



[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 59798

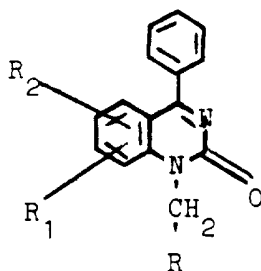
SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

- (45) Patentti myönnetty 12.10.1991
Patent meddelat
(51) Kv.lk./Int.Cl. C 07 D 239/82
- | | |
|---|----------|
| (21) Patentihakemus — Patentansökning | 2512/71 |
| (22) Hakemispäivä — Ansökningsdag | 08.09.71 |
| (23) Alkupäivä — Giltighetsdag | 08.09.71 |
| (41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig | 12.03.72 |
| (44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utskriften publicerad | 30.06.81 |
| (32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet | 11.09.70 |
| Japani-Japan(JP) 80173/70 | |

- (71) Sumitomo Chemical Company, Limited, 15, Kitahama-5-chome, Higashi-ku, Osaka, Japani-Japan(JP)
- (72) Shigeo Inaba, Takarazuka-shi, Michihiro Yamamoto, Toyonaka-shi, Kikuo Ishizumi, Ikeda-shi, Kazuo Mori, Kobe, Masao Koshiba, Takarazuka-shi, Hisao Yamamoto, Nishinomiya-shi, Japani-Japan(JP)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 1-polyhalogeenialkyyli-2(1H)-kinatsolinonien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 1-polyhalogeenialkyl-2(1H)-kinazolinoner

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 1-polyhalogeenialkyyli-2(1H)-kinatsolinonien valmistamiseksi, joilla on kaava



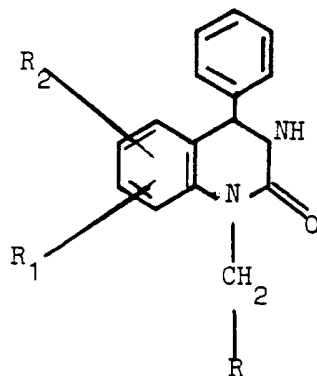
I

jossa R_1 ja R_2 merkitsevät toisistaan riippumatta vety- tai halogeeniatomeja tai C_{1-4} -alkoksiryhmiä, R on polyhalogeeni- C_{1-2} -alkyyli-ryhmä, joka sisältää vähintään kaksi fluoriatomia.

Yllämainitun kaavan (I) esittämissä yhdisteissä halogeeniatomeja ovat kloori-, bromi-, jodi-, ja fluoriatomit; alempia alkoksiryhmiä ovat esim. metoksi-, etoksi-,

n-propoksi-, isopropoksi-, n-butoksi, isobutoksi- ja tertiääriset butoksiryhmät; ja polyhalogeenialkyyli-ryhmiä ovat esim. difluorimetyyli-, trifluorimetyyli-, klooridifluorimetyyli- ja pentafluorietyyli-ryhmät.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että yhdiste, jolla on kaava



(II)

saatetaan reagoimaan hapetusaineen kanssa.

Sopivia hapettimia käytettäväksi keksinnön mukaisessa menetelmässä ovat esim. alkalimetallipermanganaatti, kuten natriumpermanganaatti ja kaliumperman-ganaatti, magneanidioksidi, magnesiumdioksidi, alkalimetalliferrisyanidi, kuten kaliumferrisyanidi ja merkuriasetaatti.

Reaktio suoritetaan edullisesti liuottimen tai liuotinseoksen läsnäollessa. Liuottimen valinta riippuu käytetystä hapettimesta ja liuotin valitaan ryhmästä, johon kuuluvat benseeni, tolueeni, eetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani, asetoni, vesi, etanoli, isopropanoli ja dimetyylisulfoksidi. Reaktio suoritetaan yleensä lämpötila-alueella, joka on suunnilleen huoneen lämpötilan ja käytetyn liuottimen kiehumispisteen välillä.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on analgeettistä ja tulehdusenvastaista aktiviteettia ja samalla alhainen myrkyllisyys.

Keksinnön mukaisesti valmistettavia kaavan I mukaisia yhdisteitä rakenteellisesti läheisiä kinatsoliinijohdannaisia, joiden terapeuttiset ominaisuudet ovat samantyyppiset on aikaisemmin esitetty mm. FI-patenttijulkaisuissa 49 038 ja 54 301 ja FR-patenttijulkaisussa 1 520 743. Seuraavissa keksinnön mukaisilla yhdisteillä ja tunnetuilla yhdisteillä suoritetuista kokeista tulehduksenesto-vaikutusta osoittavista voidaan todeta keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden edullisuus vertailuyhdisteisiin nähden.

Kokeen suoritus

Koe suoritettiin olennaisesti noudattaen Winter'in menetelmää (C.A. Winter, G.W. Nuss, Arthr, Rheum., 2, 394, 1966). Rottien häntään injektointiin adjuvanttia, joka sisälsi 0,1 ml:ssa mineraaliöljyä 0,5 mg kuolleita Mycobacterium butyricum -organismeja (Difco). Koe-yhdiste suspendoitiin 0,5-%:iseen karboksimeetyyliselluloosaliuokseen ja annettiin oraalisesti annoksena 10 mg/kg kerran vrk:ssa 2 viikon ajan aloittaen 2 viikon

kuluttua adjuvantti-injektiosta. Adjuvantti-injektion jälkeen 21-28 päivänä tutkittiin rottien jalan tilavuus, tulehduksen voimakkuus, tulehduksen suhteellinen esiintymistiheys sekä painon lisääntyminen. Tulokset nähdään seuraavassa taulukossa, jossa yhdisteet 1-3 ovat keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä ja 4-7 vertailuyhdisteitä.

Taulukko

No	Yhdiste	Estovaikutus
1	1-(2,2,2,-trifluorietyyli)-4-fenyyli-6-metoksi-2(1H)-kinatsolinoni	+++
2	1-(2,2,3,3,3-pentafluoripropyli)-4-fenyyli-6-metoksi-2(1H)-kinatsolinoni	++++
3	1-(2,2,2,-trifluorietyyli)-4-fenyyli-6-kloori-2(1H)-kinatsolinoni	++
4	1-metyyli-4-fenyyli-6-kloori-2(1H)-kinatsolinoni	-
5	1-(2-kloorietyyli)-4-fenyyli-6-kloori-2(1H)-kinatsolinoni	-
6	1-etyyli-4-fenyyli-6-metoksi-2(1H)-kinatsolinoni	+
7	1-syklopropyylimetyyli-4-fenyyli-6-kloori-2(1H)-kinatsolinoni	+

Tulehduksen estovaikutus arvioitiin käyttäen asteikkoa

++++ erittäin hyvä

+++ hyvä

++ kohtalainen

+ heikko

- ei vaikutusta

Tätä keksintöä kuvataan lähemmin seuraavien esimerkkien avulla.

Esimerkki 1

Liuokseen, jossa oli 7,77 g 1-(2,2,2-trifluorietyyli)-4-fenyyli-6-kloori-3,4-dihydro-2(1H)-kinatsolinonia 100 ml:ssa dioksaania, lisättiin 20-30°C:ssa tiipoittain kaliumpermanganaatin (3,6 g) suspensio 30 ml:ssa vettä. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 tuntia, sitten siihen lisättiin 1 g muurahais-happoa, ja sekoitusta jatkettiin jonkin aikaa. Muodostunut ruskea sakka suodattettiin ja pestiin 30 ml:lla dioksaania. Suodos ja pesunesteet yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin 50 ml:aan kloroformia, liuos pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla.

Liuotin poistettiin alennetussa paineessa, ja jäännös kiteytettiin iso-

propyylialkoholista, jolloin saatiin 6,95 g 1-(2,2,2-trifluorietyyli)-4-fenyyli-6-kloori-2(1H)-kinatsolinonia, sp. 185-186°C.

Esimerkki 2

Samankaltaisella menetelmällä kuin esimerkissä 1 valmistettiin seuraavat 2(1H)-kinatsolinonit:

1-(2,2,2-trifluorietyyli)-4-fenyyli-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 181-182°C,

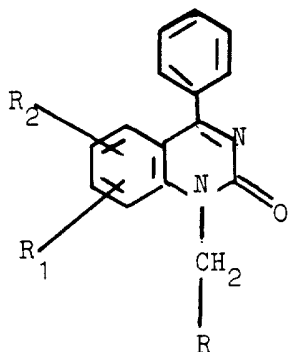
1-(2,2,2-trifluorietyyli)-4-fenyyli-6-metoksi-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 157-158°C,

1-(2,2,3,3,-tetrafluoripropyyli)-4-fenyyli-6-metoksi-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 151-152°C,

1-(2,2,3,3,3-pentafluoripropyyli)-4-fenyyli-6-metoksi-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 135-136°C.

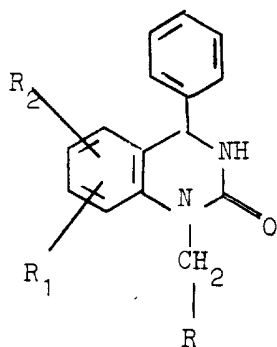
Patenttivaatimus:

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 1-polyhalogeeni-alkyyli-2(1H)-kinatsolinonien valmistamiseksi, joilla on kaava



I

jossa R_1 ja R_2 merkitsevät toisistaan riippumatta vety- tai halogeeniatomeja tai C_{1-4} -alkoksiryhmiä, R on polyhalogeeni- C_{1-2} -alkyyli-ryhmä, joka sisältää vähintään kaksi fluoriatomia, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on kaava

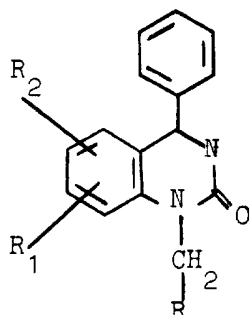


II

saatetaan reagoimaan hapetusaineen kanssa.

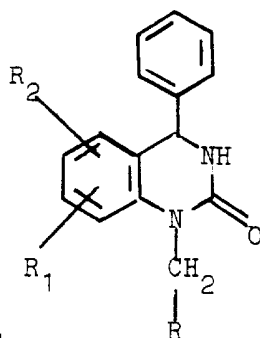
Patentkrav:

Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 1-polyhalogenalkyl 2(1H)-kinazolinoner med formeln



I

vari R_1 och R_2 oberoende av varandra betecknar väte- eller halogenatomer eller C_{1-4} -alkoxigrupper, R är en polyhalogen- C_{1-2} -alkylgrupp, som innehåller minst två fluoratomer, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter en förening med formeln



II

med ett oxidationsmedel.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patentansökningar: 1812/69 (C 07 D 239/82), 3251/69 (C 07 D 239/82).

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 49 038 (C 07 d 51/48), 54 301 (C 07 D 239/82). Ranska-Frankrike(FR) 1 520 743 (C 07 d).