

(19) DANMARK



DIREKTORATET FOR  
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 143704 B

- (21) Ansøgning nr. 3108/76 (51) Int.Cl.<sup>3</sup> C 07 D 487/04  
C 07 D 491/147  
(22) Indleveringsdag 9. jul. 1976  
(24) Løbedag 9. jul. 1976  
(41) Alm. tilgængelig 11. jan. 1977  
(44) Fremlagt 28. sep. 1981  
(86) International ansøgning nr. -  
(86) International indleveringsdag -  
(85) Videreførelsesdag -  
(62) Stamansøgning nr. -  
(30) Prioritet 10. jul. 1975, 594765, US 28. jan. 1976, 653250, US
- (71) Ansøger PFIZER INC., New York, US.
- (72) Opfinder Jasjit Singh Bindra, US.
- (74) Fuldmægtig Ingeniørfirmaet Hofman-Bang & Boutard.

- (54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af tetrazolo(a)quinazol-5-on-forbindelser.

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte tetrazolo[a]quinazol-5-on-forbindelser med den i krav 1's indledning angivne almene formel.

Tetrazolo[a]quinazol-5-on, stamforbindelsen til den her beskrevne række forbindelser, er beskrevet af Postovskii et al., Zhur. Obshchei Khim., 33, 2334-2341 (1963) (C.A. 59, 13987 a). Flere 4-substituerede tetrazolo[a]quinazol-5-oner er beskrevet af Vereshchagina et al., Zhur. Obshchei Khim., 34, 1745-8 (1964) (C.A. 61, 8307-8). Imidlertid rapporterer disse referencer ingen anvendelighed for forbindelserne. Ansøgerne har undersøgt bronchodilatoraktiviteten af tetrazolo[a]quinazol-5-on (beskrevet i Postovskii's artikel) og også af 7-methoxy-8-propoxy-derivatet deraf hos marsvin ved den procedure, som er angivet af Van Arman et al., J.Pharm.

DK 143704 B

Exptl. Therap., 153, 90-7 (1961), og har fundet, at ingen af forbindelserne har nogen sådan aktivitet.

En række tetrazolo[1,5-c]quinazolin-5(5H)-oner, der er nyttige som bronchodilatorer er beskrevet i US patentskrift nr. 3 838 126, udstedt den 24. september 1974.

Allergiske reaktioner, symptomerne på en antigen-antistof-samvirken, udtrykker sig på en lang række måder og i forskellige organer og væv. Almindelige allergiske forstyrrelser er f.eks. allergisk rhinitis, en tilstand karakteriseret ved periodisk eller vedvarende snue, løbende næse, næsetilstopning med kløe og rindende øjne; høfeber, en variation af allergisk rhinitis, som er resultatet af overfølsomhed over for græspollen; og bronchial astma, en af de mest invaliderende allergiske reaktioner, en sygdom karakteriseret ved hyper-reaktivitet af bronchierne ved udsættelse for forskellige immunogene eller ikke-immunogene stimuli, resulterende i bronchospasmer med hiven efter vejret, kortvarige anfald og udbredt indsnævring af luftvejene. Den mekaniske forhindring af luftstrømmen i luftvejene afhjælpes almindeligvis ved anvendelsen af bronchodilatorer, som giver symptomatisk lettelse. I modsætning hertil forhindrer antiallergiske midler frigørelsen af mediatorer for anaphylaxis fra vævslagrene og forhindrer udløsningen af bronchokonstriktion via mediatorerne.

Fornylig beskrev Cox og medarbejdere, Adv. in Drug Res., 5, 115 (1970), farmacologien af et middel, dinatriumcromoglycat [1,3-bis(2-carboxycromon-5-yloxy)-2-hydroxypropan, "Intal"]. Det er ikke en bronchodilator, men formidler sine terapeutiske virkninger ved en enestående virkningsmekanisme, der involverer inhibering af frigørelsen af mediatorer fra anaphylaxis, og indgives profylaktisk. Det lider af mangel på oral effektivitet og indgives med henblik på optimale resultater ved inhalation som et fast inhaleringsmiddel. Selv om det er effektivt over for anaphylaxis på grund af immunoglobulin E (IgE), er det kun effektivt over for anaphylaxis på grund af immunoglobulin G (IgG) i høje doser (60-70% beskyttelse ved 100 og 300 mg/kg).

Selvom de førnævnte midler repræsenterer udmærkede skridt hen imod behandlingen af astma, udøver mange af dem den uønskede bivirkning hjertestimulering.

Kroniske gastriske og duodenale ulcera, tilsammen kendt som peptiske ulcera, er en almindelig lidelse, for hvilken der er udviklet en række behandlinger. Behandlingen afhænger af ulcusens alvorlighed og kan variere fra diætetisk og medicinsk behandling til kirurgi. En lang række lægemidler er blevet anvendt til behandling af ulcera; de nyeste af disse, som har vundet udbredt opmærksomhed er carbenoxolon-natrium, dinatriumsaltet af hemisuccinatet af glycyrrhetinsyre. Det er rapporteret at forhindre dannelse og fremskynde heling af gastriske ulcera hos dyr, herunder mennesker ("Carbenoxolone Sodium: A Symposium", J.M. Robson and F.M. Sullivan, Eds., Butterworths, London, 1968). Imidlertid er dets brug ledsaget af uønskede aldosteron-lignende bivirkninger, såsom udpræget antidiuretisk og natrium-tilbageholdende aktivitet og ofte kaliumtab, således at den vedvarende behandling med dette middel ofte fører til hypertension, muskelsvaghed og til sidst hjertesvigt på grund af congestion.

Carbenoxolon-natrium absorberes næsten fuldstændigt i maven og er ikke effektivt over for duodenale ulcera, undtagen når det indgives som en specielt sammensat kapsel, som muliggør dets transport til det ønskede sted.

En mere effektiv behandling af peptiske ulcera er derfor ønskelig. En behandling, som effektivt vil virke på ulcera i duodenum, såvel som på gastriske ulcera, uden behov for speciel sammensætning og med mindre aldosteron-lignende bivirkninger end carbenoxolon, er særlig ønskelig.

Det har nu ifølge opfindelsen vist sig, at tetrazolo[a]quinazol-5-on-forbindelser med den i krav 1's indledning angivne formel er værdifulde antiallergiske midler, d.v.s. midler, som inhiberer frigørelsen af mediatorer for anaphylaxis hos pattedyr, herunder mennesker, og på denne måde forhindrer udløsning af bronchokonstriktion via mediatorerne. De er ikke bronchodilatorer. De er i modsætning til "Intal" af praktisk værdi over for både IgG- og IgE-formidlet anaphylaxis ved oral, intranasal og intraperitoneal indgivning og ved inhalation. Desuden er de effektive antiulcusmidler, som ikke kræver nogen speciel sammensætning for behandling af peptiske ulcera.

De omhandlede forbindelser fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, som er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

Forbindelser med den angivne almene formel, som er af særlig interesse på grund af deres betydelige orale aktivitet ved PCA-prøvningen over for både IgG og IgE, er sådanne, hvori både  $R^1$  og  $R^2$  er alkoxy med 1-4 carbonatomer, og især de, hvor  $R^1$  og  $R^2$  er anbragt i 7- og 8-positionerne i molekylet.

Forbindelser svarende til den angivne formel, hvori  $R^1$  og/eller  $R^2$  er benzoyloxy, er mellemprodukter for fremstillingen af forbindelser, hvori  $R^1$  og/eller  $R^2$  er hydroxy eller alkanoyloxy med 1-4 carbonatomer.

Effektiviteten af de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser som antiulcusmidler bestemmes ved den nedenfor beskrevne stressetrotte-prøvning. Forbindelsernes antiallergiske egenskab bedømmes ved passiv cutan anaphylaxis (PCA)-prøvningen (Ovary, J. Immun. 81, 355, 1958). Ved PCA-prøvningen injiceres normale dyr intradermalt (i.d.) med antistoffer indeholdt i serum opnået fra aktivt sensitiverede dyr. Dyrene påvirkes derpå intravenøst med antigen blandet med et farvestof, såsom Evans' Blue. Den forøgede kapillære permeabilitet forårsaget af antigen-antistof-reaktionen får farven til at sive ud fra stedet for antistof-injektionen. Dyrene aflives derpå og reaktionens intensitet bestemmes ved måling af diameteren og intensiteten af blåfarvningen på indersiden af dyrenes skind.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen udføres hensigtsmæssigt ved omsætning af et metalazid, fortrinsvis et alkalimetazid med den passende 2-chlor-4(3H)-quinazolinon i omkring ækvimolære mængder. I almindelig praksis foretrækkes det imidlertid at anvende et overskud, almindeligvis 5-20% overskud af metalazidet for at opnå maksimal omdannelse af 2-chlor-4(3H)quinazolinonen til tetrazolo[a]quinazolonen.

Reaktionen udføres i et egnet opløsningsmiddel, såsom vandigt ethanol eller vandigt N,N-dimethylformamid, ved en temperatur på fra omkring 50 til omkring 100°C. Højere eller lavere temperaturer viser sig ikke at medføre nogen fordele.

De nødvendige 2-chlor-4(3H)-quinazolinoner fremstilles på deres side ved en reaktionsfølge, som begynder med den passende substituerede o-aminobenzosyre. Aminobenzosyre-reaktanten omdannes til et ureido-derivat ved behandling med et alkalimetalcyanat (f.eks. KOCN, NaOCN) efterfulgt af ringslutning af ureido-derivatet under vandigt sure eller basiske betingelser som beskrevet i US patentskrift nr. 3 511 836, udstedt den 12. maj 1970.

Alternativt kan o-aminobenzosyren omsættes med urinstof ifølge den procedure, som er beskrevet af Curd et al., J.Chem.Soc., 1947, side 777, til dannelse af den samme forbindelse. 2,4-(1H,3H)-quinazolindionen omsættes derpå som beskrevet i US patentskrift nr. 3 511 836 med et halogeneringsmiddel, såsom phosphoroxychlorid, eller en blanding af sådanne til dannelse af 2,4-dichlorquinazolin. 2,4-chlorforbindelsen omdannes derpå til 2-chlor-4(3H)-quinazolinen ved hydrolyse ifølge kendte procedurer med en vandig opløsning af alkalimetal- eller jordalkalimetalhydroxid, og fortrinsvis med natrium- eller kaliumhydroxid. Omdannelsen udføres hensigtsmæssigt ved omsætning af dichlorforbindelsen med natrium- eller kaliumhydroxid i tetrahydrofuran eller et andet reaktionsinert opløsningsmiddel.

De nødvendige o-aminobenzosyrereaktanter kan, hvis de ikke er kendte forbindelser, fremstilles ved metoder, som er velkendte for fagfolk.

Produkterne af fremgangsmåden ifølge opfindelsen og de farmaceutiske acceptable kationiske salte deraf er nyttige til kontrol (prophylaktisk og terapeutisk behandling) af peptiske ulcera og som prophylaktiske midler til inhibering eller forhindring af frigørelsen af mediatorer for anaphylaxis (allergi, umiddelbare overfølsomhedsreaktioner) og forekomsten af allergiske symptomer hos pattedyr, og kan indgives til sådan brug individuelt eller som blandinger med andre midler, f.eks. med theophyllin eller sympathomimetiske aminer. De kan indgives alene, men indgives almindeligvis med en farmaceutisk bærer udvalgt på basis af den valgte indgivningsvej og farmaceutisk standardpraksis.

Effektiviteten af de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede produkter som antiulcusmidler bestemmes ved stresset-rotteprøvningen som følger:

### Kulde-fastspændt stresset rotte

Ikke-fastede hunrotter (Charles River C-D stamme), som vejer 70-140 g, indgives midlet eller bæreren (kontroldyr) intraperitonealt (i saltopløsning indeholdende 1% carboxymethylcellulose og 0,1% "Tween 80") eller oralt (i vand) tre timer før de bedøves let med ether og fastgøres med klæbebånd liggende på ryggen til individuelle plader af plexiglas. Efter at være vågnet af bedøvelsen anbringes de fastspændte dyr horisontalt i et køleskab holdt ved 10-12°C og aflives tre timer senere ved halsbrud. Bughulen på hver rotte åbnes, pylorus tilklemmes, mavesækken oppumpes med saltvand gennem et oralt rør, oesophagus tilklemmes, og mavesækken udskæres. Mavesækkene anbringes i en 0,4% formaldehydopløsning i tilnærmedesvis 30 sekunder for at hærde de ydre lag og lette undersøgelsen. Hver mavesæk skæres derpå op langs den største bue, og den glandulære del (bagmaven) undersøges for beskadigelse. Antallet af gastriske erosioner, deres alvorlighed og mavesækkenes farve optegnes.

Middeltallet af gastriske erosioner i kontrolgruppen sammenlignes med middeltallet af gastriske erosioner i hver lægemiddelbehandlet gruppe for at bestemme om de er statistisk forskellige. (Dixon et al., "Introduction to Statistical Analysis", 3rd Ed., McGraw-Hill Book Company, New York, side 344-347, 1969).

Forbindelsernes virkning på mavesyreudskillelsen hos pylorusligerede rotter (såkalte Shay-rotter) bestemmes ved den følgende procedure.

### Shay-rotte

48 timer før kirurgisk indgreb indsættes hunrotter (Charles River C-D stamme; 100-140 g) hver for sig i bur og fratages normal føde. Hvert dyr gives to stykker hugget sukker og vand efter behov for at fremkalde tømning af mavesækken. Lægemiddel eller ørerer indgives intraperitonealt, og tre timer senere, under etherbedøvelse, barberes bugen og åbnes langs linea alba. Efter frilægelse og ligering af pylorus lukkes snittet, og dyret sættes tilbage i sit bur og får lov at komme til bevidsthed. 3 timer senere aflives dyret ved halsbrud, bugen åbnes igen, oesophagus tilklemmes distalt, og mavesækken udtages. Mavesækken skæres åben, og indholdet vaskes ud i et bægerglas med 1 ml af-ioniseret vand. Volumen af mavesaft optegnes efter centrifuge-

ring. Overdrevent snavsede (mere end 0,5 ml faste stoffer) eller blodige prøver smides væk. Surheden af 1 ml mavesaft bestemmes ved titrering med en standardiseret NaOH-opløsning (0,1N) under anvendelse af phenolphthalein som indikator, og den totale syreudskillelse ( $\mu\text{eqH}^+$ /100 g legemsvægt/3 timer) udregnes. En uparret prøvning anvendes til at sammenligne middeltallene af kontrolgruppen og prøvegrupperne (Dixon et al., *Technometrics*, X, 83-98, 1968). Carbenoxolon ved 40 mg/kg legemsvægt reducerede konstant mavesyreudskillelsen hos 3 timers Shay-rotten. Ved 80 mg/kg sænkede carbenoxolon væsentligt syreudskillelsen hos Shay-rotten.

De samme to grundlæggende ændringer er tilstede i tilfælde af anaphylaktisk shock: (1) en forøgelse af kapillarernes permeabilitet og (2) kontraktion af glat muskulatur. Den forøgede kapillære permeabilitet er resultatet af antigen-antistof-samvirket. Den og glat-muskelkontraktionen kan iagttages og måles let. Denne forøgelse i kapillær permeabilitet danner grundlaget for PCA-prøvningen.

PCA-prøvningen er et mål for den antiallergiske (især anti-asthmatiske) aktivitet af en forbindelse. Forbindelser, som inhiberer en positiv PCA-prøvning induceret af rottens immunokemiske modstykke til humant immunoglobulin E (IgE), eller reagin, antages at have antiallergisk aktivitet. (C. Mota, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 103, 264. 1963). (Reagin er hovedsageligt immunoglobulin E [IgE] og er det immunoglobulin, som hovedsageligt er ansvarlig for allergisk asthma, anaphylaxis, høfeber, føde-vare-overfølsomhed og visse udtryk for lægemiddeloverfølsomheder). Sådanne forbindelser vil, når de indgives et sensitiveret individ, menneske eller dyr, før det tidspunkt, hvor individet kommer i kontakt med antigener eller stoffer, for hvilke det er allergisk, forhindre den allergiske reaktion, som ellers ville finde sted. De frembyder derfor en metode til profylaktisk behandling af allergi eller anaphylaktiske reaktioner af en reagin-formidlet art.

Sagt på en anden måde, blokerer sådanne forbindelser frigørelsen af mediatorer, som er resultat af antigen-antistof-reaktionen, som belyst ved PCA-prøvningen under anvendelse af rotte-homocytotropt antistof - et kendt korrelat til humant reaginisk

antistof. Inhibering af reaginiske antigen-antistof-reaktioner hos rotter, prøvedyret ved PCA-prøvningen, betragtes som repræsentativ for inhibering af humant reaginiske antigen-antistof-reaktioner, som finder sted under allergiske episoder.

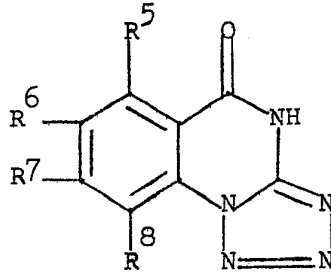
Når PCA-reaktions-prøvningsproceduren anvendes til at bedømme de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser, viser den en udmærket korrelation mellem aktiviteten af forbindelserne ved denne prøvning og deres anvendelighed til behandling af allergisk astma. Midlernes evne til at gribe ind i PCA-reaktioner måles hos Charles River Wistar hanrotter, 170-210 g. Reaginisk antiserum, rigt på IgE-antistoffer, fremstilles ifølge Petillo et al., Int. Arch. Allergy, 44, 309 (1973). Hyperimmunt antiserum, rigt på IgE-antistoffer for hønsæg-albumin, fremstilles ifølge Orange et al., Exptl. Med., 127, 767 (1968). 48 timer før antigen-udsættelsen injiceres det reaginiske antiserum intradermalt (i.d.) i det barberede skind på en normal rottes ryg; 5 timer før udsættelsen injiceres på samme måde de hyperimmune antisera. På et tredje sted injiceres 60  $\mu$ g histamin-dihydrochlorid og 0,5  $\mu$ g serotonin-creatinin-sulfat i.d. lige før antigen-udsættelsen som en kontrol for antihistaminiske, antiserotonin- og uspecificerede typer af blokering. Derpå indgives de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser eller saltvand i.v. umiddelbart efterfulgt af udsættelsen for 5 mg ægalbumen og 2,5 mg Evans' Blue farvestof i saltvand. I tilfælde af oral indgivning gives Evans' Blue farvestof og ægalbumen 5 minutter efter indgivningen af midlet. 30 minutter senere aflives dyrene med chloroform, og skindet på ryggen aftrækkes og vendes til observation. Hvert injektionssted tildeles et pointtal lig med produktet af stedets diameter i mm og en grad på 0,1, 0,5, 1, 2, 3 eller 4 proportional med farvningens intensitet. Pointtallene for et givet injektionssted opsummeres for hver gruppe på fem dyr og sammenlignes med de saltvandsbehandlede kontroldyr. Forskellen udtrykkes som procent blokering på grund af den anvendte forbindelse.

Forbindelser, som er repræsentative for dem der er fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, prøves for antiallergisk aktivitet ved den ovenfor beskrevne procedure, og de resulterende aktiviteter rapporteres som graden (%) af beskyttelse. "Intal",



dinatriumcromoglycat, et kommercielt anti allergisk middel, anvendes til sammenligning.

De afprøvede forbindelser har formelen:



Forbindelsernes intravenøse og orale aktivitet er anført i henholdsvis tabel I og II, hvor den første, usubstituerede forbindelse i begge tabeller og "Intal" i slutningen af tabel I er inkluderet til sammenligning.

TABEL I

R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	IgG i.v. (mg/kg)					IgE i.v. (mg/kg)				
				0,03	0,1	0,3	1	3	10	30	0,03	0,3	1
H	H	H	H	0	35	68	85	100	8	9	77	91	100
H	OCH <sub>3</sub>	H	H	0				96			20		46
H	H	OCH <sub>3</sub>	H	37	33	82	69		19	63	94	100	
H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	3	1	32	52		9	34	83	89	
H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	45		72			11		83		
H	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-		H	0	56	76		29	53		93		
H	OCH <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H			75					90		
H	OCH <sub>3</sub>	O-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	12	67	86	85	14	80	100	98		
H	OCH <sub>3</sub>	O-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	4	65	77		0	78		100		
H	OCH <sub>3</sub>	O-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	11	43	62		0	78		100		
H	H	O-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	0		63		0	18		100		
H	H	Cl	H		37	6	78		0	55	86		
H	Cl	H	H				11				0	35	

TABEL I (fortsat)

R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	IgG i.v. (mg/kg)			IgE i.v. (mg/kg)						
				0,03	0,1	0,3	0,03	0,3	1	10	30		
H	H	H	Cl			36					11		
H	CH <sub>3</sub>	H	H			32					77		
H	H	CH <sub>3</sub>	H			35					22		
H	H	H	CH <sub>3</sub>			41					10		
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>			38					28	T	
H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>			40					28	T	
H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>		18	43					77	T	
									29	56	78	89	99

"Intal"

\* T = toxisk

TABEL II

R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	IgG p.o. (mg/kg)					IgE p.o. (mg/kg)						
				0,3	1	3	10	30	100	0,3	1	3	10	30	100
H	H	H	H	19	33	42	66	73	89	10	10	23	48	62	73
H	OCH <sub>3</sub>	H	H					56						78	
H	H	OCH <sub>3</sub>	H	5	31	58	71			36	52	83	85		
H	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-		H			50	67					15	85		
H	OCH <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H				11						67		
H	OCH <sub>3</sub>	O-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	21	47	58	68	60		35	63	82	85	81	
H	OCH <sub>3</sub>	O-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	0	21	50	49			0	38	70	81		
H	OCH <sub>3</sub>	O-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H			44						90			
H	H	O-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	0	0	71				0	32				
H	CH <sub>3</sub>	H	H					76						64	

8,9-Dimethoxytetrazolo[1,5-c]quinazol-5(6H)-on,

en forbindelse beskrevet i US patentskrift nr. 3 838 126, viste, når den blev prøvet ved PCA-prøvningen, ad den intravenøse indgivningsvej 18, 83 og 70% beskyttelse overfor anaphylaxis på grund af immunoglobulin G (IgG) i dosisniveauer på henholdsvis 0,3, 3 og 30 mg/kg; og 21, 84 og 85% beskyttelse overfor anaphylaxis på grund af immunoglobulin E (IgE) ved dosisniveauer på henholdsvis 0,3, 3 og 30 mg/kg. Oral indgivning af denne forbindelse gav 35 og 57% beskyttelse overfor anaphylaxis på grund af IgG ved niveauer på henholdsvis 30 og 100 mg/kg; og 52 og 59% beskyttelse overfor anaphylaxis på grund af IgE ved niveauer på henholdsvis 30 og 100 mg/kg.

De følgende præparationer viser fremstillingen af udgangsmaterialer og fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved de efterfølgende udførelseseksempler.

PRÆPARATION 16-Methoxy-7-propoxy-2,4(1H,3H)-quinazolindion

3-Propoxy-4-methoxy-2-aminobenzoesyre (6,2 g; 27 mmol) blev suspenderet i vand (100 ml) indeholdende eddikesyre (3,5 ml), og der tilsattes dråbevis en kaliumisocyanatopløsning (6,2 g i 20 ml vand). Reaktionsblandingen blev omrørt ved 30-40°C i 2 timer. Derpå tilsattes langsomt natriumhydroxid-piller (55 g), idet temperaturen holdtes under 40°C. Efter at tilsætningen var fuldført, blev reaktionsblandingsens temperatur hævet til 90°C i 0,5 timer. Derefter blev blandingen afkølet og koncentreret, og der tilsattes dråbevis saltsyre, idet temperaturen holdtes under 40°C. Det resulterende faste stof blev frafiltreret og vasket med vand. Udbytte 5,0 g (73%; smp. 259-261°C).

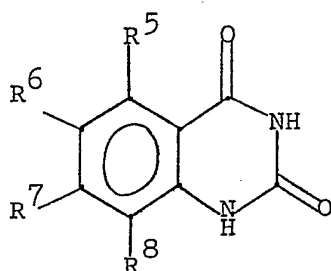
PRÆPARATION 28-Methyl-2,4-(1H,3H)-quinazolindion

3-Methylantranilsyre (15 g; 0,1 mol), urinstof (36 g; 0,6 mol) og phenol (86 g) blev blandet sammen og opvarmet til tilbagesvaling i 3 timer. Reaktionsblandingen fik derpå lov at afkøles til 100°C, og der tilsattes dråbevis ethanol (75 ml). Det resulterende

rende faste stof blev frafiltreret og vasket to gange med koldt ethanol, hvorved der blev opnået 13,2 g (75% udbytte); smp. 170°C.

### PRÆPARATION 3

De følgende forbindelser blev fremstillet ifølge procedurerne fra eksempel 1 og 2 ud fra passende reaktanter:



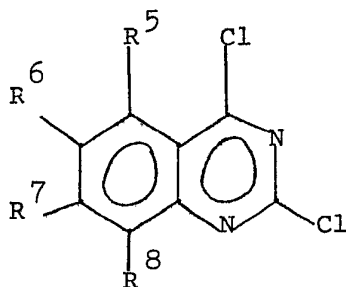
$R^5$	$R^6$	$R^7$	$R^8$	Metode	Udbytte %	Smp. °C
H	H	OCH <sub>3</sub>	H	1	82	317
H		-OCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> O-	H	2	66	348
H	OCH <sub>3</sub>	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	1	88	269°
H	H	H	OCH <sub>3</sub>	2	76	255
H	H	CH <sub>3</sub>	H	2	36	320
H	CH <sub>3</sub>	H	H	1	96	316 (d)
H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	1	90	287
H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2	38	290
H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2	85	328
H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	2	90	290
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	2	50	300
H	H	H	Cl	2	68	321
H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2	76	228 -230
H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2	63	261-263
H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	1	69	279 -281
H	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	1	46	240 -243

PRÆPARATION 46-Methoxy-7-propoxy-2,4-dichlorquinazolin

6-Methoxy-7-propoxy-2,4(1H,3H)-quinazolin-dion (4,95 g, 19,7 mM) blev suspenderet i phosphoroxychlorid (60 ml). Reaktionsblandingen blev opvarmet til tilbagesvaling i 5 timer og derpå afkølet og hældt langsomt ud på 800 ml is. Det resulterende orange-brune bundfald blev frafiltreret og vasket 2 gange med vand og tørret. Udbytte 4,8 g (86%); smp. 118-120°C.

PRÆPARATION 5

Ifølge proceduren fra eksempel 4 omdannes de passende quinazolin-dioner til de nedenfor anførte 2,4-dichlorquinazoliner:



R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Udbytte (%)	Smp. °C
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	72	125
H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	45	153
H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	33	142
H	H	H	Cl	40	125
H	H	CH <sub>3</sub>	H	90	107
H	H	H	CH <sub>3</sub>	80	137
H	CH <sub>3</sub>	H	H	64	144
H	OCH <sub>3</sub>	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	92	190
H	-OCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> O-	H	H	50	225
H	H	OCH <sub>3</sub>	H	65	118
H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	73	161
H	H	H	OCH <sub>3</sub>	90	156
H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	80	55

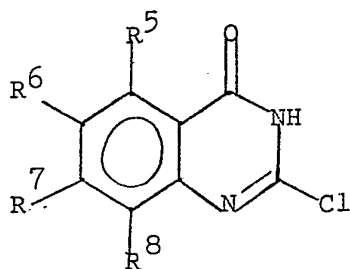
<u>R<sup>5</sup></u>	<u>R<sup>6</sup></u>	<u>R<sup>7</sup></u>	<u>R<sup>8</sup></u>	<u>Udbytte (%)</u>	<u>Smp. °C</u>
H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	82	118 -120
H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	34	160 -162
H	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	38	188 -191

PRÆPARATION 66-Methoxy-7-propoxy-2-chlor-4(3H)-quinazolinon

6-Methoxy-7-propoxy-2,4-dichlorquinazolin (4,5 g, 15,6 mmol) blev suspenderet i natriumhydroxidopløsning og tetrahydrofuran (30 ml), og reaktionsblandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 36 timer, indtil der dannedes en klar opløsning. Der sættes vand (20 ml) til blandingen, som derpå blev gjort sur med eddikesyre til pH 5. Det resulterende faste stof blev frafiltreret og vasket med vand, hvorved der blev opnået 3,8 g (90% udbytte) af den ovennævnte monochlorforbindelse; smp. 246-248°C.

PRÆPARATION 7

De passende 2,4-dichlorquinazoliner omdannes til de tilsvarende 2-chlor-4(3H)-quinazolinoner ved proceduren fra eksempel 6. Således fremstilledes de følgende forbindelser:





R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Udbytte (%)	Smp. °C
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	75	247
H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	85	235
H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	90	225
H	H	H	Cl	77	141
H	H	H	CH <sub>3</sub>	71	221
H	H	CH <sub>3</sub>	H	88	235
H	CH <sub>3</sub>	H	H	95	225
H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	47	233 -235
H	OCH <sub>3</sub>	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	88	247
H	-OCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> O-		H	88	282
H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	83	269
H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	95	180
H	H	OCH <sub>3</sub>	H	85	240
H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	89	221
H	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	88	254 -256
H	H	H	OCH <sub>3</sub>	87	195 -197

EKSEMPEL 17-Methoxy-8-propoxy-tetrazolo[a]quinazol-5-on

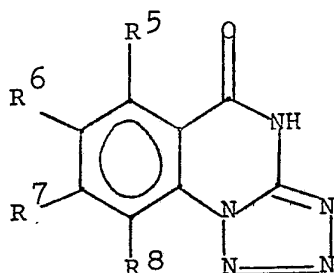
6-Methoxy-7-propoxy-2-chlor-4(3H)-quinazolinon (30 g; 11 mmol) blev suspenderet i en blanding af N,N-dimethylformamid (60 ml), vand (40 ml) og natriumazid (0,8 g; 12 mmol), og blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i 2 timer. Efter afkøling tilsattes vand (20 ml), og produktet som udkrystalliserede blev frafiltreret, vasket med vand og tørret. Omkrystallisation fra N,N-dimethylformamid/vand gav 1,0 g (33%) af tetrazolen, smp. 244-245°C.

Analyse:

beregnet for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: C 52,36; H 4,76; N 25,44  
fundet: C 52,66; H 4,96; N 25,60

EKSEMPEL 2

Ved hjælp af proceduren fra eksempel 1 fremstilles de nedenfor anførte tetrazolo[a]quinazol-5-oner ud fra de passende 2-chlor-4(3H)-quinazolinoner:



R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Udbytte (%)	Smp. °C
H	H	H	H	98	243
H	CH <sub>3</sub>	H	H	50	284 -285
H	H	CH <sub>3</sub>	H	45	283 -284
H	H	H	CH <sub>3</sub>	44	229 -230
CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	30	214 -215
H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	17	251 -252
H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	10	252 -253
H	H	H	Cl	40	264 -265
H	OCH <sub>3</sub>	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	33	264 -265 (d)
H		-OCH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> O-	H	80	291 -292 (d)
H	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	42	231 -232
H	H	OCH <sub>3</sub>	H	67	271 -272
H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	76	245 -246
H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	25	264 -265
H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	57	249 -250
H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	57	233 -234
H	OCH <sub>3</sub>	H	H	60	264 -265
H	Cl	H	H	75	268 -369 (d)
H	H	Cl	H	80	340
H	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	13	260 -261 (d)

EKSEMPEL 37-Hydroxy-8-methoxytetrazolo[a]quinazol-5-on

7-Benzylloxy-8-methoxytetrazolo[a]quinazol-5-on (0,05 g) opløses i trifluoreddikesyre (2 ml), og opløsningen opvarmes under tilbagesvaling i 1,5 timer. Reaktionsblandingen afkøles til stuetemperatur, og der tilsættes ether (4 ml). Det resulterende faste stof frafiltreres, vaskes med ether (2 x 4 ml) og lufttørres. Produktet omkrystalliseres fra N,N-dimethylformamid/vand (1:1). Udbytte: 0,025 g (48%); smp. 400°C.

Neutralisering af det ovenstående salt med natrium- eller kaliumhydroxid i vand giver baseformen.

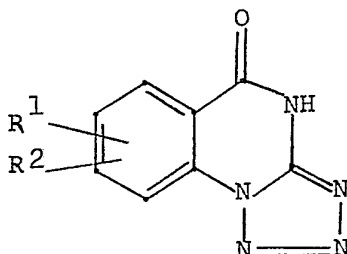
EKSEMPEL 47-Acetoxy-8-methoxytetrazolo[a]quinazol-5-on-tosylat

En blanding af 7-hydroxy-8-methoxytetrazolo[a]quinazol-5-on-trifluoracetat (0,01 g), eddikesyreanhydrid (3 ml) og p-toluen-sulfonsyre (0,005 g) opvarmes til 100°C i 4 timer. Reaktionsblandingen afkøles og inddampes til tørhed under formindsket tryk. Remanensen opløses i chloroform, affarves, filtreres, og filtratet inddampes til tørhed under formindsket tryk. Remanensen krystalliserer ved tilsætning af ether.

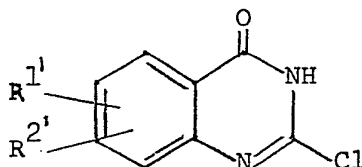
Neutralisering i vandig natriumhydroxidopløsning giver basen.

P a t e n t k r a v :

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af tetrazolo[a]quinazol-5-on-forbindelser med formlen



hvor  $R^1$  betyder alkyl med 1-4 carbonatomer, alkoxy med 1-4 carbonatomer, alkanoyloxy med 1-4 carbonatomer, hydroxy, trifluormethyl, sulfonamido eller halogen, og  $R^2$  betyder det samme som  $R^1$  eller hydrogen, eller  $R^1$  og  $R^2$  tilsammen betyder  $-O-CH_2-O-$  eller  $-O-CH_2-CH_2-O-$ , k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse med formlen



hvor  $R^{1'}$  og  $R^{2'}$  har samme betydning som  $R^1$  og  $R^2$  ovenfor, eller en af dem eller begge betyder benzyloxy, omsættes med et azid, fortrinsvis et alkalimetazid, hvorpå, hvis  $R^{1'}$  og/eller  $R^{2'}$  er benzyloxy, den dannede forbindelse debenzyleres til den tilsvarende hydroxyforbindelse, og, om ønsket, en dannet forbindelse, hvor  $R^1$  og/eller  $R^2$  er hydroxy, esterificeres med en alkansyre med 1-4 carbonatomer til den tilsvarende alkanoyloxyforbindelse.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at 6-methoxy-7-n-propoxy-2-chlor-4(3H)-quinazolinon omsættes med et alkalimetazid til dannelse af 7-methoxy-8-n-propoxy-tetrazolo[a]quinazol-5-on.

Fremdragne publikationer: