



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 23.07.73 (P. 164242)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.08.74

Opis patentowy opublikowano: 30.07.1977

MKP
C07d 51/48

Int. Cl.²
C07D 239/80

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Sumitomo Chemical Company Ltd., Osaka (Japonia)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych chinazoliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych chinazoliny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, atomy chlorowców, niższe rodniki alkilowe lub alkoksylowe, grupy nitrowe, trójfluorometylowe lub cyjanowe albo niższe grupy alkoksycarbonylowe, alkilotio lub alkilosulfonylowe, albo R_1 razem z R_2 oznaczają grupę 6,7-metylenodwuoksylową, R_3 oznacza rodnik fenyłowy lub chlorowcofenyłowy, niższy rodnik alkilofenyłowy lub alkoksyfenyłowy, rodnik nitrofenyłowy, cykloalkilowy, pirydyłowy, tienyłowy lub furyłowy, A oznacza niższy rodnik alkilenowy, Q oznacza atom tlenu lub siarki, a R oznacza niższy rodnik alkilowy, alkenyłowy, aralkilowy, chlorowcoalkilowy, alkoksyalikilowy, hydroksyalikilowy lub merkaptalkilowy, rodnik cykloalkilowy, niższy rodnik cykloalkilalkilowy lub grupę o ogólnym wzorze $-N/R_4/R_5$, w którym R_4 i R_5 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru lub niższe rodniki alkilowe, przy czym R_4 i R_5 razem z atomem azotu, z którym są połączone, mogą oznaczać nasycony pierścień heterocykliczny o 5 lub 6 członach, ewentualnie zawierający dodatkowo atom azotu lub tlenu.

W związkach o wzorze 1 określenie chlorowiec, oznacza dowolny chlorowiec, to jest fluor, chlor, brom lub jod, określenie rodnik alkilowy oznacza rodnik węglowodoru alifatycznego o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, określenie niższy rodnik alkilowy oznacza rodnik o 1-4 atomach węgla, taki jak np. rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butyłowy, izobutyłowy lub III-rzęd. butylowy, określenie niższy rodnik alkoksylowy

2

oznacza rodnik o 1-4 atomach węgla, taki jak np. rodnik metoksylowy, etoksylowy, n-propoksylowy, izopropoksylowy, n-butoksylowy, izobutoksylowy lub III-rzęd. butoksylowy, określenie rodnik cykloalkilowy oznacza rodnik cykloalkilowy o 3-6 atomach węgla, taki jak np. rodnik cyklopropylowy, cyklobutyłowy, cyklopentylowy lub cykloheksylowy, określenie niższy rodnik alkenyłowy oznacza rodnik alkenyłowy o 2-5 atomach węgla, taki jak np. rodnik winylowy, allyłowy, propenylowy, izopropenylowy, metallilowy, 1-metylopropenylowy lub 2-metylopropenylowy, określenie rodnik aralkilowy oznacza np. rodnik benzylowy, fenyloetyłowy, α -metylobenzylowy itp., określenie niższy rodnik chlorowcoalkilowy oznacza rodnik alkilowy o 1-4 atomach węgla podstawiony 1-5 atomami chlorowca, taki jak np. rodnik chlorometyłowy, bromometyłowy, fluorometyłowy, dwuchlorometyłowy, dwufluorometyłowy, trójchlorometyłowy, trójfluorometyłowy, 1-chloroetyłowy, 2-chloroetyłowy lub pięciofluoroetyłowy, określenie niższy rodnik alkoksyalikilowy oznacza rodnik, w którym oba rodniki alkilowe zawierają po 1-4 atomów węgla, taki jak np. rodnik metoksymetyłowy, etoksymetyłowy, 2-etoksymetyłowy itp., określenie niższy rodnik hydroksyalikilowy oznacza rodnik hydroksyalikilowy o 1-4 atomach węgla, taki jak np. rodnik hydroksymetyłowy, 2-hydroksyetyłowy, 2-hydroksypropylowy itp., określenie niższy rodnik merkaptalkilowy oznacza rodnik merkaptalkilowy o 1-4 atomach węgla, taki jak np. merkaptometyłowy, 1-merkaptetoetyłowy, 2-merkaptetoetyłowy itp., określenie niższa grupa alkoksycarbonylowa oznacza grupę zawierającą rodnik alkoksylowy o 1-4 atomach węgla,

jak opisano wyżej, określenie niższa grupa alkilotio oznacza grupę, która zawiera rodnik alkilowy o 1 – 4 atomach węgla, np. grupy takie jak grupa metylotio, etylotio, propylotio lub butylotio, określenie niższa grupa alkilosulfonylowa oznacza grupę w której rodnik alkilowy zawiera 1 – 4 atomów węgla, np. grupę metylosulfonylową, etylosulfonylową, propylosulfonylową itp., określenie niższy rodnik alkilofenyłowy oznacza rodnik 0-, m- lub p-alkilofenyłowy o 1 – 4 atomach węgla w rodniku alkilowym, jak opisano wyżej, określenie niższy rodnik alkoksifyenyłowy oznacza rodnik o-, m- lub p-alkoksifyenyłowy o 1 – 4 atomach węgla w rodniku alkoksylowym, jak opisano wyżej, a określenie niższy rodnik cykloalkiloalkilowy, w którym rodnik cykloalkilowy zawiera 3 – 6 atomów węgla, a rodnik alkilowy o 1 – 4 atomów węgla jak opisano wyżej. Niższy rodnik alkilenowy A oznacza prosty lub rozgałęziony rodnik alkilenowy o 1 – 5 atomach węgla, taki jak np. rodnik metylenowy, etylenowy, trójmetylenowy, 1-metyloetylenowy, 2-metyloetylenowy, 2-metylotrójmetylenowy lub 2-etylotrójmetylenowy.

Nowe pochodne chinazoliny wytwarzane sposobem według wynalazku mają cenne właściwości farmakologiczne.

Sposobem według wynalazku, związki o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się przez reakcję związku o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, ze zdolnym do reakcji estrem alkoholu o ogólnym wzorze 3, w którym R , Q i A mają wyżej podane znaczenie. Reakcję tę prowadzi się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego i w obecności zasadowego środka kondensującego. Można też najpierw wytwarzać sól związku o wzorze 2 z zasadowym środkiem kondensującym i sól tę poddawać reakcji z estrem alkoholu o wzorze 3. Obie te fazy procesu prowadzi się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego.

Jako zdolny do reakcji ester alkoholu o ogólnym wzorze 3, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, stosuje się korzystnie halogenek, taki jak chlorek, bromek lub jodek, albo ester kwasu sulfonowego, np. kwasu metanosulfonowego, tróchlorometanosulfonowego lub p-toluenosulfonowego. Jako środek kondensujący korzystnie stosuje się np. wodorek sodowy lub potasowy, amidek sodowy lub potasowy, butylek litu, fenylek litu, metanolan lub etanolan sodowy albo etanolan potasowy. Jako obojętny rozpuszczalnik stosuje się np. benzen, toluen, ksylen, chlorobenzen, dwumetylo- lub dwuetyloacetamid, dwumetyloformamid, eter, czterowodorufuran, dioksan, sulfotlenek dwumetylu albo mieszaniny tych rozpuszczalników.

Reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze pokojowej do temperatury wrzenia użytego rozpuszczalnika, w zależności od rodzaju użytego estru i rozpuszczalnika. Ponieważ związek o wzorze 2 tworzy tautometrię, a mianowicie występuje w postaci ketonowej lub enolowej, przeto w wyniku reakcji może powstawać również pochodna chinazoliny o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R , Q i A mają wyżej podane znaczenie. Z mieszaniny poreakcyjnej związków o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, wyosabia się znanymi sposobami, takimi jak frakcjonowana krystalizacja lub sposoby chromatograficzne.

Nowe pochodne chinazoliny wytwarzane sposobem według wynalazku mają cenne właściwości farmakologiczne, a mianowicie wzmagają wydzielanie kwasu moczowego z moczem, działają przeciwzapalnie i/lub znieczulają-

co, a ponieważ toksyczność ich jest nieznaczna, przeto mogą być stosowane jako środki lecznicze. Na przykład, 1-/2-acetoksyetylo-/4-fenylo-6-nitro-/1H/-chinazolinon-2 wyraźnie hamuje obrzęk wywołany za pomocą mchu islandzkiego u szczurów, przy czym nie obserwuje się objawów toksyczności i przy stosowaniu doustnym tego związku w ilości 1500 mg na 1 kg masy ciała szczura nie stwierdza się krwi w kale. Związek ten ma również zdolność wzmagania wydzielania kwasu moczowego z moczem silniejszą od właściwości znanych środków, np. kwasu p-/dwupropylosulfamoi/-benzoesowego, znanego pod nazwą probenecid. W celu otrzymania preparatów nadających się do stosowania jako środki lecznicze, jeden lub kilka związków wytwarzanych sposobem według wynalazku miesza się ze znanym rozcieńczalnikiem lub nośnikiem stosowanym w farmakologii.

Przykład I. Do zawiesiny 5,34 g 4-fenylo-6-nitro-/1H/-chinazolinonu-2 w 50 ml dwumetyloformamidu dodaje się 1,02 g 52 % wodorku sodowego i miesza w temperaturze 55°C w ciągu 30 minut, po czym do mieszaniny dodaje się 5,0 g octanu 2-chloroetylu i miesza się w temperaturze 100°C w ciągu kilku godzin.

Otrzymaną mieszaninę chłodzi się, wlewa do 250 ml wody i ekstrahuje chloroformem. Wyciąg przemycia się kolejno rozcieńczonym kwasem solnym i wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość adsorbuje się na kolumnie z żelu krzemionkowego i eluuje chloroformem, oddzielając 2,6 g 1-/2-acetoksyetylo-/4-fenylo-6-nitro-/1H/-chinazolinonu-2 i 2,1 g 2-/2-acetoksyetoksy-/4-fenylo-6-nitrochinazolinu. Produkty te przekrystalizowuje się oddzielnie z mieszaniny etanolu z chloroformem, przy czym pierwszy z nich ma postać graniastosłupów o barwie jasnobrązowej i topnieje w temperaturze 158,5 – 159,5°C, a drugi ma postać igieł o barwie żółtej i topnieje w temperaturze 140,5 – 141,5°C.

Przykład II. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, lecz stosując zamiast 4-fenylo-6-nitro-/1H/-chinazolinonu-2 4-fenylo-6-chloro-/1H/-chinazolin-2, otrzymuje się 1-/2-acetoksyetylo-/4-fenylo-6-chloro-/1H/-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 139,5 – 140°C i 2-/2-acetoksyetoksy-/4-fenylo-6-chlorochinazolinę o temperaturze topnienia 115,5 – 116,5°C.

Przykład III. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, lecz stosując zamiast 4-fenylo-6-nitro-/1H/-chinazolinonu-2 4-fenylo-6-metylo-/1H/-chinazolinon-2, otrzymuje się 1-/2-acetoksyetylo-/4-fenylo-6-metylo-/1H/-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 122 – 123°C i 2-/2-acetoksyetoksy-/4-fenylo-6-metylochiazolinę o temperaturze topnienia 96,5 – 97,5°C.

Przykład IV. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, lecz stosując zamiast 4-fenylo-6-nitro-/1H/-chinazolinonu-2 4-fenylo-6-metoksy-/1H/-chinazolinon-2, otrzymuje się 1-/2-acetoksyetylo-/4-fenylo-6-metoksy-/1H/-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 193 – 194°C i 2-/2-acetoksyetoksy-/4-fenylo-6-metoksychinazolinę o temperaturze topnienia 98 – 99°C.

Przykład V. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, lecz stosując zamiast 4-fenylo-6-nitro-/1H/-chinazolinonu-2 4-fenylo-6-bromo-/1H/-chinazolinon-2, otrzymuje się 1-/2-acetoksyetylo-/4-fenylo-6-bromo-/1H/-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 155 – 156°C i 2-/2-acetoksyetoksy-/4-fenylo-6-bromochiazolinę o temperaturze topnienia 119 – 119,5°C.

Przykład VI. Postępując w sposób analogiczny do

opisanego w przykładzie I, lecz stosując zamiast 4-fenyl-6-nitro-1H/-chinazolinonu-2 4-/2-pirydylo/-6-bromo/1H/-chinazolinon-2, otrzymuje się 1-/2-acetoksyetylo/-4-/2-pirydylo/-6-bromo-/1H/-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 140 – 141°C i 2-/2-acetoksyetoksy/-4-/2-pirydylo/-6-bromochinazolinę o temperaturze topnienia 120 – 121°C.

Przykład VII. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, lecz stosując zamiast octanu 2-chloroetylu ester chlorometylowy kwasu piwalinowego, otrzymuje się 1-piwaloiloksymetylo-4-fenyl-6-nitro-/1H/-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 181 – 182°C i 2-piwaloiloksymetoksy-4-fenyl-6-nitrochinazolinę o temperaturze topnienia 137 – 138°C.

Przykład VIII. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, lecz stosując zamiast 4-fenyl-6-nitro-1H/-chinazolinonu-2 4-fenyl-6-metylosulfonylo-/1H/-chinazolinon-2, otrzymuje się 1-/2-acetoksyetylo/-4-fenyl-6-metylosulfonylo-/1H/-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 172 – 173°C i 2-acetoksyetoksy-4-fenyl-6-metylosulfonylochinazolinę o temperaturze topnienia 158 – 159°C.

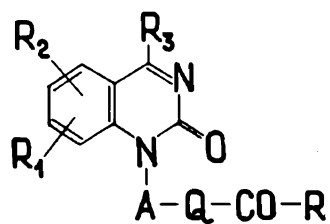
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych chinazolin o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, atomy chlorowców, niższe rodniki alkilowe lub alkoksylowe, grupy nitrowe, trójfluorometylowe lub cyjanowe albo niższe grupy alkoksylkarbonylowe, alkilotio lub alkilosulfonylowe, albo R_1 razem z R_2 oznaczają grupę 6,7-metylenodwuoksyłową, R_3 oznacza rodnik fenylowy lub chlorowcofenylowy, niższy rodnik alkilofenylowy lub alkoksifyfenylowy, rodnik nitrofenylowy, cykloalkilowy, pirydylowy, tienylowy lub furylowy, A oznacza niższy rodnik alkilenowy, Q oznacza atom tlenu lub siarki, a R oznacza niższy rodnik alkilowy, alkenylowy, aralkilowy, chlorowcoalkilowy, alkoksyalalkilowy, hydroksyalalkilowy lub merkaptualalkilowy, rodnik cykloalkilowy, niższy rodnik cykloalkilalkilowy lub grupę o ogólnym wzorze $-N/R_4/R_5$, w którym R_4 i R_5 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru lub niższe rodniki alkilowe, przy czym R_4 i R_5 razem z atomem azotu, z którym są połączone, mogą oznaczać nasycony pierścień heterocykliczny o 5 lub 6 członach, ewentualnie zawierający dodatkowo atom azotu lub tlenu, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze zdolnym do reakcji estrem alkoholu o ogólnym wzorze 3, w którym R, Q i A mają wyżej podane znaczenie.

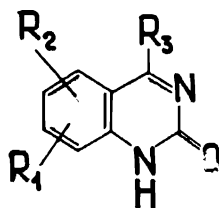
rocykliczny o 5 lub 6 członach, ewentualnie zawierający dodatkowo atom azotu lub tlenu, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze zdolnym do reakcji estrem alkoholu o ogólnym wzorze 3, w którym R, Q i A mają wyżej podane znaczenie.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję związku o ogólnym wzorze 2, w którym wszystkie symbole mają znaczenie podane w zastrz. 1, ze zdolnym do reakcji estrem alkoholu o ogólnym wzorze 3, w którym wszystkie symbole mają znaczenie podane w zastrz. 1, prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku, w obecności zasadowego środka kondensującego, w temperaturze od pokojowej do temperatury wrzenia użytego rozpuszczalnika.

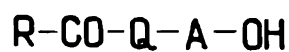
3. Sposób wytwarzania nowych pochodnych chinazolin o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, atomy chlorowców, niższe rodniki alkilowe lub alkoksylowe, grupy nitrowe, trójfluorometylowe lub cyjanowe albo niższe grupy alkoksylkarbonylowe, alkilotio lub alkilosulfonylowe, albo R_1 razem z R_2 oznaczają grupę 6,7-metylenodwuoksyłową, R_3 oznacza rodnik fenylowy lub chlorowcofenylowy, niższy rodnik alkilofenylowy lub alkoksifyfenylowy, rodnik nitrofenylowy, cykloalkilowy, pirydylowy, tienylowy lub furylowy, A oznacza niższy rodnik alkilenowy, Q oznacza atom tlenu lub siarki, a R oznacza niższy rodnik alkilowy, alkenylowy, aralkilowy, chlorowcoalkilowy, alkoksyalalkilowy, hydroksyalalkilowy lub merkaptualalkilowy, rodnik cykloalkilowy, niższy rodnik cykloalkilalkilowy lub grupę o ogólnym wzorze $-N/R_4/R_5$, w którym R_4 i R_5 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru lub niższe rodniki alkilowe, przy czym R_4 i R_5 razem z atomem azotu, z którym są połączone, mogą oznaczać nasycony pierścień heterocykliczny o 5 lub 6 członach, ewentualnie zawierający dodatkowo atom azotu lub tlenu, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika reakcji z zasadowym środkiem kondensującym i otrzymaną sól związku o wzorze 2, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, poddaje się następnie reakcji ze zdolnym do reakcji estrem alkoholu o ogólnym wzorze 3, w którym R, Q i A mają wyżej podane znaczenie, przy czym reakcję tę prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku, w temperaturze od pokojowej do temperatury wrzenia użytego rozpuszczalnika.



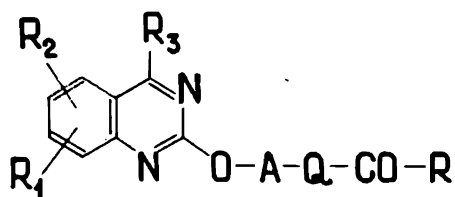
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4