból átkristályosítva 0,78 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 137–138 °C.

Elemanalízis a $C_{19}H_{16}Cl_2N_2O_4$ összegképlet alapján: számított: C = 56,03% H = 3,96% N = 6,88% talált: C = 56,12% H = 3,88% N = 6,77%.

2. példa

Etil-1-(4-bróm-2-fluor-fenil-metil)-6-klór-1,4-dihidro-2,4-dioxo-3(2H)-kinazolin-acetát

250 ml száraz dimetil-formamidban 10 g etil-6-klór-1,4-dihidro-2,4-dioxo-3(2H)-kinazolin-acetátot oldunk, 4,86 g kálium-karbonátot és 10,40 g 4-bróm-2-fluor-benzil-bromidot adunk hozzá kevertetés közben. Az elegyet 1 órán keresztül 60 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd 400 ml jeges vízre öntjük, és a kristályos csapadékot szűrjük. Etanolból átkristályosítva 12,0 g cím szerinti vegyületet kapunk.

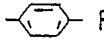


Olvadáspont: 145–146 °C.

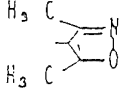

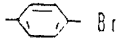


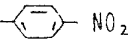

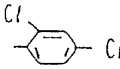
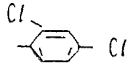
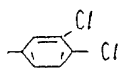
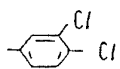


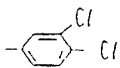
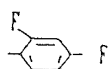
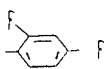
Elemanalízis a $C_{19}H_{15}BrFN_2O_4$ összegképlet alapján: számított: C = 48,59% H = 3,22% N = 5,96% talált: C = 48,54% H = 3,18% N = 5,96%.

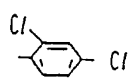
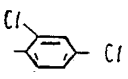
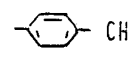
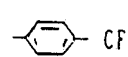
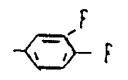
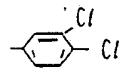
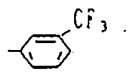


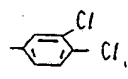

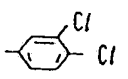
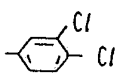
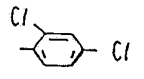
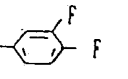
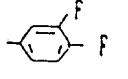
3–79. példák


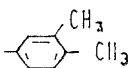
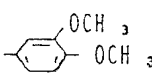
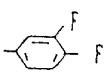
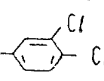
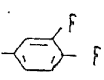
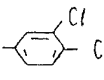
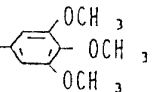
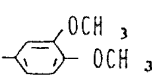
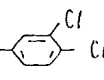
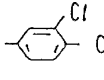

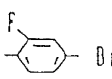
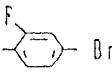
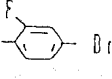
45 Az 1. és 2. példában leírt módon állítjuk elő a következő (Ia) általános képletű vegyületeket.

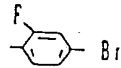
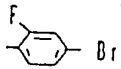
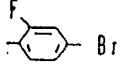
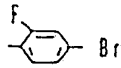


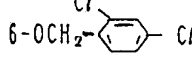
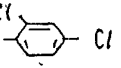
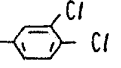
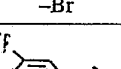

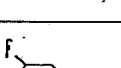
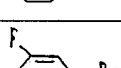
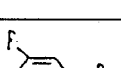

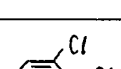
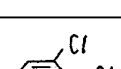
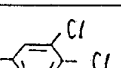
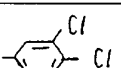
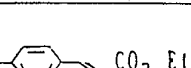
(Ia) általános képletű vegyületek előállítás

Példaszám	R ⁿ	A	R ¹	Op. (°C) (oldószert)
3	6-Cl	-CH ₂ -		146–148 (EtOH)
4	6-Cl	-CH ₂ -		130–132 (EtOH)
5	6-Cl	-CH ₂ -		137–137 (EtOH)

Példaszám	R ⁿ	A	R ¹	Op. (°C) (oldószer)
6	6-Cl	-CH ₂ -		166-168 (EtOH)
7	6-Cl	-CH ₂ -		161-162 (CH ₃ -CN)
8	6-Cl	-CH ₂ -		138-139 (EtOH)
9	6-Cl	-CH ₂ -		176-178 (CH ₃ -CN)
10	6-Cl	-CH ₂ -		174-175 (EtOH)
11	6-Cl	-CH ₂ -		177-178 (CH ₃ -CN)
12	6-Cl	-CH ₂ -		174-175 (CH ₃ -CN)
13	H	-CH ₂ -		114-115 (EtOH)
14	6-F	-CH ₂ -		134,5-135,5 (CH ₃ -CN)
15	6-F	-CH ₂ -		160-161 (CH ₃ -CN)
16	6-Cl	-CH ₂ -		153-154 (EtOH)
17	6-Cl	-CH ₂ -		144-145 (CH ₃ -CN)
18	6-Cl	-CH ₂ -		134-136 (EtOH)
19	H	-CH ₂ -		142-143 (EtOH)
20	6-Cl	-CH ₂ -		149 (CH ₃ -CN)
21	6-F	-CH ₂ -		127-128 (EtOH)

Példaszám	R ⁿ	A	R ¹	Op. (°C) (oldószer)
22	7-Cl	-CH ₂ -		167-168 (CH ₃ -CN)
23	6,7-(OCH ₃) ₂	-CH ₂ -		176-178 (CH ₃ -CN)
24	6-Cl	-CH ₂ -		142-143 (ciklohexán)
25	6-Cl	-CH ₂ -		165-166 (EtOH)
26	6-Cl	-CH ₂ -		165-166,5 (CH ₃ -CN)
27	7-Cl	-CH ₂ -		180-181 (CH ₃ -CN)
28	6-Cl	-CH ₂ -		147-148 (EtOH)
29	H	-CH ₂ -		196 (CH ₃ -CN)
30	H	-CH ₂ -CH=CH-		96-97 (EtOH)
31	6-CH ₃	-CH ₂ -		167 (EtOH)
32	H	-CH ₂ -		161-162 (CH ₃ -CN)
33	6,7-(OCH ₃) ₂	-CH ₂ -		128-129 (CH ₃ -CN)
34	6-Br	-CH ₂ -		168 (CH ₃ -CN)
35	6-Br	-CH ₂ -		164-164,5 (CH ₃ -CN)
36	6-CH ₃	-CH ₂ -		168 (EtOH)
37	H	-CH ₂ -		138-139 (EtOH)

Példaszám	R ⁿ	A	R ¹	Op. (°C) (oldószer)
38	6-Cl	-CH ₂ -CH=CH-		107-108 (EtOH)
39	6-Cl	-CH ₂ -		120-121 (EtOH)
40	6-Cl	-CH ₂ -		154-155 (EtOH)
41	6-F	-CH ₂ -		147 (EtOH)
42	5-Cl	-CH ₂ -		161-162 (EtOH)
43	5-Cl	-CH ₂ -		163-164 (EtOH)
44	6,8-Cl ₂	-CH ₂ -		107-109 (EtOH)
45	6-Cl	-CH ₂ -		141-142 (EtOH)
46	6-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -	-OCH ₂ CH ₃	94-95 (benzol-hexán)
47	6,7-(OCH ₃) ₂	-CH ₂ -		152-153 (CH ₃ -CN)
48	6-Cl	-CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	104-105 (EtOH)
49	6-Et	-CH ₂ -		140-141 (EtOH)
50	6-NO ₂	-CH ₂ -		155-156 (EtOH)
51	6-Cl	-CH ₂ -	-C≡CH	118-119 (EtOH)
52	6-Cl	-CH ₂ -		131 (EtOH)
53	6-Et	-CH ₂ -		125-126 (EtOH)
54	6,7-(OCH ₃) ₂	-CH ₂ -		153-155 (EtOH)
55	6-F	-CH ₂ -		161 (CH ₃ -CN)

Példaszám	R ⁿ	A	R ¹	Op. (°C) (oldószer)
56	6-CH ₃	-CH ₂ -		156-158 (CH ₃ -CN)
57	5-Cl	-CH ₂ -		156 (EtOH)
58	7-Cl	-CH ₂ -		155-156 (EtOH)
59	6-Br	-CH ₂ -		147-148 (EtOH)
60	6-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		88-89 (ciklohexán)
61	6-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		104-105 (EtOH)
62		-CH ₂ -		
63	6-N(CH ₃) ₂	-CH ₂ -		143-144 (EtOH)
64	6-Cl	-(CH ₂) ₆ -	-Br	67-68 (Et ₂ O)
65	6-NO ₂	-CH ₂ -		138-138,5 (EtOH)
66	6-N 	-CH ₂ -		173-174 (CH ₃ -CN)
67	6-N(CH ₃) ₂	-CH ₂ -		146-147 (EtOH)
68	6-OCH ₃	-CH ₂ -		129-130 (EtOH)
69	6-N 	-CH ₂ -		144-145 (EtOH)
70	6-SCH ₃	-CH ₂ -		114-115 (EtOH)
71	6-Cl	-(CH ₂) ₆ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	35-40 (n-Hexán)
72	6-Cl	-(CH ₂) ₆ -	-CH ₂ -CH ₃	olajos termék
73	6-Cl	-(CH ₂) ₄ -	-CH ₃	75-77 (EtOH)
74	6-OCH ₃	-CH ₂ -		130-131 (EtOH)
75	5-Cl	-CH ₂ -		155-156 (EtOH)
76	6-Cl	-CH ₂ -		155-157 (EtOH)

80. példa

Etil-1-(4-klór-fenil-metil)-1,4-dihidro-2,4-dioxo-3(2H)-kinazolin-acetát

20 ml száraz dimetil-formamidban 0,24 g nátrium-hidridet szuszpendálunk, 1,43 g 1-(4-klór-fenil)-3H-kinazolin-2,4-diont adunk hozzá, és 15 percen keresztül kevertetjük. Ezután 0,92 g etil-bróm-acetátot csepegtetünk az elegyhez és 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet ezután állni hagyjuk, majd 500 ml vízre öntjük, és a csapadékot

szűrjük. Etanolból átkristályosítva 1,29 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 138–139 °C.

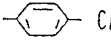
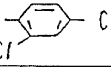
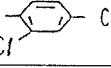
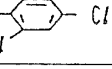
Elemanalízis a $C_{19}H_{17}ClN_2O_4$ összegképlet alapján:

számított: C = 61,21% H = 4,60% N = 7,52%
talált: C = 61,12% H = 4,45% N = 7,48%.

81–84. példák

A 80. példában leírt módon állíthatók elő a következő (Ia') általános képletű vegyületek.

(Ia') általános képletű vegyületek előállítása

Példaszám	R ⁿ	A	R ¹	n	Op. (°C) (oldószer)
81	H	-CH ₂ -	 Cl	2	98–100 (EtOH)
82	6-Cl	-CH ₂ -	 Cl	1	168–168,5 (EtOH)
83	H	-CH ₂ -	 Cl	2	117–118 (EtOH)
84	H	-CH ₂ -	 Cl	3	109–110 (EtOH)

85. példa

1-(4-Bróm-2-fluor-fenil-metil)-6-klór-1,4-dihidro-2,4-dioxo-3(2H)-kinazolin-ecetsav

280 ml koncentrált sósavban és 140 ml ecetsavban 18,0 g etil-1-(4-bróm-2-fluor-fenil-metil)-6-klór-1,4-dihidro-2,4-dioxo-3(2H)-kinazolin-acetátot szuszpendálunk, 1 ml koncentrált kénsavat adunk hozzá, és az elegyet 3 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Lehűtés után a reakcióelegyet 600 ml jeges vízre öntjük, és a csapadékot szűrjük. Etanolból átkristályosítva 15,0 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 189 °C.

Elemanalízis a $C_{17}H_{11}BrClFN_2O_4$ összegképlet alapján:

számított: C = 46,23% H = 2,51% N = 6,34%
talált: C = 46,28% H = 2,39% N = 6,30%.

50 ml etanolban 1,59 g etil-6-klór-1-(4-fluor-fenil)-metil-1,4-dihidro-2,4-dioxo-3(2H)-kinazolin-acetátot oldunk, és 5 ml vizes oldat formájában 0,30 g kálium-hidroxidot adunk hozzá, majd a reakcióelegyet 1 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Állás közben hagyjuk lehűlni, majd az etanolt ledesztilláljuk, és a maradékot 30 ml vízzel hígítjuk. Koncentrált sósavval megsavanyítjuk, és a csapadékot szűrjük. Acetonitrilből átkristályosítva 0,75 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 211–212 °C.

Elemanalízis a $C_{17}H_{12}ClFN_2O_4$ összegképlet alapján:
számított: C = 56,28% H = 3,34% N = 7,72%
talált: C = 56,26% H = 3,29% N = 7,68%.

87–175. példa

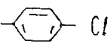
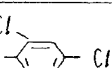
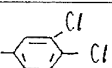
A 85. és 86. példában leírt módon állítjuk elő a következő (Ic) és (Ie) általános képletű vegyületeket.




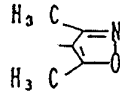


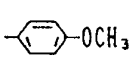
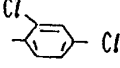


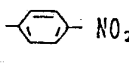

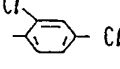
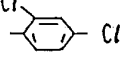
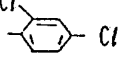
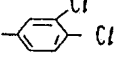



86. példa

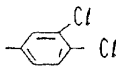
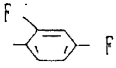
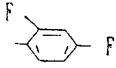
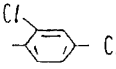
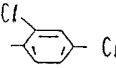
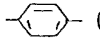
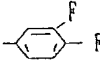
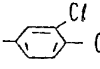
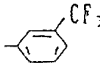
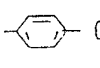
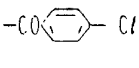
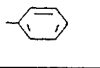
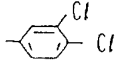

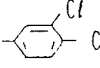
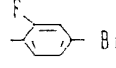
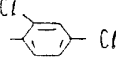
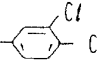
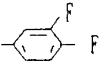
6-Klór-1-(4-fluor-fenil-metil)-1,4-dihidro-2,4-dioxo-3(2H)-kinazolin-ecetsav

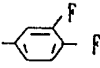

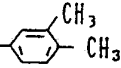
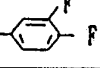
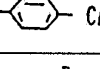
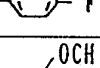
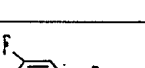
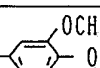
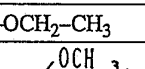
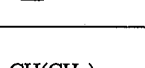
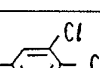


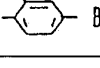
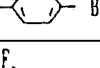

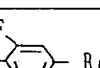
45

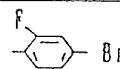
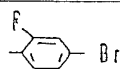



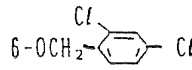
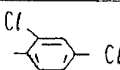
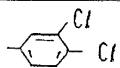

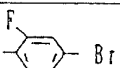
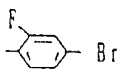
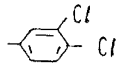

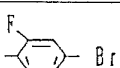

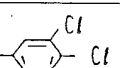
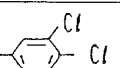
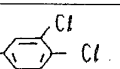
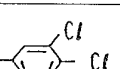
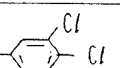
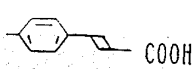
(Ic) általános képletű vegyületek előállítása

Példaszám	R ⁿ	A	R ¹	Op. (°C) (oldószer)
87	H	-CH ₂ -	 Cl	222–223 (EtOH)
88	6-Cl	-CH ₂ -	 Cl	204–205 (CH ₃ -CN)
89	6-Cl	-CH ₂ -	 Cl	118–120 (CH ₃ -CN)

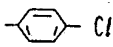
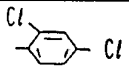
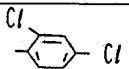
Példaszám	R ⁿ	A	R ¹	Op. (°C) (oldószer)
90	6-Cl	-CH ₂ -		>300 (DMF)
91	6-Cl	-CH ₂ -		95-97 (EtOH)
92	6-Cl	-CH ₂ -		257-258 (EtOH)
93	6-Cl	-CH ₂ -		256-257 (AcOH)
94	6-Cl	-CH ₂ -		117-119 (CH ₃ -CN)
95	6-Cl	-CH ₂ -		225-226 (AcOH)
96	6-Cl	-CH ₂ -		208-209 (AcOH)
97	6-OCH ₃	-CH ₂ -		238-239 (EtOH)
98	6-Cl	-CH ₂ -		239-240 (AcOH)
99	6-Cl	-CH ₂ -		174 (EtOH)
100	6-Cl	-CH ₂ -		245-246 (EtOH)
101	6-Cl	-CH ₂ -		291-292 (AcOH)
102	6-CH ₃	-CH ₂ -		232-233 (iPrOH)
103	H	-CH ₂ -		201-202 (AcOH)
104	6-F	-CH ₂ -		184-185 (CH ₃ -CN)
105	6-F	-CH ₂ -		206-207 (CH ₃ -CN)
106	6-Cl	-CH ₂ -		222-223 (CH ₃ -CN)
107	6-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -		223-225 (CH ₃ -CN)
108	6-Cl	-CH ₂ -		198-199 (benzol)

Példaszám	R ⁿ	A	R ¹	Op. (°C) (oldószer)
109	H	-CH ₂ -		182-185 (benzol)
110	6-Cl	-CH ₂ -		233-234 (EtOH)
111	6-F	-CH ₂ -		190-191 (EtOH)
112	7-Cl	-CH ₂ -		238-239 (EtOH)
113	6,7-(OCH ₃) ₂	-CH ₂ -		247-248 (AcOH)
114	6-Cl	-CH ₂ -		204-205 (CH ₃ -CN)
115	6-Cl	-CH ₂ -		216-217 (CH ₃ -CN)
116	7-Cl	-CH ₂ -		199-200 (CH ₃ -CN)
117	6-Cl	-CH ₂ -		173-174 (benzol)
118	6-Cl	-CH ₂ -		195-200 (benzol)
119	H	-CH ₂ -		212-213 (EtOH)
120	H	-CH ₂ -CH=CH-		175-176 (benzol)
121	6-CH ₃	-CH ₂ -		217-219 (EtOH)
122	H	-CH ₂ -		251-252 (Dioxán)
123	6,7-(OCH ₃) ₂	-CH ₂ -		197-198 (EtOH)
124	H	-CH ₂ -		172-173 (EtOH)
125	6-Br	-CH ₂ -		219-220 (toluol)
126	6-Br	-CH ₂ -		193-194 (benzol)
127	6-CH ₃	-CH ₂ -		178 (CH ₃ -CN)

Példaszám	R ⁿ	A	R ¹	Op. (°C) (oldószer)
128	H	-CH ₂ -		171-172 (CH ₃ -CN)
129	6-Cl	-CH ₂ -CH=CH-		169-171 (benzol)
130	6-Cl	-CH ₂ -		194-195 (toluol)
131	6-F	-CH ₂ -		168-170 (toluol)
132	5-Cl	-CH ₂ -		135-137 (CH ₃ -CN)
133	5-Cl	-CH ₂ -		200-201 (CH ₃ -CN)
134	6-Cl	-CH ₂ -		202-205 (CH ₃ -CN)
135	6-NO ₂	-CH ₂ -		215-217 (EtOH)
136	6-Cl	-CH ₂ -		268-269 (CH ₃ -CN)
137	6-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -	-OCH ₂ -CH ₃	171-172 (benzol)
138	6,7-(OCH ₃) ₂	-CH ₂ -		225-226 (CH ₃ -CN)
139	6-Cl	-CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	201-202 (benzol-hexán)
140	6-Et	-CH ₂ -		226-227 (toluol)
141	6-Cl	-CH ₂ -	-C≡CH	239-240 (EtOH)
142	6-Cl	-CH ₂ -		223 (EtOH)
143	6-Et	-CH ₂ -		215-216 (benzol)
144	6,7-(OCH ₃) ₂	-CH ₂ -		233-235 (CH ₃ -CN)
145	6-F	-CH ₂ -		181-182 (EtOH)
146	6-CH ₃	-CH ₂ -		214-215 (EtOH)
147	7-Cl	-CH ₂ -		202-203 (AcOEt)

Példaszám	R ⁿ	A	R ¹	Op. (°C) (oldószer)
148	5-Cl	-CH ₂ -		191-192 (CH ₃ -CN)
149	6-Br	-CH ₂ -		204-204,5 (CH ₃ -CN)
150	6-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -		>300 (DMF)
151	6-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		186-187 (EtOH)
152	6-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		188-189 (Dioxán)
153	 6-OCH ₂ -	-CH ₂ -		214-215 (AcOH)
154	6-N(CH ₃) ₂	-CH ₂ -		197-198 (i-PrOH)
155	6-Cl	-(CH ₂) ₅ -	-CH ₃ -	155-157 (Et ₂ O)
156	 6-N	-CH ₂ -		248-249 (EtOH)
157	6-N(CH ₃) ₂	-CH ₂ -		211-212 (EtOH)
158	6-N(CH ₃) ₂	-CH ₂ -		204-205 (CH ₃ -CN)
159	6-Cl	-CH ₂ -		226-228 (CH ₃ -CN)
160	6-OCH ₃	-CH ₂ -		218-219 (EtOH)
161	 6-N	-CH ₂ -		189-190 (EtOH)
162	6-SCH ₃	-CH ₂ -		208-210 (EtOH)
163	6-Cl	-(CH ₂) ₆ -	-(CH ₂) ₃ CH ₃	79-81 (ciklohexán)
164	6-Cl	-(CH ₂) ₆ -	-CH ₂ CH ₃	118-121 (Et ₂ O)
165	6-Cl	-(CH ₂) ₄ -	-CH ₃	129-131 (toluol)
166	6-OCH ₃	-CH ₂ -		252-255 (EtOH)
167	6,8-Cl ₂	-CH ₂ -		149-150 (kloroform-hexán)
168	5-Cl	-CH ₂ -		127-128 (benzol)
169	6-Cl	-CH ₂ -		>300 (Dioxán-hexán)

(Ie) általános képletű vegyületek előállításása

Példaszám	R ⁿ	A	R ¹	n	Op. (°C) (oldószer)
173	H	-CH ₂ -	 Cl	2	197,5–198 (EtOH)
174	H	-CH ₂ -	 Cl	2	192–193 (EtOH)
175	H	-CH ₂ -	 Cl	3	170 (EtOH)

176. példa

Hidroxi-etil-6-klór-1-(2,4-diklór-fenil-metil)-1,4-dihidro-2,4-dioxo-3(2H)-kinazolin-acetát

10 ml száraz dimetil-formamidban 60 mg nátrium-hidridet (60%) szuszpendálunk, és 500 mg 6-klór-1-(2,4-diklór-fenil-metil)-1,4-dihidro-2,4-dioxo-3(2H)-kinazolin-ecetsav 3 ml száraz dimetil-formamidban felvett oldatát csepegtetjük hozzá kevertetés közben. Az elegyet további 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 160 mg etilén-bróm-hidridet adunk hozzá, és 4 órán keresztül 110 °C hőmérsékleten kevertetjük. Az elegyet állás közben hagyjuk lehűlni, majd 200 ml vízre öntjük, sósavval megsavanyítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. Vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot etanolból átkristályosítjuk. Így 300 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 167–168 °C.

Elemanalízis a C₁₉H₁₅Cl₃N₂O₅ összegképlet alapján:
számított: C = 49,86% H = 3,30% N = 6,12%
talált: C = 49,88% H = 3,21% N = 6,16%.

177. példa

A 176. példában leírt módon állítható elő a következő vegyület:

Pivaloil-metil-6-klór-1-(3,4-diklór-fenil-metil)-1,4-dihidro-2,4-dioxo-3(2H)-kinazolin-acetát

Olvadáspont: 125–126 °C (EtOH).

178. példa

Etil-1-(2,4-diklór-fenil-metil)-1,4-dihidro-2-oxo-4-tioxo-3(2H)-kinazolin-acetát

100 ml toluolban 3,80 g etil-1-(2,4-diklór-fenil-metil)-1,4-dihidro-2,4-dioxo-3(2H)-kinazolin-acetátot oldunk, és 5,70 g Lawesson-reagenst adunk hozzá. Az elegyet 7,5 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk, majd további 1,90 g Lawesson-reagenst adunk hozzá, és további 5 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot 10 ml etanollal mossuk, majd etanolból átkristályosítjuk. Így 2,80 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 138–139 °C.

Elemanalízis a C₁₉H₁₆Cl₂N₂O₅S összegképlet alapján:

számított: C = 53,91% H = 3,81% N = 6,62%

talált: C = 53,98% H = 3,76% N = 6,61%.

15 179–181. példák

A 178. példában leírt módon állíthatók elő a következő vegyületek:

179. példa

20 Etil-1-(4-bróm-2-fluor-fenil-metil)-1,4-dihidro-2-oxo-4-tioxo-3(2H)-kinazolin-acetát.

Olvadáspont: 109–110 °C (EtOH).

180. példa

25 Etil-1-(4-bróm-2-fluor-fenil-metil)-6-klór-1,4-dihidro-2-oxo-4-tioxo-3(2H)-kinazolin-acetát.

Olvadáspont: 89–90 °C (EtOH).

181. példa

30 Etil-1-(3,4-diklór-fenil-metil)-1,4-dihidro-6-metil-2-oxo-4-tioxo-3(2H)-kinazolin-acetát.

Olvadáspont: 175,5–177 °C (EtOH).

35 182. példa

Etil-1-(3,4-diklór-fenil-metil)-1,4-dihidro-2-oxo-4-tioxo-3(2H)-kinazolin-acetát.

Olvadáspont: 128–129 °C (EtOH).

40 183. példa

1-(2,4-Diklór-fenil-metil)-1,4-dihidro-2-oxo-4-tioxo-3(2H)-kinazolin-ecetsav

10 ml ecetsavban 500 mg etil-1-(2,4-diklór-fenil-metil)-1,4-dihidro-2-oxo-4-tioxo-3(2H)-kinazolin-acetátot oldunk, majd 3 ml koncentrált sósavat, végül 0,5 ml koncentrált kénsavat adunk hozzá, és az elegyet 1 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Állás közben hagyjuk lehűlni, majd 200 ml vízre öntjük, és a csapadékot szűrjük.

50 Ecetsavból átkristályosítva 300 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 220–221 °C.

Elemanalízis a C₁₇H₁₂Cl₂N₂O₅S összegképlet alapján:

számított: C = 51,66% H = 3,06% N = 7,09%

55 talált: C = 51,90% H = 3,05% N = 7,02%.

184–186. példa

60 A 183. példában leírt módon állíthatók elő a következő vegyületek:

184. példa

1-(4-Bróm-2-fluor-fenil-metil)-1,4-dihidro-2-oxo-4-tioxo-3(2H)-kinazolin-ecetsav.

Olvadáspont: 269–270,5 °C (EtOH).

185. példa

1-(4-Bróm-2-fluor-fenil-metil)-6-klór-1,4-dihidro-2-oxo-4-tioxo-3(2H)-kinazolin-ecetsav.

Olvadáspont: 249,5–250,5 °C (AcOEt).

186. példa

1-(3,4-Diklór-fenil-metil)-1,4-dihidro-2-oxo-4-tioxo-3(2H)-kinazolin-ecetsav.

Olvadáspont: 237–238 °C (CH₃CN).

187. példa

Etil-1-(2,4-diklór-fenil-metil)-6-metoxi-1,4-dihidro-2,4-dioxo-3(2H)-kinazolin-acetát

10 ml dioxánban 5,2 g etil-(2-[(2,4-diklór-fenil-metil)-amino]-5-metoxi-benzoil)-amino-acetátot oldunk, és 6,2 g N,N'-karbonil-diimidazolt adunk hozzá. Az elegyet 140–150 °C hőmérsékletre melegítjük, majd a dioxánt ledesztilláljuk, a maradékot 15 percen keresztül 140 °C hőmérsékletre melegítjük, majd lehűtjük, etanollal hígítjuk, és a kristályos csapadékot szűrjük. Etanolból átkristályosítva 2,8 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 167–168 °C.

Elemanalízis a C₂₀H₁₈Cl₂N₂O₅ összegképlet alapján:

számított: C = 54,94% H = 4,15% N = 6,41%

talált: C = 54,93% H = 4,11% N = 6,34%.

188. példa

Etil-1-(3,4-diklór-fenil-metil)-1,4-dihidro-2,4-dioxo-6-imidazol-1-il-metil-3(2H)-kinazolin-acetát

30 ml széntetrakloridban 3,5 g etil-1-(3,4-diklór-fenil-metil)-1,4-dihidro-2,4-dioxo-6-metil-3(2H)-kinazolin-acetátot, 1,66 g N-bróm-szukcinimidet és katalitikus mennyiségű benzoil-peroxidot 2 órán keresztül visszafolyatás közben forralunk. Az oldhatatlan maradékokat kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot dietil-éterből kristályosítjuk, és a kristályokat acetonitrilből átkristályosítva 2,0 g etil-6-bróm-metil-1-(3,4-diklór-fenil)-metil-1,4-dihidro-2,4-dioxo-3(2H)-kinazolin-acetátot kapunk.

Olvadáspont: 128–129 °C.

30 ml dimetil-formamidban 1,90 g fenti bróm-vegyületet, 0,28 g imidazol és 0,53 g kálium-karbonátot 1,5 órán keresztül 100 °C hőmérsékleten kevertetünk. Az elegyet állás közben hagyjuk lehűlni, majd 500 ml vízre öntjük, és a kristályos csapadékot szűrjük. A csapadékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan kloroform/metanol 10:1 eleggyel tisztítjuk. Acetonitrilből átkristályosítva 0,33 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 201–202 °C.

Elemanalízis a C₂₃H₂₀Cl₂N₄O₄ összegképlet alapján:

számított: C = 56,68% H = 4,14% N = 11,50%

talált: C = 56,57% H = 4,02% N = 11,26%.

189. példa

1-(3,4-Diklór-fenil-metil)-1,4-dihidro-2,4-dioxo-6-imidazolil-metil-3(2H)-kinazolin-ecetsav

1,6 ml 1 n vizes nátrium-hidroxid és 20 ml etanol elegyében 0,71 g etil-1-(3,4-diklór-fenil-metil)-1,4-dihidro-2,4-dioxo-6-imidazolil-metil-3(2H)-kinazolin-acetátot 1 órán keresztül visszafolyatás közben forralunk. Az etanolt ledesztilláljuk, a maradékot 3 n sósavval semlegesítjük, és a kristályos csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, és szárítjuk.

Ecetsavból átkristályosítva 0,50 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 243–244 °C.

Elemanalízis a C₂₁H₁₆Cl₂N₄O₄ × H₂O összegképlet

15 alapján:

számított: C = 52,84% H = 3,80% N = 11,74%

talált: C = 52,55% H = 3,45% N = 11,45%.

190. példa

Etil-1,4-dihidro-2,4-dioxo-6-fluor-7-imidazolil-3(2H)-kinazolin-acetát

20,0 g etil-(2-amino-4,5-difluor-benzoil)-amino-acetát, 25,1 g N,N'-karbonil-diimidazol és 35 ml dioxán elegyét 150 °C hőmérsékleten melegítjük, majd a dioxánt ledesztilláljuk, és a maradékot 1 órán keresztül melegítjük. Állás közben hagyjuk lehűlni, a maradékot metanollal mossuk, és a kristályos csapadékot dimetil-formamidból átkristályosítjuk. Így 13,8 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 276–278 °C.

Elemanalízis a C₁₅H₁₃FN₄O₄ összegképlet alapján:

számított: C = 54,22% H = 3,94% N = 16,86%

talált: C = 54,03% H = 3,98% N = 16,74%.

191. példa

Etil-1-(2,4-diklór-fenil-metil)-1,4-dihidro-2,4-dioxo-6-fluor-7-imidazol-1-il-3(2H)-kinazolin-acetát

50 ml dimetil-formamidban 2,33 g etil-1,4-dihidro-2,4-dioxo-6-fluor-7-imidazol-1-il-3(2H)-kinazolin-acetátot oldunk, és 0,97 g kálium-karbonát és 1,51 g 2,4-diklór-benzil-klorid hozzáadása után 5 órán keresztül 100 °C hőmérsékleten melegítjük. Az elegyet állás közben hagyjuk lehűlni, majd 500 ml vízre öntjük, és a csapadékot szűrjük. Etanolból átkristályosítva 2,25 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 192–193 °C.

Elemanalízis a C₂₂H₁₇Cl₂FN₄O₄ összegképlet alapján:

számított: C = 53,78% H = 3,49% N = 11,40%

50 talált: C = 53,62% H = 3,54% N = 11,30%.

192–193. példák

A 191. példában leírt módon állíthatók elő a következő vegyületek:

192. példa

Etil-1,4-dihidro-2,4-dioxo-6-fluor-7-imidazol-1-il-1-[[4-trifluor-metil-fenil]-metil]-3(2H)-kinazolin-acetát.

Olvadáspont: 132–133 °C (Et₂O).

193. példa

Etil-1-(3,4-diklór-fenil)-metil-1,4-dihidro-2,4-dioxo-6-fluor-7-imidazolil-3(2H)-kinazolin-acetát.
Olvadáspont: 129–130 °C (EtOH).

194. példa

1-(2,4-Diklór-fenil-metil)-1,4-dihidro-2,4-dioxo-6-fluor-7-imidazol-1-il-3(2H)-kinazolin-ecetsav

50 ml etanolban 2,0 g etil-1-(2,4-diklór-fenil-metil)-1,4-dihidro-2,4-dioxo-6-fluor-7-imidazolil-3(2H)-kinazolin-acetátot oldunk, hozzáadunk 4,5 ml 1 n nátrium-hidroxid oldatot, és 1,5 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Az etanolt ledesztilláljuk, a maradékot vízzel hígítjuk, 3 n sósavval pH = 5 értékre állítjuk, és a csapadékot szűrjük. Dioxánból átkristályosítva 930 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 188–189 °C.

Elemanalízis a $C_{20}H_{13}Cl_2FN_4O_4$ összegképlet alapján: számított: C = 51,85% H = 2,83% N = 12,10% talált: C = 51,91% H = 2,91% N = 11,94%.

195–196. példák

A 194. példában leírt módon állíthatók elő a következő vegyületek:

195. példa

1,4-Dihidro-2,4-dioxo-6-fluor-7-imidazol-1-il-1-[(4-trifluor-metil-fenil)-metil]-3(2H)-kinazolin-ecetsav.
Olvadáspont: 245–246 °C (dioxán).

196. példa

1-(3,4-Diklór-fenil-metil)-1,4-dihidro-2,4-dioxo-6-fluor-7-imidazol-1-il-3(2H)-kinazolin-ecetsav.
Olvadáspont: 251–253 °C (dioxán).

A találmány szerinti új kinazolin-3-alkánsav származékok és sóik hatékonyan gátolják az aldóz redukáz aktivitását, és gyógyszerként felhasználhatók cukorbetegséggel kapcsolatban fellépő komplikációk kezelésére és megelőzésére. Emellett, a találmány szerinti vegyületek kiemelkedő inhibitor hatást fejtenek ki a vérlemezkek aggregációjával szemben, és ezért felhasználhatók a cerebrális keringési rendszer betegségeinek, és artériás rendszer betegségeinek, trombózis, kardiális betegségek, isémiás állapotok és cukorbetegséggel kapcsolatban fellépő vaszkuláris rendellenességek kezelésére.

1. kísérleti példa**Aldóz redukáz hatásának gátlása**

Az aldóz redukáz enzimet patkányok szemlencséjéből izoláljuk és tisztítjuk, és az új hatóanyagok inhibitor hatását Hyman és munkatársai módszerével [Hyman és munkatársai: J. Biol. Chem. 240, 877 (1965)] állapítjuk meg. Az új hatóanyagok IC_{50} értéke (az enzim aktivitásának 50%-os gátlásához szükséges hatóanyag koncentráció) 10^{-7} – 10^{-9} mó/l érték között változik, ami kiváló aldóz redukáz inhibitor hatásra utal.

2. kísérleti példa**A vérlemezkek aggregációjának gátlása**

Nyúl citromsav feleslegű vérlemezke plazmájában

arachidonsavval aggregációt váltunk ki, és ennek mértékét aggregométerrel mérjük. Az új hatóanyagok IC_{50} értéke (a vérlemezke aggregáció 50%-os gátlásához szükséges hatóanyag koncentráció) 10^{-5} – 10^{-7} mó/l értéknek adódik, ami kiváló vérlemezke aggregációt gátló hatásra utal.

A vizsgálat megvalósítása során úgy járunk el, hogy 1/10 térfogat 3,8 tömeg%-os trinátrium-citrát oldatot tartalmazó műanyag fecskendőbe vér mintát gyűjtünk, majd 4 °C hőmérsékleten 10 percen keresztül 100 g értéken centrifugálva vérlemezke dús plazmát állítunk elő.

A vérlemezkek aggregációját a zavarosság alapján Born módszerével (J. Physiol. 168, 178, 1963) aggregométeren mérjük. 200 μ l mintát egy küvettaiba töltünk, hozzáadunk 25 μ l hatóanyag oldatot és 5 percen keresztül 37 °C hőmérsékleten előinkubáljuk. Ezután 25 μ l arachidonsav oldatot (nátrium-arachidonáttól közvetlenül a felhasználás előtt fiziológiai sóoldatot készítettünk) adunk az elegyhez. Az IC_{50} értéket a mérési eredményekből a legkisebb négyzetek módszerével számítjuk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű kinazolin-3-alkánsavak és sóik előállítására, a képletben

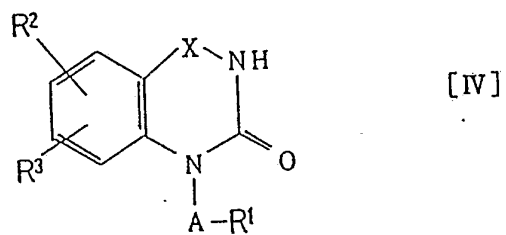
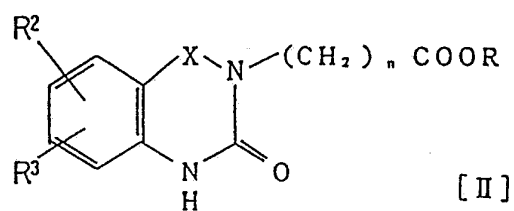
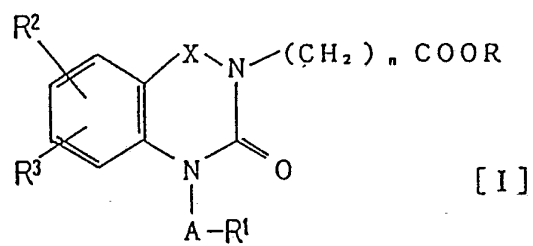
R jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben hidroxilcsoporttal vagy 1–6 szénatomos alkanolcsoporttal monoszubsztituálva lehet,

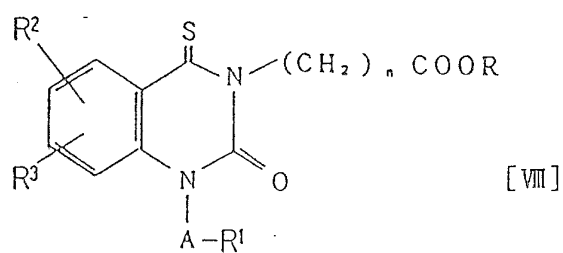
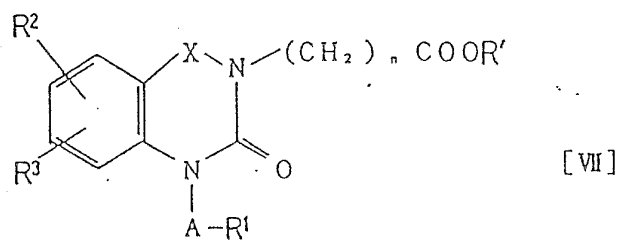
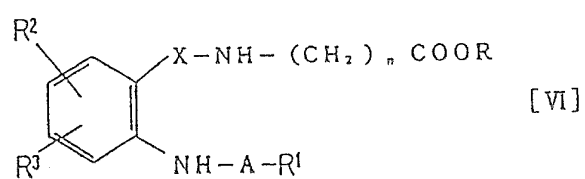
R^1 jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, 2–6 szénatomos alkinilcsoport, 1–3 szénatomos alkokoxics csoport, halogénatom, fenilcsoport, amely adott esetben egy-háromszorosan 1–6 szénatomos alkilcsoporttal, 1–3 szénatomos alkokoxics csoporttal, halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal, nitrocsoporttal, karboxi-etilén-csoporttal, vagy etoxi-karbonil-etilén-csoporttal szubsztituálva lehet, naftilcsoport, valamint piridilcsoport, imidazolilcsoport, tienilcsoport, izoxazolilcsoport vagy dioxolanilcsoport, amely heterociklusos csoportok adott esetben egy-három 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva lehetnek, 3–6 szénatomos cikloalkilcsoport vagy benzilcsoport, amely adott esetben halogénatommal monoszubsztituálva lehet,

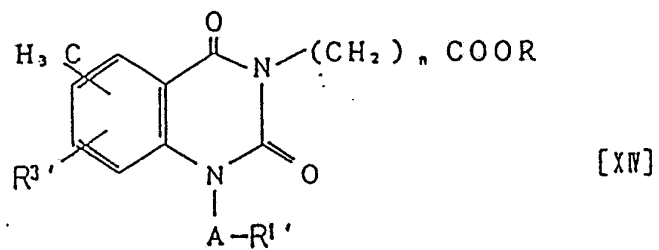
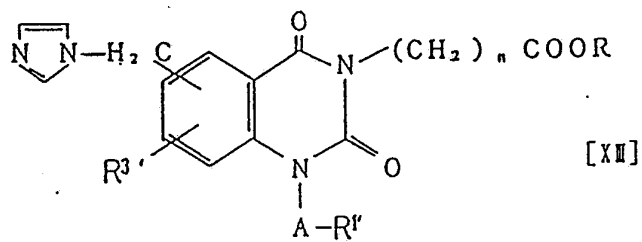
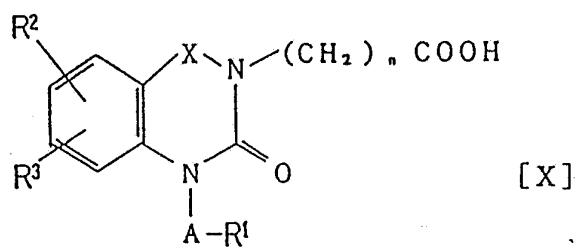
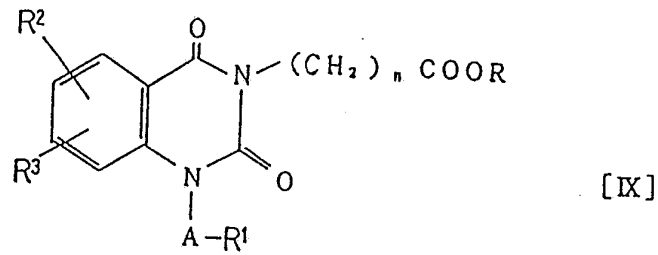
R^2 és R^3 jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, halogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–3 szénatomos alkokoxics csoport, 1–3 szénatomos alkiltio-csoport, alkilrészében 1–6 szénatomos fenil-alkoxi-csoport, amely fenilrészében adott esetben egy vagy két halogénatommal szubsztituálva lehet, nitrocsoport, 1-imidazolilcsoport, imidazol-1-il-metil-csoport, egy vagy két 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált aminocsoport, valamint pirrolidinocsoport, piperidinocsoport, piperazinocsoport, morfolinocsoport vagy tiomorfolinocsoport,

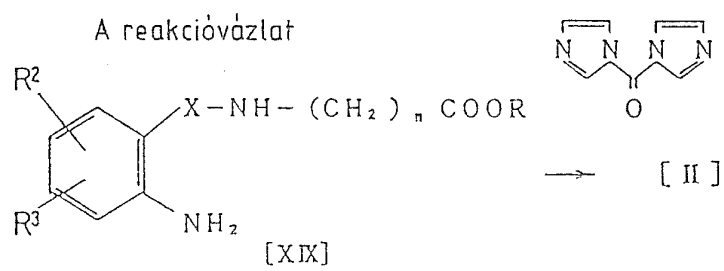
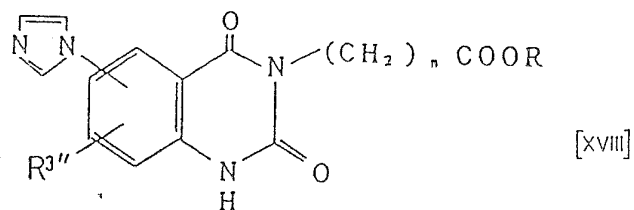
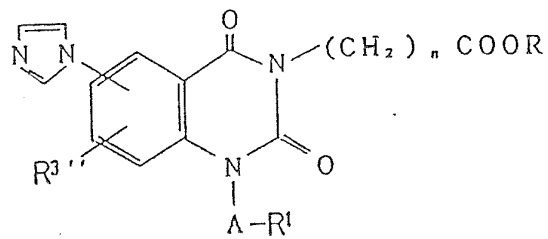
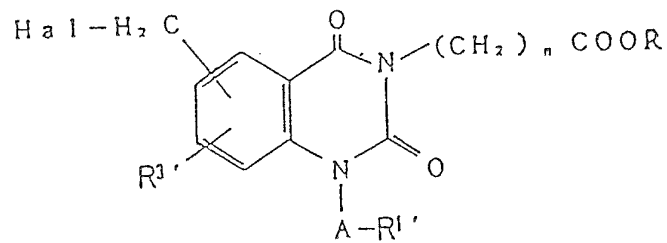
X jelentése karbonilcsoport vagy tiokarbonilcsoport,

- A jelentése 1–6 szénatomos alkilénecsoport vagy 2–6 szénatomos alkenilénecsoport,
 n értéke 1–3, *azzal jellemezve*, hogy
 a) egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben R, R², R³, X és n jelentése a fenti,
 vagy ennek sóját egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, a képletben
 Z jelentése lehasadó csoport,
 R¹ és A jelentése a fenti,
 vagy
 b) egy (IV) általános képletű vegyületet, a képletben R¹, R², R³, X és A jelentése a fenti,
 vagy ennek sóját egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, a képletben
 Z jelentése lehasadó csoport,
 R és n jelentése a fenti,
 vagy
 c) egy (VI) általános képletű vegyületet, a képletben R, R¹, R², R³, X, A és n jelentése a fenti,
 vagy ennek sóját N,N'-karbonil-diimidazollal reagáltatjuk,
 vagy/és
 d) R helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű kinazolin-3-alkánsavak előállítására egy (VII) általános képletű vegyületet, a képletben R' jelentése karboxil védőcsoport,
 R¹, R², R³, X, A és n jelentése a fenti,
 hidrolizálunk,
 vagy/és
 e) X helyén tiokarbonilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű kinazolin-3-alkánsavak előállítására, egy (IX) általános képletű vegyületet, a képletben R, R¹, R², R³, A és n jelentése a fenti,
 egy szulfidcsoport leadására alkalmas reagenssel reagáltatunk,
 vagy/és
 f) R helyén adott esetben a fent megadott módon szubsztituált alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű kinazolin-3-alkánsavak előállítására egy (X) általános képletű vegyületet, a képletben R¹, R², R³, X, A és n jelentése a fenti,
 egy (XI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben R¹ jelentése valamely, R jelentésében megadott, adott esetben helyettesített alkilcsoport,
 Z jelentése a fenti,
 megfelelő bázis jelenlétében, vagy a karbonsavat reakcióképes származékká alakítjuk, és ezt egy (XII) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, a képletben R' jelentése a fenti,
 vagy/és
 g) olyan (I) általános képletű kinazolin-3-alkánsavak előállítására, amelyek képletében R¹ jelentése fenilcsoport, amely adott esetben egy-háromszorosan 1–6 szénatomos alkilcsoporttal, 1–3 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal, nitrocsoporttal, karboxi-etilén-csoporttal vagy etoxi-karbonil-etilén-csoporttal szubsztituálva lehet,
 R² jelentése imidazol-1-il-metil-csoport,
 R³ jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1–3 szénatomos alkoxicsoport, és
 X jelentése karbonilcsoport,
 egy (XIV) általános képletű kinazolin-3-alkánsavat, a képletben
 R¹ jelentése fentilcsoport, amely adott esetben egy-háromszorosan 1–6 szénatomos alkilcsoporttal, 1–3 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal, nitrocsoporttal, karboxi-etilén-csoporttal vagy etoxi-karbonil-etilén-csoporttal szubsztituálva lehet,
 R³ jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1–3 szénatomos alkoxicsoport,
 R, A és n jelentése a fenti,
 egy halogénezőszerezrel (XV) általános képletű vegyületté alakítunk, a képletben
 Hal jelentése halogénatom,
 R, R¹, R³, A és n jelentése a fenti,
 és ezt imidazollal reagáltatjuk, vagy
 h) olyan (I) általános képletű kinazolin-3-alkánkarbonsavak előállítására, amelyek képletében R² jelentése 1-imidazolilcsoport,
 R³ jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–3 szénatomos alkoxicsoport, adott esetben a fent megadott módon szubsztituált fenil-alkiloxi-csoport vagy nitrocsoport, és
 X jelentése karbonilcsoport,
 egy (XVII) általános képletű vegyületet, a képletben R³ jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–3 szénatomos alkoxicsoport, R³ jelentésében, adott esetben megadott módon helyettesített fenil-alkoxicsoport vagy nitrocsoport,
 R és n jelentése a fenti,
 N,N'-karbonil-diimidazollal (XVIII) általános képletű vegyületé alakítunk, a képletben R, R³ és n jelentése a fenti,
 és ezt egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, a képletben
 Z jelentése lehasadó csoport,
 R¹ és A jelentése a fenti,
 és a fenti eljárások bármelyikével kapott vegyületet kívánt esetben sóvá alakítjuk.
 2. Eljárás vérelemezkek aggregációját gátló készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy vagy több, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű kinazolin-3-alkánsavat vagy annak sóját, a képletben R, R¹, R², R³, X, A és n jelentése az 1. igénypontban megadott,
 gyógyszerészeti hordozóanyaggal és adott esetben egyéb gyógyszerészeti segédanyaggal keverünk, és a keveréket gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.
 3. Eljárás aldóz redukált gátló készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy vagy több, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű kinazolin-3-alkánsavat vagy annak sóját, a képletben R, R¹, R², R³, X, A és n jelentése az 1. igénypontban megadott,
 gyógyszerészeti hordozóanyaggal és adott esetben egyéb gyógyszerészeti segédanyaggal keverünk, és a keveréket gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.s

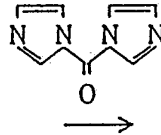
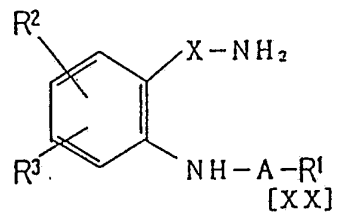




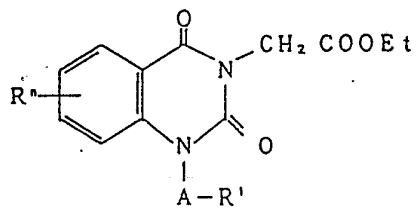




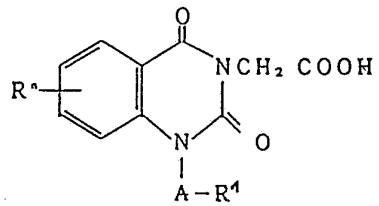
B reakcióvázlat



[IV]



[a]



[c]

