



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 23.07.73 (P. 175091)

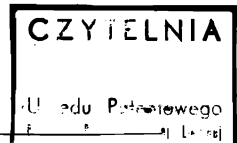
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.09.75

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07d 51/48

Int. Cl.²
C07D 239/80



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Sumitomo Chemical Company Limited, 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 alkoksyłowe, grupy nitrowe, trójfluorometyłowe lub cyjanowe albo niższe grupy alkoksykarbonyłowe, alkilotio lub alkilosulfonyłowe, 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, alkoksyalkilowy, hydroksyalkilowy lub merkaptoalkilowy, rodnik cykloalkilowy, niższy rodnik cykloalkiloalkilowy 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 tworzyć 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

2

rodnik alkilowy oznacza rodnik o 1—4 atomach węgla, taki jak np. rodnik metyłowy, etyłowy, n-propyłowy, izopropyłowy, n-butyłowy, izobutyłowy lub III-rzęd. butyłowy, określenie niższy rodnik alkoksyłowy oznacza rodnik o 1—4 atomach węgla, taki jak np. rodnik metoksyłowy, etoksyłowy, n-propoksyłowy, izopropoksyłowy, n-butoksyłowy, izobutoksyłowy lub III-rzęd. butoksyłowy, określenie rodnik cykloalkilowy oznacza rodnik cykloalkilowy o 3—6 atomach węgla, taki jak np. rodnik cyklopropyłowy, cyklobutyłowy, cyklopentyłowy lub cykloheksyłowy, określenie niższy rodnik alkenyłowy oznacza rodnik alkenyłowy o 2—5 atomach węgla, taki jak np. rodnik winyłowy, allyłowy, propenyłowy, izopropenyłowy, metallyłowy, 1-metylopropenyłowy lub 2-metylopropenyłowy, określenie rodnik aralkilowy oznacza np. rodnik benzyłowy, fenyloetyłowy, α -metylobenzyłowy 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 pięćfluoroetyłowy, określenie niższy rodnik alkoksyalkilowy 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 hydro-

ksyalkilowy oznacza rodnik hydroksyalkilowy o 1—4 atomach węgla, taki jak np. rodnik hydroksymetylowy, 2-hydroksyetylowy, 2-hydroksypropylowy itp. określenie niższy rodnik merkaptioalkilowy oznacza rodnik merkaptioalkilowy o 1—4 atomach węgla, taki jak np. merkaptometylowy, 1-merkaptioetylowy, 2-merkaptioetylowy 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 alkilofenylowy oznacza rodnik o-, m- lub p-alkilofenylowy o 1—4 atomach węgla w rodniku alkilowym, jak opisano wyżej, określenie niższy rodnik alkoksifyenylowy oznacza rodnik o-, m- lub p-alkoksifyenylowy o 1—4 atomach węgla w rodniku alkoksylowym, jak opisano wyżej, a określenie niższy rodnik cykloalkiloalkilowy oznacza rodnik, w którym rodnik cykloalkilowy zawiera 3—6 atomów węgla, a rodnik alkilowy 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 chinazolininy 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 , R_3 , A i Q mają wyżej podane znaczenie, z kwasem karboksylowym o ogólnym wzorze $RCOOH$, w którym R ma wyżej podane znaczenie, albo ze zdolną do reakcji pochodną tego kwasu, korzystnie z halogenkiem, bezwodnikiem lub estrem. Jako halogenki stosuje się np. chlorki, bromki lub jodki, a jako bezwodniki można również stosować bezwodniki mieszane, np. wytworzone przez reakcję kwasu karboksylowego z chlorowęglaanem alkilu, takim jak chlorowęglaan metylu lub etylu, albo bezwodnik kwasu trójfluorooctowego. Jako estry kwasów o wzorze $RCOOH$ stosuje się np. ester izopropenylowy.

Reakcję prowadzi się korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku i ewentualnie w obecności zasadowego środka kondensującego lub przyspieszacza. Jako rozpuszczalnik stosuje się benzen, toluen, chlorobenzen, chlorek metylenu, chloroform, eter, czterowodorofuran, dwumetyloformamid, pirydynę, wodę itp., w zależności od rodzaju użytego związku o wzorze $RCOOH$.

Jako środek kondensujący stosuje się np. wodorotlenek sodowy lub potasowy, węglan sodowy lub potasowy, metanolan lub etanolan sodowy, trójetyloaminę, dwumetyloanilinę lub pirydynę, zaś

jako przyspieszacz reakcji stosuje się kwas siarkowy, kwas solny lub kwas p-toluenosulfonowy, kompleks eterowy trójfluorku boru, magnez, chlorek cynku, octan sodowy lub potasowy. Otrzymany produkt wyosabia się i oczyszcza znanymi sposobami.

Jak wyżej wspomniano, związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają właściwości farmakologiczne, a mianowicie wzmagają wydalanie kwasu moczowego z moczem, działają przeciwzapalnie i/lub znieczulająco, a ponieważ ich toksyczność jest nieznaczna, przeto mogą być stosowane jako środki lecznicze. Na przykład, 1-/2-acetoksyetylo/-4-fenilo-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 wydalania kwasu moczowego z moczem silniejszą od właściwości znanych środków, np. kwasu p-dwupropylosulfamoilo/-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 roztworu 3,11 g 1-/2-hydroksyetylo/-4-fenilo-6-nitro-/1H/-chinazolinonu-2 w 100 ml chloroformu wkrapla się 1,6 g chlorku acetylu i 2 g trójetyloaminy, po czym mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, następnie chłodzi, płucze wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przekształca się z mieszaniny etanolu z chloroformem, otrzymując 1-/2-acetoksyetylo/-4-fenilo-6-nitro-/1H/-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 158,5—159,5°C.

Przykład II. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, lecz stosując zamiast chlorku acetylu chlorek kwasu cyklopropanokarboksylowego, otrzymuje się 1-/2-cyklopropanokarbonyloksyetylo/-4-fenilo-6-nitro-/1H/-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 163—164,5°C.

Przykład III. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, otrzymuje się następujące związki:

1-/2-propionyloksyetylo/-4-fenilo-6-nitro-/1H/-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 149—150°C, 1-/2-izobutyryloksyetylo/-4-fenilo-6-nitro-/1H/-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 150—151°C, 1-/2-akryloyloksyetylo/-4-fenilo-6-nitro-/1H/-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 141—142°C, 1-/2-dwuchloroacetoksyetylo/-4-fenilo-6-nitro-/1H/-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 176,5—178°C oraz

1-/2-metoksyacetoksyetylo/-4-fenilo-6-nitro-/1H/-chinazolinon-2 o temperaturze topnienia 153,5—154,5°C.

Przykład IV. Do roztworu 2,0 g 1-/2-hydroksyetylo/-4-fenilo-6-nitro-/1H/-chinazolinonu-2 w

20 ml dwumetyloformamidu dodaje się 0,31 g 52% wodoru sodowego i miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny, po czym dodaje się 2,62 g chlorku dwuetylokarbamoidu i miesza w temperaturze 100°C w ciągu 3 godzin, a następnie chłodzi, wlewa do 100 ml zimnej wody i ekstrahuje chloroformem. Wyciąg płucze się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym i elując chloroformem otrzymuje się 1-/2-dwu-etylokarbamoidoksyetylo-/4-fenilo-6-nitro-/1H/-chinazolinon-2. Produkt przekrystalizowany z etanolu ma postać bezbarwnych graniastopów o temperaturze topnienia 125–126°C.

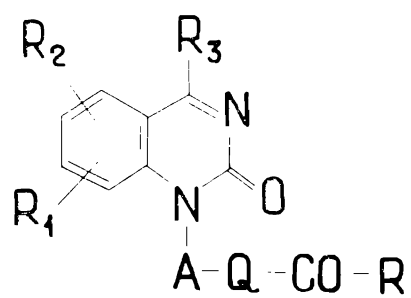
Zastrzeżenia patentowe

1. 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 alkoksylkarbo-

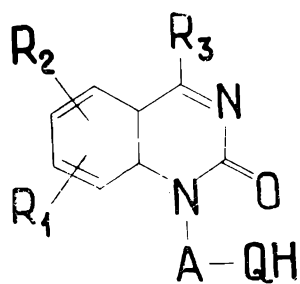
oksylową, R_3 oznacza rodnik fenyłowy lub chlorowcofenyłowy, niższy rodnik alkilofenyłowy lub alkoksyfenyłowy, rodnik nitrofenyłowy, cykloalkilowy, pirydylowy, tienylowy lub furyłowy, A oznacza niższy rodnik alkilenowy, Q oznacza atom tlenu lub siarki, a R oznacza niższy rodnik alkilowy, alkenylowy, aralkilowy, chlorowcoalkilowy, alkoksylowy, hydroksylowy lub merkaptalkilowy, rodnik cykloalkilowy, niższy rodnik cykloalkilowy 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 tworzyć 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 , R_3 , Q i A mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z kwasem karboksylowym o ogólnym wzorze $RCOOH$, w którym R ma wyżej podane znaczenie, albo ze zdolną do reakcji pochodną tego kwasu.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności zasadowego środka kondensującego.



Wzór 1



Wzór 2

Cena 10 zł