



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 26.05.1971 (P. 148412)

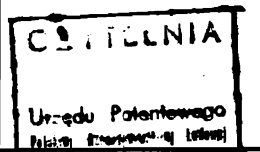
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 05.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 30.03.1976

MKP C07d 99/02
C07d 51/48

Int. Cl.²
C07D 239/72



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Sandoz AG, Bazylea (Szwajcaria)

**Sposób wytwarzania nowych 1-alkilo-4-fenylo-względnie -4-(2'-
tienylo)-6,7-metylenodwuoksy-2(1H) chinazolinonów**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 1-alkilo-4-fenylo- względnie -4-(2'-tienylo)-6,7-metyleno-dwuoksy-2(1H) chinazolinonów o wzorze 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy zawierający 1 — 5 atomów węgla, a R₁ oznacza rodnik fenyłowy o wzorze 2, w którym podstawniki Y i Y₁, jednakowe lub różne, oznaczają atom wodoru, fluoru, chloru, rodnik alkilowy lub grupę alkoksylową o 1 — 3 atomach węgla, grupę nitrową lub trójfluorometylową, przy czym najwyżej jeden z podstawników Y i Y₁ może oznaczać grupę trójfluorometylową lub nitrową, albo podstawniki Y i Y₁ znajdują się przy sąsiednich atomach węgla i oznaczają razem grupę metylenodwuoksy, albo R₁ oznacza grupę tienyłową o wzorze 3, w którym Y₂ oznacza atom wodoru, fluoru, chloru, lub rodnik alkilowy zawierający 1—3 atomów węgla.

Sposób według wynalazku polega na tym, że utlenia się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym 1-alkilo-4-fenylo względnie -4-(2'-tienylo)-6,7-metylenodwuoksy-3,4-dwuwodoro-2-(1H)-chinazolinony o wzorze 4, w którym R i R₁ mają wyżej wymienione znaczenie.

Reakcję prowadzi się korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku organicznym w temperaturze 0° — 120°C, korzystnie w 15° — 100°C, zwłaszcza 15° — 30°C. Do utleniania można stosować każdy środek utleniający, który nadaje się do przeprowadzenia grupy aminowej w iminową, na przykład

2

nadmanganian metalu alkalicznego, taki jak nadmanganian sodowy lub potasowy, dwutlenek manganu lub octan rtęciowy, korzystnie nadmanganian sodowy lub potasowy. Jako rozpuszczalniki nadają się rozpuszczalniki aromatyczne, takie jak benzen, niecykliczne lub cykliczne etery, takie jak dioksan, jak również niższe alkanole, takie jak metanol lub etanol. Przy stosowaniu nadmanganianu metalu alkalicznego korzystne jest prowadzenie procesu w organicznym rozpuszczalniku zawierającym wodę.

Związki o wzorze 1 można wyodrębniać i oczyszczać w znany sposób.

Związki o wzorze 1 są czynne farmakologicznie i dlatego mogą być stosowane jako środki lecznicze. Szczególnie działają one hamująco na stany zapalne tak, że mogą być stosowane jako środki hamujące stany zapalne. Dienne dawki związków o wzorze 1 wynoszą przykładowo 10 — 1000 mg, korzystnie stosuje się je w kilku dawkach cząstkowych 2,5 — 500 mg, 2 — 4 razy dziennie lub w postaci o opóźnionym działaniu.

Związki o wzorze 1 działają ponadto uśmierzająco na ból i przeciwgorączkowo tak, że mogą być stosowane jako środki uśmierzające bóle i przeciwgorączkowe. Odpowiednie do podawania dienne dawki odpowiadają dawkom o działaniu hamującym stany zapalne.

Związki o wzorze 1 można podawać doustnie lub pozajelitowo, przy czym dają się one przera-

biać ze zwykle stosowanymi środkami pomocniczymi i dodatkowymi w celu wytworzenia odpowiednich leków. Odpowiednie tabletki składają się na przykład z 50 części wagowych związku o wzorze 1, na przykład 1-izopropyl-4-fenyl-6,7-metylenodwuoksy-2(1H)-chinazolinonu i 200 części wagowych obojętnego stałego rozcieńczalnika, na przykład kaolinu.

Szczególnie czynne są przy tym te związki o wzorze 1, w którym R oznacza rodnik izopropylowy, a zwłaszcza 1-izopropyl-4-fenyl-6,7-metylenodwuoksy-2(1H)-chinazolinon.

Następujące przykłady bliżej wyjaśniają sposób według wynalazku.

Przykład I. 1-izopropyl-4-fenyl-6,7-metylenodwuoksy-2(1H)-chinazolinon

Do, roztworu 8,5 g 1-izopropyl-4-fenyl-6,7-metylenodwuoksy-3,4-dwuwodoro-2(1H)-chinazolinonu w 225 ml dioksanu, ochłodzonego do temperatury 10 — 13°C, dodaje się po kropki roztwór 4,3 g nadmanganianu potasowego w 185 ml wody. Razem z nim dodaje się 2 ml roztworu formaliny. Wytrącony osad odsącza się i przesącza zateża pod zmniejszonym ciśnieniem.

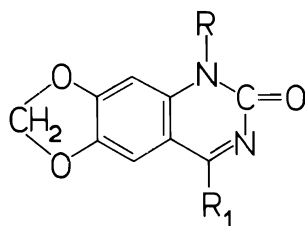
Pozostałość odbarwia się za pomocą węgla aktywnego w octanie etylowym i po przekrystalizowaniu z octanu etylowego otrzymuje się związek wymieniony w tytule o temperaturze topnienia 187 — 191°C.

Przykład II. Analogicznie jak w przykładzie I, stosując odpowiednie produkty wyjściowe w odpowiednich ilościach otrzymuje się następujące związki: 1-izopropyl-4-(m-fluorofenyl)-6,7-metylenodwuoksy-2(1H)-chinazolinon, o temperaturze topnienia 183 — 185°C (przekrystalizowany z octanu etylowego; 1-izopropyl-4-(m-metoksyfenyl)-6,7-metylenodwuoksy-2(1H)-chinazolinon, o temperaturze topnienia 189 — 191°C; 1-izopropyl-4-(p-metylofenyl)-6,7-metylenodwuoksy-2(1H)-chinazolinon, o temperaturze topnienia 188 — 190°C; 1-izopropyl-4-(o-nitrofenyl)-6,7-metylenodwuoksy-2(1H)-chinazolinon, o temperaturze topnienia 148 — 150°C; 1-izopropyl-4-(5'-chloro-2-tienyl)-6,7-metylenodwuoksy-2(1H)-chinazolinon, o tem-

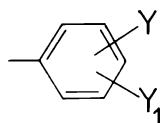
peraturze topnienia 192 — 201°C; 1-izopropyl-4-(3,4-metylenodwuoksyfenyl)-6,7-metylenodwuoksy-2(1H)-chinazolinon, o temperaturze topnienia 234 — 235°C; 1-izopropyl-4-(p-fluorofenyl)-6,7-metylenodwuoksy-2(1H)-chinazolinon, o temperaturze topnienia 238 — 240°C (przekrystalizowany z izopropanolu); 1-izopropyl-4-(3', 4'-dwuchlorofenyl)-6,7-metylenodwuoksy-2(1H)-chinazolinon, o temperaturze topnienia 239 — 242°C (przekrystalizowany z izopropanolu); 1-metyl-4-fenyl-6,7-metylenodwuoksy-2(1H)-chinazolinon, o temperaturze topnienia 257 — 260°C (przekrystalizowany z mieszaniny metanol) chlorek metylenu 1:1); 1-izopropyl-4-(m-nitrofenyl)-6,7-metylenodwuoksy-2(1H)-chinazolinon, o temperaturze topnienia 218—220°C; 1-izopropyl-4-(o-metylofenyl)-6,7-metylenodwuoksy-2(1H)-chinazolinon, o temperaturze topnienia 172—174°C.

Zastrzeżenia patentowe

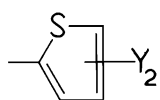
Sposób wytwarzania nowych 1-alkilo-4-fenyl-względnie -4-(2'-tienyl)-6,7-metylenodwuoksy-2(1H)-chinazolinonów o wzorze 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy zawierający 1—5 atomów węgla, a R₁ oznacza rodnik fenyłowy o wzorze 2, w którym podstawniki Y i Y₁, jednakowe lub różne, oznaczają atom wodoru, fluoru, chloru, rodnik alkilowy lub grupę alkoksylową o 1 — 3 atomach węgla, grupę nitrową lub trójfluorometylową, przy czym najwyżej jeden z podstawników Y i Y₁ może oznaczać grupę trójfluorometylową lub nitrową, albo podstawniki Y i Y₁ znajdują się przy sąsiednich atomach węgla i oznaczają razem grupę metylenodwuoksy, albo R₁ oznacza grupę tienylową o wzorze 3, w którym Y₂ oznacza atom wodoru, fluoru, chloru lub rodnik alkilowy zawierający 1 — 3 atomów węgla, **znamienny tym**, że utlenia się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym 1-alkilo-4-fenyl-względnie -4-(2'-tienyl)-6,7-metylenodwuoksy-3,4-dwuwodoro-2(1H)-chinazolinon o wzorze 4, w którym R i R₁ mają wyżej wymienione znaczenie.



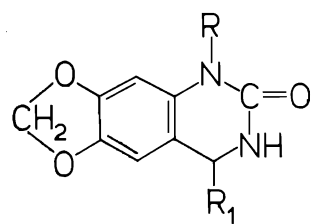
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4