



(11) FREMLÆGGELSESSKRIFT 142496

(61) Tillæg til patent nr. 137647

(51) Int. Cl.³ C 07 D 239/82

DANMARK



(21) Ansøgning nr. 2299/72 (22) Indleveret den 9. maj 1972

(24) Løbedag 9. maj 1972

(44) Ansøgningen fremlagt og
fremlæggeskriftet offentliggjort den 10. nov. 1980

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(30) Prioritet begæret fra den

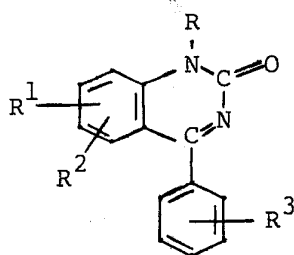
(71) SUMITOMO CHEMICAL COMPANY LIMITED, 15, Kitahama 5-chome, Higashi-ku, Osaka-shi, Osaka, JP.

(72) Opfinder: Michihiro Yamamoto, 4-1-401, Ryodo-Cho, Nishinomiya-Shi, Hyogo, JP: Kikuo Ishizumi, 2-14, 2-chome, Iguchido, Ikeda-Shi, Osaka, JP: Kazuo Mori, 2-15, 4-chome, Takatoku-Cho, Nada-Ku, Kobe-Shi, Hyogo, JP: Shigeo Inaba, 14, Aza Tsukimiyama, Takarazuka, Takarazuka-Shi, Hyogo, JP: Hisao Yamamoto, 10-4, Kawahigashi-Cho, Nishinomiya-Shi, Hyogo, JP.

(74) Fuldmægtig under sagens behandling:
Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

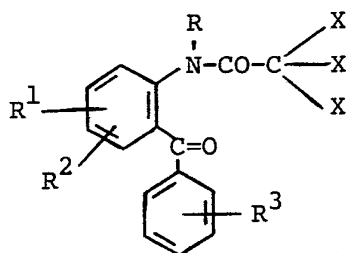
(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1-(2',2',2'-trifluorethyl)-4-phenyl-6-methoxy-2(1H)-quinazolinon.

Patent nr. 137.647 angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af 1-substituerede 4-phenyl-2(1H)-quinazolinonderivater med den almene formel



i hvilken R betyder polyhalogenalkyl med 2-3 carbonatomer og mindst 2 fluoratomer, og R¹, R² og R³ hver især betyder hydrogen, alkyl

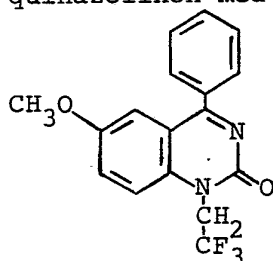
med 1-4 carbonatomer, alkoxy med 1-4 carbonatomer, nitro, tri-fluormethyl, alkylthio med 1-4 carbonatomer, alkylsulfonyl med 1-4 carbonatomer eller halogen, og fremgangsmåden ifølge hovedpatentet er ejendommelig ved, at et trihalogenacetamidobenzo-phenonderivat med formlen



hvor R, R¹, R² og R³ har den ovenfor anførte betydning, og X betyder halogen, omsættes med et ammoniumsalt i nærværelse af et opløsningsmiddel.

Fra beskrivelserne til DK patentansøgning nr. 5233/71 og 5919/71 er det kendt, at visse 1,4-disubstituerede 2(1H)-quinazolinoner, f.eks. 1-(2',2',2'-trifluorethyl)-4-phenyl-6-chlor-2(1H)-quinazolinon, har anti-inflammatorisk virkning.

Det har vist sig, at 1-(2',2',2'-trifluorethyl)-4-phenyl-6-methoxy-2(1H)-quinazolinon med formlen



(I)

har en overraskende bedre anti-inflammatorisk virkning i forhold til ovennævnte kendte forbindelse, hvilket illustreres nærmere i det følgende.

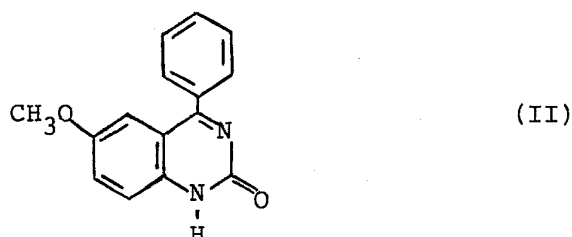
Forbindelsernes anti-inflammatoriske virkning bestemmes ved hjælp af inhiberingen af rottepotteødem fremkaldt med carrageenin ved fremgangsmåden ifølge C.A. Winter, E.A. Risley og G.W. Nuss, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544 (1962). 0,05 ml 1%'s carrageenin-suspension i steril saltopløsning injiceres i rotternes højre bagpote. Forsøgsforbindelsen suspenderet i 0,5%'s carboxymethylcellulose indgives oralt 1 time inden carrageenininjektionen. ED₅₀-værdien bestemmes på sædvanlig måde, og resultaterne er anført i nedenstående tabel, hvoraf det fremgår, at den omhandlede forbindelses anti-inflammatoriske virkning er næsten 4 gange større end den kendte forbindelses virkning.

Tabel

Forbindelse	ED ₅₀ (mg/kg)
1-(2',2',2'-Trifluorethyl)-4-phenyl-6-methoxy-2(1H)-quinazolinon	25
1-(2',2',2'-trifluorethyl)-4-phenyl-6-chlor-2(1H)-quinazolinon (kendt)	90

I overensstemmelse hermed angår opfindelsen en analogi-fremgangsmåde til fremstilling af den i patent nr. 137.647 omhandlede 1-(2',2',2'-trifluorethyl)-4-phenyl-6-methoxy-2(1H)-quinazolinon, og fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at

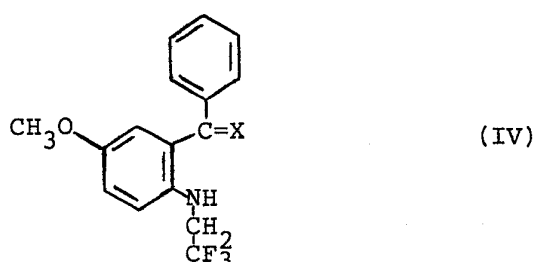
a) 4-phenyl-6-methoxy-2(1H)-quinazolinon med formlen



omsættes med en reaktiv ester af 2,2,2-trifluorethylalkohol med formlen



b) 2-(2,2,2-trifluorethylamino)-5-methoxy-benzophenon eller -benzophenonimin med formlen



hvor X betyder oxygen eller imino, omsættes med en forbindelse indeholdende gruppen NCO.

Ved fremgangsmåde a) omsættes forbindelsen med formlen (II), R² med en reaktiv ester af forbindelsen med formlen (III). Omsætningen kan udføres i nærværelse af et basisk kondensationsmiddel, eller alternativt ved behandling af forbindelsen med formlen (II) med et basisk kondensationsmiddel i et opløsningsmiddel til dannelsen af et basisk metalsalt og derefter omsætning af metalsaltet med den reaktive ester af forbindelsen med formlen (III).

Som den reaktive ester af forbindelsen med formlen (III) kan der fortrinsvis anvendes en hydrogenhalogenidsyreester, såsom chloridet, bromidet eller iodidet, eller en sulfonsyreester, såsom methansulfonsyreester, trichlormethansulfonsyreester eller p-toluensulfonsyreester.

Egnede basiske kondensationsmidler omfatter f.eks. natriumhydrid, kaliumhydrid, natriumamid, kaliumamid, butyllithium, phenyllithium, natriummethanolat, kaliummethanolat, natrium-methanolat og kaliummethanolat.

Egnede opløsningsmidler omfatter f.eks. carbonhydrider, såsom toluen, xylene, monochlorbenzen, amider, såsom dimethylacetamid, diethylacetamid, dimethylformamid, etherer, såsom diethylether, methylethylether, tetrahydrofuran, dioxan og dimethylsulfoxid. Valget af opløsningsmidlet kan afhænge af den anvendte reaktive ester og det anvendte kondensationsmiddel.

Omsætningen udføres almindeligvis ved en temperatur i området fra stuetemperatur og til det anvendte opløsningsmiddels kogepunkt.

Omsætningen er almindeligvis ledsaget af dannelse af 2-(2',2',2'-trifluorethoxy)-4-phenyl-6-methoxy-quinazolin. Fra skillelsen af den ønskede forbindelse med formlen I fra quinazolinforbindelsen kan udføres ved anvendelse af konventionelle metoder, f.eks. ved chromatografi eller fraktioneret krystallisation.

Ved fremgangsmåde b) omsættes en forbindelse med den almene formel (IV) hvori X betegner et oxygenatom eller en iminogruppe, med en forbindelse indeholdende gruppen NCO, såsom en carbaminsyreester eller et carbaminsyrehalogenid, cyansyre eller et salt deraf.

Omsætningen kan udføres ved omsætning af en forbindelse med formlen (IV) med carbaminsyreester eller carbaminsyrehalogenid i nærværelse af en Lewis-syre, såsom zinkhalogenid, eller med cyansyre eller et salt heraf i nærværelse af et opløsningsmiddel såsom eddikesyre.

Eksempler på carbaminsyreestere omfatter methylcarbaminat, ethylcarbaminat, isopropylcarbaminat og benzylcarbaminat. Eksempler på carbaminsyrehalogenider omfatter carbamylchlorid.

Eksempler på salte af cyansyre omfatter natriumcyanat og kaliumcyanat.

Reaktionstemperaturen kan variere afhængigt af den anvendte forbindelse, der indeholder gruppen NCO.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved hjælp af de efterfølgende eksempler.

Eksempel 1

Til en suspension af 3,78 g 4-phenyl-6-methoxy-2(1H)-quinazolinon i 100 ml dimethylformamid sættes 0,77 g 52,9% s natriumhydrid, og den opnåede blanding omrørtes ved 55°C i 1 time. Derefter tilsættes der 4,9 g 2,2,2-trifluorethylbromid og 7,5 g kaliumiodid, og blandingen omrørtes ved 120°C i 7 timer. Efter afkøling hældtes reaktionsblandingen ud i 400 ml vand, og den opnåede blanding ekstraheredes med chloroform. Ekstrakten vaskedes med vand, tørredes over vandfrit natriumsulfat og koncentreredes derefter under formindsket tryk.

Remanensen absorberedes på en silicagelsøjle, der elueredes med chloroform til opnåelse af 2,0 g 1-(2',2',2'-trifluorethyl)-4-phenyl-6-methoxy-2(1H)-quinazolinon, som omkrystalliseredes af ethanol-isopropylether til opnåelse af gule nåle med smp. 157,0 til 158,0°C, og 1,44 g 2-(2',2',2'-trifluorethoxy)-4-phenyl-6-methoxyquinazolin, som omkrystalliseredes af ethanol til opnåelse af farveløse fine krystaller med smp. 109,5 til 110,5°C.

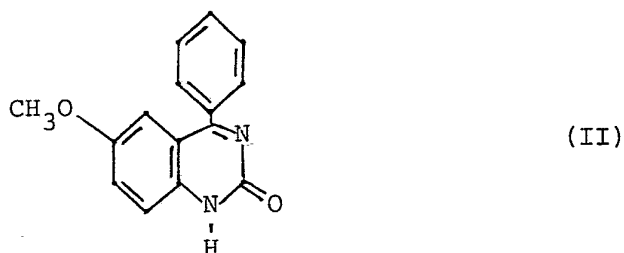
Eksempel 2

En blanding af 3,1 g 2-(2',2',2'-trifluorethylamino)-5-methoxybenzophenon, 5 g ethylcarbammat og 0,1 g zinkchlorid opvarmes til 190°C (oliebadstemperatur) i 5 timer. Efter afkøling opløses reaktionsblandingen i chloroform, og det uopløselige materiale frafiltreres. Chloroformopløsningen vaskes med fortyndet saltsyre og derpå med vand, hvorpå den tørres over vandfri natriumsulfat. Opløsningsmidlet fjernes under formindsket tryk. Remanensen vaskes med isopropylether og tørres, hvorved fås 1-(2',2',2'-trifluorethyl)-4-phenyl-6-methoxy-2(1H)-quinazolinon. Ved omkrystallisation fra isopropylalkohol fås gule nåle med smp. 157,0-158,0°C.

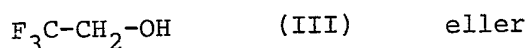
P a t e n t k r a v.

Analogifremgangsmåde til fremstilling af den i patent nr. 137.647 omhandlede 1-(2',2',2'-trifluorethyl)-4-phenyl-6-methoxy-2(1H)-quinazolinon, k e n d e t e g n e t v e d , a t

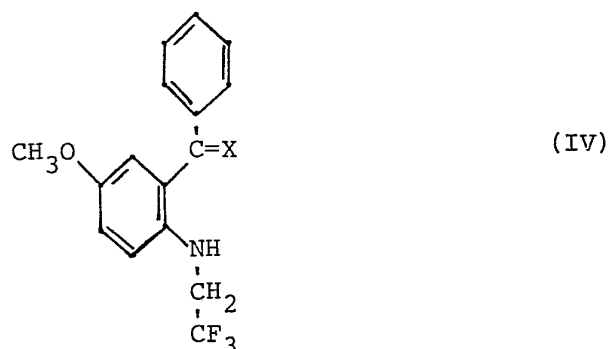
a) 4-phenyl-6-methoxy-2(1H)-quinazolinon med formlen



omsættes med en reaktiv ester af 2,2,2-trifluorethylalkohol med formlen



b) 2-(2,2,2-trifluorethylamino)-5-methoxy-benzophenon eller -benzophenonimin med formlen



hvor X betyder oxygen eller imino, omsættes med en forbindelse indeholdende gruppen NCO.

Fremdragne publikationer:

Danske patentansøgninger nr. 1879/71 (patent nr. 130115),
 2835/71 (patent nr. 137647),
 4458/71,
 5233/71 (patent nr. 130294),
 5919/71 (patent nr. 137638),
 4011/72

Tysk offentliggørelsesskrift nr. 2037693.