



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP C07d 51/48

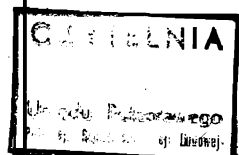
Zgłoszono: 24.02.1969 (P. 138029)

Pierwszeństwo: 26.02.1968 dla zastrz. 2, 3 i 6
Stany
Zjednoczone
Ameryki

Int. CL.² C07D 239/80

Zgłoszenie ogłoszono: 10.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 30.06.1976



Twórca wynalazku: Hans Ott

Uprawniony z patentu: Sandoz AG, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 4-fenylo-2/1H/-chinazoliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 4-fenylo-2/1H/-chinazoliny o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom fluoru, chloru lub bromu, rodnik alkilowy, zawierający 1—5 atomów węgla, grupę alkoksylową zawierającą 1—4 atomów węgla, grupę alkilotio zawierającą 1—4 atomów węgla, grupę hydroksylową, nitrową, aminową, cyjanową, acetamidową, trójfliuorometylową lub merkaptę, a n oznacza liczbę 1 lub 2, przy czym w przypadku, gdy n oznacza 1, R nie oznacza atomu fluoru, chloru lub bromu, a w przypadku gdy n oznacza 2, obydwa podstawniki R, jednakowe lub różne, oznaczają rodnik alkilowy, zawierający 1—5 atomów węgla, grupę alkoksylową zawierającą 1—4 atomów węgla lub atom fluoru, chloru lub bromu, R₁ oznacza rodnik alkilowy zawierający 1—5 atomów węgla, grupę alilową lub propargilową, przy czym R₁ tylko wtedy oznacza grupę izopropylową, gdy n oznacza 1 i R oznacza grupę hydroksylową, aminową, cyjanową, acetamidową lub merkaptę, a R₂ oznacza grupę fenylową lub grupę o wzorze ogólnym 7, w którym Y oznacza atom fluoru, chloru lub bromu, rodnik alkilowy zawierający 1—4 atomów węgla, grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla lub grupę trójfliuorometylową, a Y₁ oznacza atom wodoru, fluoru, chloru lub bromu, rodnik alkilowy zawierający 1—4 atomów węgla lub grupę alkoksylową zawierającą 1—4 atomów węgla, przy czym Y i Y₁ nie oznaczają grupy alkoksylowej,

2

gdy R oznacza grupę hydroksylową lub merkaptę.

W dalszej części opisu dla większej przejrzystości związki o wzorze 1 omówione są jako związki o wzorach 2, 3, 5 i 9, które różnią się jedynie między sobą znaczeniem podstawników, ujętym ogólnie we wzorze 1.

Według wynalazku związki o wzorze ogólnym 2, w którym R₂ ma wyżej podane znaczenie, R' oznacza atom fluoru, chloru lub bromu, rodnik alkilowy zawierający 1—5 atomów węgla, grupę alkoksylową zawierającą 1—4 atomów węgla, grupę alkilotio zawierającą 1—4 atomów węgla, grupę nitrową, cyjanową, acetamidową lub trójfliuorometylową, n oznacza liczbę 1 lub 2, przy czym w przypadku, gdy n oznacza 1, R' nie oznacza atomu fluoru, chloru lub bromu, a w przypadku, gdy n oznacza 2, obydwa R', jednakowe lub różne, R'₁ oznacza rodnik alkilowy zawierający 1—5 atomów węgla, grupę alkoksylową zawierającą 1—4 atomów węgla lub atom fluoru, chloru lub bromu, R' oznacza rodnik alkilowy zawierający 1—5 atomów węgla, grupę alilową lub propargilową, przy czym znaczenie „rodnik alkilowy zawierający 1—5 atomów węgla” nie obejmuje trzeciorzędowych rodników alkilowych, w których trzeciorzędowy atom węgla jest związany z atomem azotu w pierścieniu i przy czym R'₁ tylko wówczas oznacza grupę izopropylową, gdy n oznacza 1, a R' oznacza grupę cyjanową lub acetamidową, wytwarza się

poddając reakcji związki o wzorze ogólnym 8, w którym R' , R_1 , R_2 i n posiadają wyżej podane znaczenie, z karbaminianem alkilowym, w którym rodnik alkilowy zawiera jeden lub 3—5 atomów węgla, w obecności katalicznej ilości kwasu Lewisa.

Według wynalazku związki o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 i R_2 posiadają wyżej podane znaczenie oraz ich pochodne acetamidowe, wytwarza się redukując związki o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 i R_2 posiadają wyżej podane znaczenie i tak wytworzone związki o wzorze ogólnym 3 następnie ewentualnie przeprowadza się w pochodne acetamidowe za pomocą środka acetylującego.

Według wynalazku związki o wzorze ogólnym 5, w którym R_1 i R_2 posiadają wyżej podane znaczenie, a G oznacza grupę hydroksylową lub merkaptę, wytwarza się poddając kwaśnej hydrolizie związki o wzorze ogólnym 6, w którym R_1 i R_2 posiadają wyżej podane znaczenie, a J oznacza grupę alkoksylową zawierającą 1—4 atomów węgla lub grupę alkilową zawierającą 1—4 atomów węgla.

Według wynalazku związki o wzorze ogólnym 9, w którym R_2 posiada wyżej podane znaczenie, a R_4 oznacza trzeciorzędowy rodnik alkilowy, zawierający 4 lub 5 atomów węgla, wytwarza się przeprowadzając sposobem Sandmeyera grupę aminową w związkach o wzorze ogólnym 10, w którym R_2 i R_4 posiadają wyżej podane znaczenie, w grupę cyjanową.

W ustępie dotyczącym wytwarzania związków o wzorze 2 nie opisano wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, posiadających jako podstawniki trzeciorzędowe rodniki alkilowe, w których trzeciorzędowy atom węgla związany jest bezpośrednio z atomem azotu w położeniu 1 pierścienia chinazolinonu, ponieważ opisanymi w tym ustępie sposobami wytwarzanie tych związków nie przebiega w sposób zadowalający.

Sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym 2 można na przykład prowadzić jak poniżej opisano.

Związki o wzorze ogólnym 8 poddaje się reakcji z odpowiednimi karbaminianami alkilowymi w obecności katalitycznych ilości kwasu Lewisa, na przykład chlorku cynkowego, w temperaturze 140°C—230°C, w ciągu 30 minut do 20 godzin. Reakcję można prowadzić w obecności organicznego rozpuszczalnika obojętnego w warunkach reakcji, na przykład o-dwuchlorobenzenu lub też bez rozpuszczalnika, przy czym w ostatnim przypadku nadmiar karbaminianu stosuje się jako rozpuszczalnik. Po zakończeniu reakcji oziębia się mieszaninę reakcyjną do temperatury otoczenia i zadaje mieszaniną składającą się z organicznego rozpuszczalnika obojętnego w warunkach reakcji, na przykład chlorku metylenu i wody. Po oddzieleniu, wysuszeniu i odparowaniu warstwy organicznej otrzymuje się po przekrystalizowaniu czyste związki o wzorze ogólnym 2.

W przypadku wytwarzania związków o wzorze ogólnym 2, w którym atom azotu w pierścieniu w położeniu 1 pierścienia chinazolinonu podstawiony jest rozgałęzionym rodnikiem alkilowym i roz-

gałęzienie rozpoczyna się przy węglu związanym z atomem azotu, na przykład grupą izopropylową lub drugorzędową butylową, wtedy korzystnie stosuje się wyżej opisany sposób, ponieważ uzyskuje się lepsze wydajności.

Sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym 3 można prowadzić jak opisano poniżej:

Związki o wzorze ogólnym 4 rozpuszcza się korzystnie w organicznym rozpuszczalniku obojętnym w warunkach reakcji, na przykład w etanolu i ogrzewa do wrzenia wytworzony roztwór. Po dodaniu metalu, na przykład żelaza (opilki żelazne), wkrapla się w temperaturze wrzenia kwas mineralny, na przykład kwas solny. Wytworzone w ten sposób związki o wzorze ogólnym 3 wyodrębnia się następnie w znany sposób przez odparowanie mieszaniny reakcyjnej, rozpuszczenie pozostałości w rozpuszczalniku organicznym obojętnym w warunkach reakcji, na przykład w octanie etylu, kwaśną ekstrakcję, zalkalizowanie ekstraktu itp. i oczyszcza w znany sposób; na przykład za pomocą krystalizacji. Tak wytworzone związki o wzorze ogólnym 3 można następnie ewentualnie rozpuścić w odpowiednim rozpuszczalniku organicznym, na przykład w pirydynie, przeprowadzić działaniem odpowiedniego środka acetylującego, na przykład bezwodnika kwasu octowego w odpowiednie pochodne acetamidowe, które na przykład można wyodrębnić przez odparowanie mieszaniny reakcyjnej i oczyścić przez przekrystalizowanie na przykład z octanem etylu.

Sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym 5 można prowadzić jak to poniżej opisano:

Związki o wzorze ogólnym 6 ogrzewa się z wodnym roztworem kwasu bromowodorowego lub roztworem bromowodoru w kwasie octowym do temperatury 60°C—110°C, zwłaszcza do temperatury wrzenia. Po zakończeniu reakcji alkaliczuje się mieszaninę reakcyjną przez dodanie odpowiedniego czynnika alkalicznego, na przykład wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i ekstrahuje za pomocą odpowiedniego rozpuszczalnika organicznego obojętnego w warunkach reakcji, na przykład octanu etylu. Wyekstrahowane związki o wzorze ogólnym 5 wyodrębnia się następnie przez odparowanie rozpuszczalnika i oczyszcza za pomocą krystalizacji.

Sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym 9 można prowadzić jak poniżej opisano:

Związki o wzorze ogólnym 10 rozpuszcza się lub zawiesza w kwaśnym środowisku, na przykład w wodnym roztworze chlorowodoru i tak wytworzony roztwór lub zawiesinę zadaje wodnym roztworem azotynu metalu alkalicznego, zwłaszcza roztworem azotynu sodowego. Wytworzony roztwór odpowiedniej soli dwuazoniowej zadaje się następnie wodnym roztworem cyjanku metalu alkalicznego, zwłaszcza cyjanku sodowego, jak również cyjankiem miedzi i ogrzewa do temperatury 90°C—100°C.

Tak wytworzone związki o wzorze ogólnym 9 wyodrębnia się następnie z mieszaniny reakcyjnej w znany sposób, na przykład za pomocą ekstrakcji chloroformem i oczyszcza w znany sposób, na przy-

kład za pomocą krystalizacji, na przykład z etanolu/eteru etylowego.

Stosowane jako produkty wyjściowe związki o wzorze ogólnym 10 stanowią część związków o wzorze ogólnym 3 i można je wytworzyć w sposób analogiczny.

Związki o wzorze ogólnym 1 posiadające jako podstawniki trzeciorzędowe grupy alkilowe otrzymuje się korzystnie następująco.

Związki o wzorze ogólnym 12, w którym R', n, R₂ i R₄ posiadają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z amoniakiem, korzystnie w autoklawie w bezwodnym środowisku w temperaturze 100°C—200°C, zwłaszcza 110°C—150°C i pod podwyższonym ciśnieniem. Reakcję prowadzi się korzystnie w obecności katalizatora, na przykład kwasu Lewisa, jak chlorek cynkowy, w amoniaku jako rozpuszczalniku, przy czym można stosować dodatkowo dioksan.

Tak wytworzone związki o wzorze ogólnym 11, w którym R', n, R₂ i R₄ posiadają wyżej podane znaczenie, korzystnie rozpuszcza się w organicznym rozpuszczalniku obojętnym w warunkach reakcji, na przykład w aromatycznym węglowodorze, jak benzen, toluen itp., zwłaszcza jednak w benzenie i tak wytworzony roztwór zadaje ewentualnie w obecności środka wiążącego kwas, jak trójetyloamina, w temperaturze 0°C—50°C, zwłaszcza 10°C—30°C, roztworem fosgenu w tym samym lub w innym organicznym rozpuszczalniku obojętnym w warunkach reakcji. Korzystne jest stosowanie nadmiaru fosgenu. Tak wytworzone związki o wzorze ogólnym 1, podstawione w położeniu 1 trzeciorzędowymi rodnikami alkilowymi, można następnie wyodrębnić i oczyścić w znany sposób.

Związki o wzorze ogólnym 12, stosowane jako produkty wyjściowe, można wytworzyć tak jak związki o wzorze ogólnym 8. Stosowane jako produkty wyjściowe związki o wzorze ogólnym 8 albo są znane albo też można je wytworzyć w znany sposób. Jeżeli należy wytworzyć związki o wzorze ogólnym 8, posiadające przy węglu 5 jako podstawniki grupę nitrową, lub trójfluorometylową, korzystnie poddaje się reakcji odpowiedni 5-/nitro- lub trójfluorometylo/-2-chloro-benzofenon z odpowiednią aminą w obecności odpowiedniego katalizatora, na przykład mieszaniny miedzi i chlorku miedzi. Jeżeli wytwarza się związek o wzorze 8, w którym grupa aminowa jest podstawiona rozgałęzionym rodnikiem alkilowym, przy czym rozgałęzienie rozpoczyna się przy atomie węgla związanym z atomem azotu, zwłaszcza grupą izopropylową, korzystne jest zastosowanie reakcji odpowiedniego o-aminobenzofenonu z drugorzędowym bromkiem lub jodkiem alkilowym.

Stosowane jako produkty wyjściowe związki o wzorze ogólnym 4 lub 6 można wytworzyć z odpowiednich produktów wyjściowych, stosując sposób opisany dla związków o wzorze 2, przy czym należy uwzględnić, że sposób ten dotyczy w szczególności wytwarzania produktów końcowych podstawionych w położeniu 1 rozgałęzionymi rodnikami alkilowymi (drugorzędowymi rodnikami alkilowymi). Związki o wzorach ogólnych 4 lub 6 podstawione w położeniu 1 trzeciorzędowymi rodnika-

mi alkilowymi można wytworzyć sposobem opisanym dla odpowiednich podstawionych związków o wzorze ogólnym 1.

Związki o wzorze ogólnym 1 wytworzone sposobem według wynalazku posiadają korzystne właściwości farmakologiczne. Związki te posiadają zwłaszcza, jak to wynika z testu obrzęku wywołanego karageniną u szczura, korzystne działanie przeciwzapalne. Dawka dzienna powinna wynosić 10—1000 mg, podawanych korzystnie w kilku (2—4) dawkach w ciągu dnia, zawierających 3—500 mg lub w postaci o przedłużonym działaniu. Związki o wzorze ogólnym 1, posiadają ponadto działanie przeciwbólowe lub przeciwgorączkowe i antybradykininowe. Dawki w celu uzyskania działania przeciwbólowego lub przeciwgorączkowego odpowiadają dawkom stosowanym w celu uzyskania działania przeciwzapalnego.

Szczególnie korzystne jako środki przeciwzapalne okazały się na podstawie powyższego testu związki o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza grupę metylową, etylową, izopropylową, trzeciorzędową butylową, allylową lub propargilową, zwłaszcza jednak etylową, izopropylową i trzeciorzędową butylową, zwłaszcza izopropylową i R₂ oznacza niepodstawioną grupę fenylową. Gdy R, Y lub Y₁ oznaczają grupę alkilową, powinna ona zawierać zwłaszcza 1—3 atomów węgla i, jeżeli R, Y lub Y₁ oznaczają grupę alkoksylową, powinna ona zawierać zwłaszcza 1 lub 2 atomy węgla. Gdy R oznacza grupę alkilową, powinna ona zawierać zwłaszcza 1 lub 2 atomy węgla. Korzystne działanie wykazują jednak również związki, w których n oznacza 2, związki w których n oznacza 1, R oznacza grupę alkilową, alkoksylową, tioalkilową lub trójfluorometylową, jak również w których R oznacza grupę hydroksylową, aminową, cyjanową, nitrową (zwłaszcza gdy R₁ oznacza grupę trzeciorzędową butylową), acetamidową lub merkapto.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku oraz ich sole mogą być stosowane jako leki jako takie, lub też w odpowiednich postaciach leków dla stosowania doustnego lub pozajelitowego. Celem wytworzenia odpowiednich postaci leków związki te przerabia się z nieorganicznymi lub organicznymi, farmakologicznie obojętnymi, środkami pomocniczymi.

Jako środki pomocnicze stosuje się na przykład do tabletek i drażetek: cukier mleczny, skrobie, talk, kwas stearynowy itp. do syropów cukier trzcinowy, cukier inwertowany, roztwory glukozy i inne, do preparatów do zastrzyków: wodę, alkohole, glicerynę, oleje roślinne itp.

Ponadto preparaty mogą zawierać odpowiednie środki konserwujące, stabilizujące, powierzchniowo czynne, ułatwiające rozpuszczanie, słodzące, barwiące, aromatyzujące itp. Każdy z powyżej wymienionych farmakologicznie czynnych związków można podawać, na przykład, dla stosowania doustnego w postaci tabletek o następującym składzie: 1—3% środka wiążącego (na przykład tragakantu), 3—10% skrobii, 2—10% talku, 0,25—1% stearynianu magnezowego, odpowiedniej ilości substancji czynnych i do 100% substancji wypełniającej, na przykład laktozy.

W poniższych przykładach, objaśniających bliżej sposób według wynalazku, nie ograniczających jednak jego zakresu w żadnej mierze, wszystkie dane temperaturowe są korygowane i podane w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 6-amino-1-izopropyl-4-fenyl-2/1H/-chinazolinon.

a) 5-Nitro-2-izopropylaminobenzofenon. Mieszaninę 15 g 5-nitro-2-chlorobenzofenonu, 700 mg sproszkowanej miedzi, 700 mg chlorku miedzi, 15 ml etanolu i 15 ml ciekłej izopropylaminy ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin. Wytworzoną masę krystaliczną odsacza się, rozpuszcza w 200 ml chlorku metylenu, zadaje węglem drzewnym i sączy. Przesącz odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość krystalizuje z etanolu, przy czym otrzymuje się 5-nitro-2-izopropylaminobenzofenon w postaci żółtych pryzmatów o temperaturze topnienia 155°C.

b) 6-Nitro-1-izopropyl-4-fenyl-2/1H/-chinazolinon. Mieszaninę 37 g 5-nitro-2-izopropylaminobenzofenonu, 40 g uretanu i 1,5 g chlorku cynku ogrzewa się w ciągu 4 godzin w temperaturze 180°C—200°C (temperatura łaźni olejowej), następnie oziębia się do temperatury pokojowej i zadaje 200 ml chlorku metylenu. Wytworzoną mieszaninę sączy się i przesącz ekstrahuje dwukrotnie po 100 ml wody. Warstwę organiczną suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Po przekrystalizowaniu pozostałości z octanu etylu otrzymuje się 6-nitro-1-izopropyl-4-fenyl-2/1H/-chinazolinon w postaci żółtych pryzmatów o temperaturze topnienia 190°C—192°C.

c) 6-Amino-1-izopropyl-4-fenyl-2/1H/-chinazolinon. Roztwór 12 g 6-nitro-1-izopropyl-4-fenyl-2/1H/-chinazolinonu w 240 ml gorącego etanolu ogrzewa się do wrzenia i zadaje, mieszając, 80 ml wody i następnie 16 g opiórków żelaza. Po tym wkrapla się, mieszając roztwór, wytworzony z 80 ml etanolu, 20 ml wody i 4 ml 2n kwasu solnego, w ciągu 40 minut. Wytworzoną mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, do gorącego roztworu dodaje 4 ml 2n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego, sączy i, celem możliwie zupełnego usunięcia etanolu, odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Po dodaniu 100 ml octanu etylu ekstrahuje się warstwę organiczną trzykrotnie po 50 ml rozcieńczonego kwasu solnego. Połączone warstwy wodne alkaliżuje się wodnym roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahuje dwukrotnie po 100 ml chlorku metylenu. Połączone warstwy organiczne suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym, sączy i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Po przekrystalizowaniu pozostałości z octanu etylu otrzymuje się 6-amino-1-izopropyl-4-fenyl-2/1H/-chinazolinon w postaci żółtych pryzmatów o temperaturze topnienia 210°C—215°C.

Przykład II. 6-Acetamido-1-izopropyl-4-fenyl-2/1H/-chinazolinon. Roztwór 2,65 g 6-amino-1-izopropyl-4-fenyl-2/1H/-chinazolinonu (wytworzonego sposobem opisanym w przykładzie VI) w 25 ml pirydyny i 25 ml bezwodnika kwasu octo-

wego ogrzewa się w ciągu 3 1/2 godziny w temperaturze 70°C. Wytworzony klarowny roztwór odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość przekrystalizowuje z octanu etylu, otrzymując 6-acetamido-1-izopropyl-4-fenyl-2/1H/-chinazolinon w postaci żółtych pryzmatów o temperaturze topnienia 278°C—280°C.

Przykład III. 1-izopropyl-7-hydroksy-4-fenyl-2/1H/-chinazolinon.

a) 4-Metoksy-2-izopropylaminobenzofenon. Mieszaninę 9 g 2-amino-4-metoksybenzofenonu, 15 g bezwodnego węglanu potasowego i 40 ml 2-jodopropanu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 dni. Po oziębieniu mieszaniny reakcyjnej rozcieńcza się ją 200 ml benzenu i przemycza po dwa razy wodą i kwasem solnym. Warstwę organiczną oddziela się, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i, celem możliwie zupełnego usunięcia benzenu, odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany olej rozpuszcza się w około 10 ml chlorku metylenu i chromatografuje na kolumnie (około 400 g tlenku glinowego), stosując jako eluent chlorek metylenu. Pierwszą frakcję odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, celem usunięcia chlorku metylenu, przy czym otrzymuje się 4-metoksy-2-izopropylaminobenzofenon w postaci oleju.

b) 1-izopropyl-7-metoksy-4-fenyl-2/1H/-chinazolinon. Mieszaninę 5,9 g 4-metoksy-2-izopropylaminobenzofenonu (wytworzonego sposobem opisanym w przykładzie III), 20 g uretanu i 1,2 g chlorku cynkowego ogrzewa się w ciągu 40 minut w temperaturze 200°C—215°C. Następnie dodaje się około 10 g uretanu i 600 mg chlorku cynkowego i ponownie ogrzewa w ciągu godziny w temperaturze 200°C—215°C. Wytworzoną mieszaninę oziębia się do temperatury około 100°C i rozcieńcza chlo-roformem; następnie sączy się i przesącz przemycza wodą, a następnie wodnym roztworem soli; oddziela się warstwę organiczną, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i, celem możliwie zupełnego usunięcia chloroformu, odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując oleistą pozostałość, którą rozpuszcza się w małej ilości (około 10 ml) chlorku metylenu. Po rozcieńczeniu około 40 ml octanu etylu i odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 1-izopropyl-7-metoksy-2/1H/-chinazolinon o temperaturze topnienia 133°C—137°C.

c) 1-izopropyl-7-hydroksy-4-fenyl-2/1H/-chinazolinon. Mieszaninę 1 g 1-izopropyl-7-metoksy-4-fenyl-2/1H/-chinazolinonu i 5 ml 48% kwasu bromowodorowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin, następnie rozcieńcza się 100 ml wody, alkaliżuje do pH=10 2n wodnym roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahuje dwukrotnie po 50 ml octanu etylu, celem usunięcia nie kwaśnych produktów; oddziela się warstwę wodną, zadaje 2n kwasem solnym i odsacza wytrącony osad. Po przekrystalizowaniu otrzymuje się 7-hydroksy-1-izopropyl-4-fenyl-2/1H/-chinazolinon o temperaturze topnienia 266°C—267°C.

Przykład IV. 1-etylo-6-merkapt-4-fenyl-2/1H/-chinazolinon.

a) 6-Metylotio-4-fenyl-2/1H/-chinazolinon. Mieszaninę 5,5 g 5-metylotio-2-aminobenzofenonu i 4 g mocznika ogrzewa się w ciągu 2 godzin w temperaturze 180°C—200°C, stałą pozostałość zadaje się 100 ml 50% wodnego roztworu etanolu i sączy, otrzymując 6-metylotio-4-fenyl-2/1H/-chinazolinon o temperaturze topnienia 219°C—221°C.

b) 6-Metylotio-1-etylo-4-fenyl-2/1H/-chinazolinon. 1 g wodoru sodowego (50% zawiesina w oleju mineralnym) dodaje się w temperaturze otoczenia do roztworu 5 g 6-metylotio-4-fenyl-2/1H/-chinazolinonu w 100 ml dwuetyloacetamidu. Wytworzoną mieszaninę, zawierającą pochodną sodową 6-metylotio-4-fenyl-2/1H/-chinazolinonu, miesza się w ciągu 15 minut w temperaturze pokojowej, po czym zadaje 10 ml jodku etylu; następnie miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej i, celem doprowadzenia reakcji do końca, ogrzewa w ciągu 30 minut w temperaturze 60°C. Mieszaninę odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, przy czym usuwa się w znacznym stopniu rozpuszczalnik i następnie przenosi się pozostałość na 100 g lodu, po czym się sączy, osad rozpuszcza w 50 ml chlorku metylenu i otrzymany roztwór suszy nad siarczanem sodowym. Po odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem i przekrystalizowaniu oleistej pozostałości z etanolu/eteru etylowego (1:1), otrzymuje się 6-metylotio-1-etylo-4-fenyl-2/1H/-chinazolinon o temperaturze topnienia 150°C—151°C.

c) 1-Etylo-6-merkapt-4-fenyl-2/1H/-chinazolinon. Mieszaninę 3 g 6-metylotio-1-etylo-4-fenyl-2/1H/-chinazolinonu i 25 ml 48% kwasu bromowodorowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 dni; następnie zobojętnia się 2n wodnym roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahuje dwukrotnie po 100 ml octanu etylu, łączy warstwy organiczne, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, sączy i zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem. Po przekrystalizowaniu pozostałości z octanu etylu otrzymuje się 1-etylo-6-merkapt-4-fenyl-2/1H/-chinazolinon o temperaturze topnienia 200°C—204°C.

Przykład V. 1-Etylo-4-fenyl-6-trójfлуorometylo-2/1H/-chinazolinon.

a) 5-Trójfлуorometylo-2-etyloaminobenzofenon. Mieszaninę 10 g 5-trójfлуorometylo-2-chlorobenzofenonu, 500 mg sproszkowanej miedzi, 500 mg chlorku miedzi i 100 ml ciekłej etyloaminy ogrzewa się w ciągu 2 godzin w autoklawie w temperaturze 130°C—140°C. Następnie mieszaninę reakcyjną zadaje się 200 ml octanu etylu i ekstrahuje dwukrotnie wodą, oddziela warstwę organiczną, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, sączy krotnie wodą, oddziela warstwę organiczną, sucha. Pozostałość ogrzewa się w 20 ml dioksanu i 30 ml 6n kwasu solnego, wytworzony roztwór alkalizuje wodorotlenkiem sodowym i dwukrotnie ekstrahuje porcjami po 100 ml octanu etylu. Połączone warstwy organiczne suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Po przekrystalizowaniu pozostałości z etanolu otrzymuje się 5-trójfлуorometylo-2-etyloaminobenzofenon w postaci żółtych pryzmatów o temperaturze topnienia 78°C—80°C.

b) 1-Etylo-4-fenyl-6-trójfлуorometylo-2/1H/-chinazolinon. Mieszaninę 6,5 g trójfлуorometylo-2-etyloaminobenzofenonu, 1,7 g karbaminianu metylu lub 2,2 g karbaminianu propylu i 20 mg chlorku cynkowego ogrzewa się w ciągu 20 godzin w temperaturze 140°C—150°C (temperatura łaźni olejowej), następnie oziębia do temperatury pokojowej i zadaje 100 ml mieszaniny chlorku metylenu i wody (1:1), oddziela warstwę organiczną, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, sączy i odparowuje rozpuszczalnik.

Po przekrystalizowaniu pozostałości z eteru etylowego otrzymuje się 1-etylo-4-fenyl-6-trójfлуorometylo-2/1H/-chinazolinon w postaci żółtych pryzmatów sublimujących w temperaturze 180°C.

Przykład VI. 1-III-Rzęd. butylo-6-cyjano-4-fenyl-2/1H/-chinazolinon.

a) 5-Nitro-2-III-rzęd. butyloaminobenzofenon. Do roztworu 20 g 2-chloro-5-nitrobenzofenonu, 20 ml etanolu i 30 ml trzeciorzędowej butyloaminy dodaje się 1,5 g sproszkowanej miedzi i 15 g chlorku miedzi. Wytworzoną mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną mieszając w ciągu 5 dni, odsącza wytrącony krystaliczny produkt i przemywa etanolem, otrzymując 5-nitro-2-III-rzęd. butyloamino-benzofenon w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 157°C—158°C.

b) Imina 5-nitro-2-III-rzęd. butyloaminobenzofenonu. Mieszaninę 2 g 5-nitro-2-III-rzęd. butyloaminobenzofenonu, 15 ml bezwodnego amoniaku (o niskiej zawartości wilgoci) i 20 mg chlorku cynkowego ogrzewa się w ciągu 3 dni w autoklawie w temperaturze 110°C—120°C, odparowuje nadmiar amoniaku i pozostałość przekrystalizowuje z etanolu, otrzymując iminę 5-nitro-2-III-rzęd. butyloaminobenzofenonu w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 146°C.

c) 1-III-Rzęd. butylo-6-nitro-4-fenyl-2/1H/-chinazolinon. Do roztworu 1,3 g iminy 5-nitro-2-III-rzęd. butyloaminobenzofenonu i 5 ml trójetylaminy w 30 ml benzenu dodaje się 25 ml 12% roztworu fosgenu w benzenie w temperaturze 5°C—20°C. Wytworzony roztwór pozostawia się w ciągu 15 minut w temperaturze pokojowej i następnie odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozdziela się pomiędzy ciekły układ złożony z 50 ml 0,5n wodnego roztworu węglanu sodowego i 50 ml chlorku metylenu, po czym ekstrahuje się dalej wodną warstwę 30 ml chlorku metylenu. Połączone roztwory w chlorku metylenu suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym, odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość przekrystalizowuje z octanu etylu, otrzymując 1-III-rzęd. butylo-6-nitro-4-fenyl-2/1H/-chinazolinon w postaci świecących żółtych igieł o temperaturze topnienia 206°C.

d) 1-III-Rzęd. butylo-6-amino-4-fenyl-2/1H/-chinazolinon. Roztwór 12,4 g 6-nitro-1-III-rzęd. butylo-4-fenyl-2/1H/-chinazolinonu, rozpuszczonego w 240 ml gorącego etanolu, ogrzewa się do wrzenia i zadaje, mieszając, 80 ml wody, a następnie 16 g opilków żelaznych. Po tym wkrapla się, mieszając, roztwór, sporządzony z 80 ml etanolu, 20 ml wody i 4 ml 2n kwasu solnego w ciągu 40 minut. Wytworzoną mieszaninę ogrzewa się w ciągu 3 godzin

pod chłodnicą zwrotną, dodaje do gorącego roztworu 4 ml 2n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego, sączy i, celem możliwie zupełnego usunięcia etanolu, odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Po dodaniu 100 ml octanu etylu ekstrahuje się warstwę organiczną trzykrotnie po 50 ml rozcieńczonego kwasu solnego. Połączone warstwy wodne alkalizuje się wodnym roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahuje dwukrotnie po 100 ml chlorku metylenu. Połączone warstwy organiczne suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym, sączy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Po przekrystalizowaniu pozostałości z octanu etylu otrzymuje się 6-amino-1-III-rzęd. butylo-4-fenyl-2/1H/-chinazolinon.

e) 1-III-Rzęd. butylo-6-cyano-4-fenyl-2/1H/-chinazolinon. Mieszaninę 5 g 6-amino-1-III-rzęd. butylo-4-fenyl-2/1H/-chinazolinonu i rozcieńczonego kwasu solnego dwuazuje się w temperaturze 0°C—5°C za pomocą 15 ml 1n wodnego roztworu azotynu sodowego. Wytworzony roztwór dodaje się natychmiast do roztworu 12 g cyjanku sodowego i 22 g cyjanku miedzi w 500 ml wody w temperaturze otoczenia i następnie ogrzewa w ciągu 45 minut w temperaturze 90°C—100°C (łaźnia wodna). Wytworzoną mieszaninę oziębia się do temperatury otoczenia, dodaje 200 ml chloroformu i odsącza nierozpuszczalny osad, oddziela warstwę organiczną i ekstrahuje raz 100 ml 1n kwasu solnego i raz 50 ml rozcieńczonego wodnego roztworu kwaśnego węglanu sodowego. Warstwę organiczną suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym, sączy i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt reakcji rozpuszcza się w chlorku metylenu i oczyszcza sącząc przez krótką kolumnę z tlenkiem glinu. Przesączone odparowuje się a pozostałość przekrystalizowuje z etanolu/eteru etylowego (1:1), otrzymując 1-III-rzęd. butylo-6-cyano-4-fenyl-2/1H/-chinazolinon.

Przykład VII. Postępując w wyżej opisany sposób i stosując odpowiednie produkty wyjściowe we właściwych ilościach otrzymuje się również następujące związki:

a) 1,7-dwumetylo-4-/4-metoksyfenyl-2/1H/-chinazolinon o temperaturze topnienia 150°C—152°C,

b) 1,7-dwumetylo-4-/3-trójfliuorometylofenyl-2/1H/-chinazolinon o temperaturze topnienia 180°C—183°C,

c) 1,7-dwumetylo-4-/4-metylofenyl-2/1H/-chinazolinon o temperaturze topnienia 153°C—155°C,

d) 1,7-dwumetylo-4-/4-fluorofenyl-2/1H/-chinazolinon o temperaturze topnienia 243°C—246°C,

e) 1,7-dwumetylo-4-/3,4-dwuchlorofenyl-2/1H/-chinazolinon o temperaturze topnienia 219°C—222°C,

f) 1-allilo-7-metylo-4-fenyl-2/1H/-chinazolinon o temperaturze topnienia 155°C—157°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 4-fenyl-2/1H/-chinazolinu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom fluoru, chloru lub bromu, rodnik alkilowy zawierający 1—5 atomów węgla, grupę alkoksylową zawierającą 1—4 atomów wę-

gla, grupę alkilową zawierającą 1—4 atomów węgla, grupę hydroksylową, nitrową, aminową, cyjanową, acetamidową, trójfliuorometylową lub merkaptą, a n oznacza liczbę 1 lub 2, przy czym
5 w przypadku gdy n oznacza 1, R nie oznacza atomu fluoru, chloru lub bromu, a w przypadku gdy n oznacza 2, oba podstawniki R, jednakowe lub różne, oznaczają rodnik alkilowy zawierający 1—5 atomów węgla, grupę alkoksylową zawierającą 1—4 atomów węgla lub atom fluoru, chloru lub bromu, R₁ oznacza rodnik alkilowy zawierający 1—5 atomów węgla, grupę allilową lub propargilową, przy czym R₁ tylko wtedy oznacza grupę izopropylową, gdy n=1 i R oznacza grupę hydroksylową, aminową, cyjanową, acetamidową lub merkaptą, a R₂ oznacza grupę fenylową lub grupę o wzorze ogólnym 7, w którym Y oznacza atom fluoru, chloru lub bromu, rodnik alkilowy zawierający 1—4 atomów węgla, grupę alkoksylową zawierającą 1—4 atomów węgla lub grupę trójfliuorometylową, a Y₁ oznacza atom wodoru, fluoru, chloru lub bromu, rodnik alkilowy zawierający 1—4 atomów węgla lub grupę alkoksylową zawierającą 1—4 atomów węgla, przy czym Y i Y₁ nie oznaczają grupy alkoksylowej gdy R oznacza grupę hydroksylową lub merkaptą, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze ogólnym 2, w którym R₂ ma wyżej podane znaczenie, R oznacza atom fluoru, chloru lub bromu, rodnik alkilowy zawierający 1—5 atomów węgla, grupę alkoksylową zawierającą 1—4 atomów węgla, grupę alkilową zawierającą 1—4 atomów węgla, grupę nitrową, cyjanową, acetamidową lub trójfliuorometylową, a n oznacza liczbę 1 lub 2, przy czym w przypadku
35 gdy n oznacza 1, R' nie oznacza atomu fluoru, chloru lub bromu i w przypadku gdy n oznacza 2 oba podstawniki R, jednakowe lub różne, oznaczają rodnik alkilowy zawierający 1—5 atomów węgla, grupę alkoksylową zawierającą 1—4 atomów węgla lub atom fluoru, chloru lub bromu, R₁ oznacza rodnik alkilowy zawierający 1—5 atomów węgla, grupę allilową lub propargilową, przy czym
40 znaczenie „rodnik alkilowy zawierający 1—5 atomów węgla” nie obejmuje trzeciorzędowych rodników alkilowych, w których trzeciorzędowy atom węgla związany jest z atomem azotu w pierścieniu i przy czym R' tylko wówczas oznacza grupę izopropylową, gdy n oznacza 1, a R' oznacza grupę cyjanową lub acetamidową, związki o wzorze ogólnym 8, w którym R, R₁, R₂ i n posiadają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z karbami-
50 nianem alkilowym, w którym rodnik alkilowy zawiera jeden lub 3—5 atomów węgla, w obecności katalitycznej ilości kwasu Lewisa, a w przypadku wytwarzania związków o wzorze ogólnym 3, w którym R₁ i R₂ posiadają wyżej podane znaczenie, oraz ich pochodnych acetamidowych, redukuje się związki o wzorze ogólnym 4, w którym R₁ i R₂ posiadają wyżej podane znaczenie i tak wytworzone związki o wzorze ogólnym 3 przeprowadza
60 się następnie ewentualnie w pochodne acetamidowe za pomocą środka acetylującego lub w przypadku wytwarzania związków o wzorze ogólnym 5, w którym R₁ i R₂ posiadają wyżej podane znaczenie, a G oznacza grupę hydroksylową lub mer-

kapto, poddaje się kwaśnej hydrolizie związku o wzorze ogólnym 6, w którym R_1 i R_2 posiadają wyżej podane znaczenie, a J oznacza grupę alkylową zawierającą 1—4 atomów węgla lub grupę alkilotio zawierającą 1—4 atomów węgla, a w przypadku wytwarzania związków o wzorze ogólnym 9, w którym R_2 posiada wyżej podane znaczenie, a R_1 oznacza trzeciorzędowy rodnik alkilowy zawierający 4 lub 5 atomów węgla, przeprowadza się grupę aminową w związku o wzorze ogólnym 10, w którym R_2 i R_4 posiadają powyżej podane znaczenie, metodą Sandmeyera w grupę cyjanową.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że redukcję związków o wzorze ogólnym 4 prowadzi się za pomocą kwasu solnego i żelaza.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że acetylowanie związków o wzorze ogólnym 3 prowadzi się za pomocą bezwodnika kwasu octowego w obecności pirydyny.

4. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że kwaśną hydrolizę związków o wzorze ogólnym 6 prowadzi się za pomocą wodnego roztworu bromo-

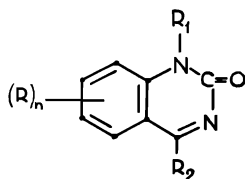
wodoru lub roztworu bromowodoru w kwasie octowym.

5. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 6-amino-1-izopropyl-4-fenyl-2/1H/-chinazolinonu redukuje się 6-nitro-1-izopropyl-4-fenyl-2/1H/-chinazolinon.

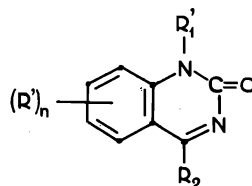
6. Sposób według zastrz. 1 i 3, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 6-acetamido-1-izopropyl-4-fenyl-2/1H/-chinazolinonu 6-amino-1-izopropyl-4-fenyl-2/1H/-chinazolinon poddaje się reakcji z bezwodnikiem kwasu octowego.

7. Sposób według zastrz. 1 i 4, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 7-hydroksy-1-izopropyl-4-fenyl-2/1H/-chinazolinonu hydrolizuje się 1-izopropyl-7-metoksy-4-fenyl-2/1H/-chinazolinon za pomocą wodnego roztworu kwasu bromowodorowego.

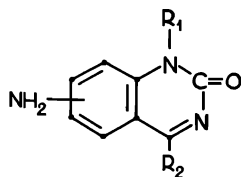
8. Sposób według zastrz. 1—4, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-etylo-6-merkapt-4-fenyl-2/1H/-chinazolinonu hydrolizuje się 6-metylotio-1-etylo-4-fenyl-2/1H/-chinazolinon za pomocą wodnego roztworu kwasu bromowodorowego.



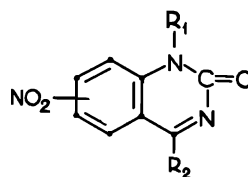
WZÓR 1



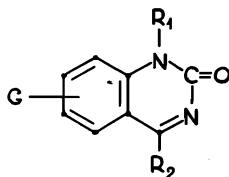
WZÓR 2



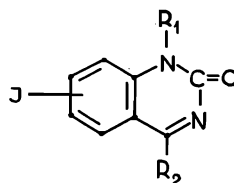
WZÓR 3



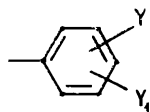
WZÓR 4



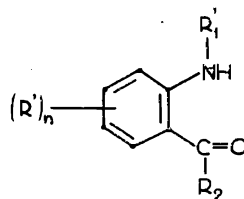
WZÓR 5



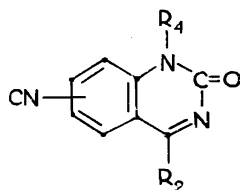
WZÓR 6



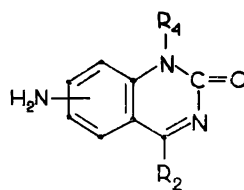
WZÓR 7



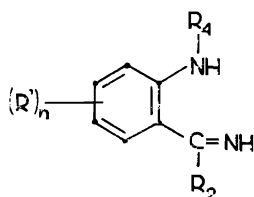
WZÓR 8



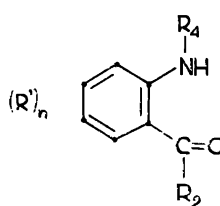
WZÓR 9



WZÓR 10



WZÓR 11



WZÓR 12

Errata

Lam 2, wiersz 19

Jest: R₁ oznacza rodnik alkilowy zawierający

Powinno być: oznaczają rodnik alkilowy zawierający

Lam 9, wiersz 55

Jest: krotnie wodą, oddziela warstwę organiczną su-

Powinno być: i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do su-