



DANMARK



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(11) FREMLÆGGELSESSKRIFT 143600

(61) Tillæg til patent nr. 137647

(51) Int. Cl.³ C 07 D 239/82

(21) Ansøgning nr. 4458/71 (22) Indleveret den 10. sep. 1971

(24) Løbedag 10. sep. 1971

(44) Ansøgningen fremlagt og
fremlæggelsesskriftet offentliggjort den 14. sep. 1981

(30) Prioritet begæret fra den
11. sep. 1970, 80173/70, JP

(41) Alm. tilg. 12. mar. 1972

(71) SUMITOMO CHEMICAL COMPANY LIMITED, Osaka, JP.

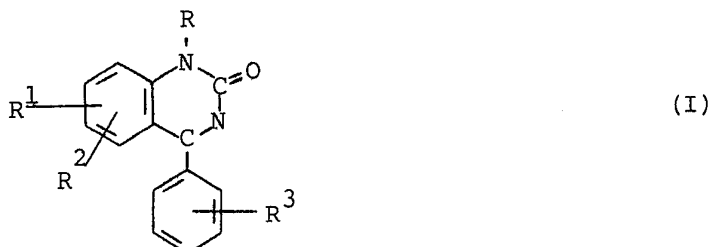
(72) Opfinder: Shigeo Inaba, JP: Michihiro Yamamoto, JP: Kikuo Ishi-
zumi, JP: Kazuo Mori, JP: Masao Koshiba, JP: Hisao Yamamoto, JP.

(74) Fuldmægtig under sagens behandling:

Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

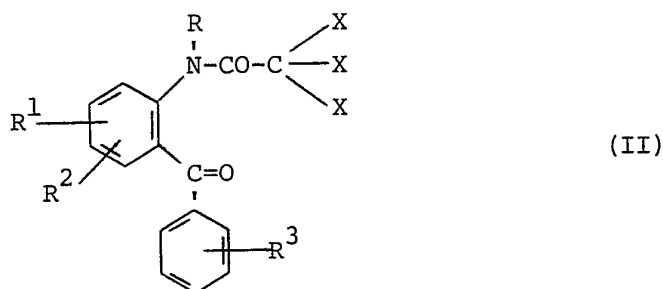
(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1-substituerede
4-phenyl-2(1H)quinazolinonderivater.

Patent nr. 137.647 angår en analogifremgangsmåde til frem-
stilling af 1-substituerede 4-phenyl-2(1H)-quinazolinonderivater
med den almene formel



i hvilken R betyder polyhalogenalkyl med 2-3 carbonatomer og mindst
2 fluoratomer, og R¹, R² og R³ hver især betyder hydrogen, alkyl
med 1-4 carbonatomer, alkoxy med 1-4 carbonatomer, nitro, trifluor-

methyl, alkylthio med 1-4 carbonatomer, alkylsulfonyl med 1-4 carbonatomer eller halogen, og det ejendommelige ifølge hovedpatentet er, at et trihalogenacetamidobenzophenonderivat med formelen



hvor R, R¹, R² og R³ har den ovenfor anførte betydning, og X betyder halogen, omsættes med et ammoniumsalt i nærværelse af et opløsningsmiddel.

Den foreliggende opfindelse angår en anden analogifremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne med formelen (I).

I forbindelserne med formelen (I) indbefatter halogenatomet chlor, brom, iod og fluor, C₁₋₄alkylgruppen betyder f.eks. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl og tert.butyl, C₁₋₄alkoxygruppen betyder f.eks. methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy og tert.butoxy, C₁₋₄alkylthiogrupper betyder f.eks. methylthio, ethylthio eller butylthio, og polyhalogenalkylgruppen betyder f.eks. difluormethyl, dichlormethyl, dibrommethyl, trifluormethyl, trichlormethyl, chlordifluormethyl og pentafluorethyl.

De ifølge opfindelsen fremstillede 1-substituerede 4-phenyl-2(1H)-quinazolinonderivater med formelen (I) har fremragende anti-inflammatorisk og analgetisk virkning med lav toksicitet over for pattedyr. Disse forbindelsers antiinflammatoriske virkning er kraftigere end virkningen af 1,2-diphenyl-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidin (phenylbutazon), og den akutte, subakutte og kroniske toksicitet er meget mindre end for phenylbutazon.

Fra beskrivelsen til dansk patent nr. 129.348 er det kendt, at visse 1-substituerede 4-phenylquinazolin-2-nderivater, der er nært beslægtet med de omhandlede 1-substituerede 4-phenyl-2(1H)-quinazolinonderivater med formelen (I), har anti-inflammatorisk virkning. Det har vist sig, at de 1-substituerede 4-phenyl-2(1H)-quinazolinonderivater med formelen (I) har en overraskende god anti-inflammatorisk virkning i forhold til de ovenfor omtalte

kendte forbindelser, hvilket illustreres nærmere i det følgende.

De omhandlede forbindelsers anti-inflammatoriske virkning er endvidere bestemt ved hjælp af den hæmmende virkning på rottebagpoteødem fremkaldt ved injektion af 0,05 ml 1% 's carrageenin i steriliseret 0,9% 's natriumchloridopløsning.

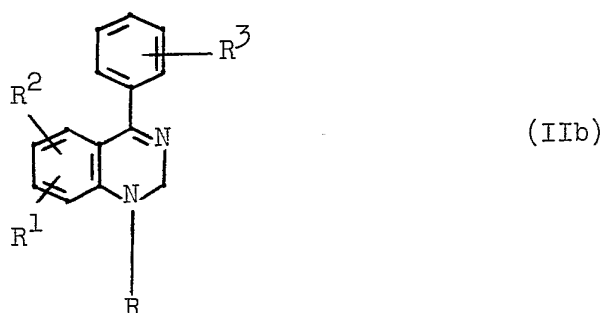
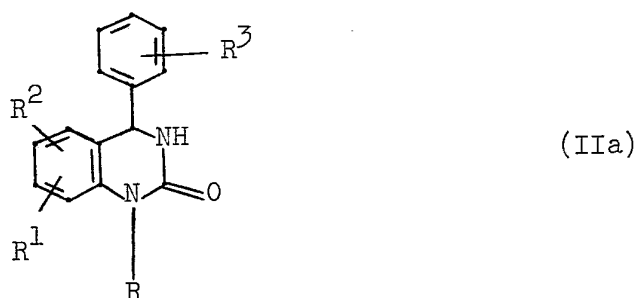
Forsøgsforbindelserne indgives oralt 1 time inden carrageenin-injektionen. Til hver koncentrationsniveau anvendes 6 rotter.

Hos hver rotte måles poterumfanget som indikation for ødem-inhiberingen 3, 4 og 5 timer efter carrageenininjektionen, og gennemsnitsværdien for disse målinger beregnes for hver rotte. Den procentvise ødeminhibering beregnes under anvendelse af formlen $(1 - T/C) \times 100$, hvor T er gennemsnitsværdien for ødemrumfanget for den behandlede gruppe, og C er gennemsnitsværdien for ødemrumfanget for den ubehandlede kontrolgruppe. Forsøgsresultaterne er anført i nedenstående tabel.

Tabel

Forbindelse	Dosis (mg/kg p.o.)	Inhibering af ødem (%)
1-(2',2'-Difluorethyl)-4-phenyl-6-nitro-2(1H)-quinazolinon	20 50	41,2 61,8
1-(2',2',2'-Trifluorethyl)-4-phenyl-2(1H)-quinazolinon	50 100	44,4 50,6
1-(2',2',2'-Trifluorethyl)-4-phenyl-6-chlor-2(1H)-quinazolinon	50 100	37,1 46,4
1-(2',2',2'-Trifluorethyl)-4-phenyl-6-methoxy-2(1H)-quinazolinon	50 100	39,0 51,0
1-(2',2',2'-Trifluorethyl)-4-phenyl-6-nitro-2(1H)-quinazolinon	50 100	48,2 53,1
1-(2',2',3',3'-Tetrafluorpropyl)-4-phenyl-6-methoxy-2(1H)-quinazolinon	50 100	33,3 53,1
1-(2',2',2'-Trifluorethyl)-4-phenyl-6-chlor-3,4-dihydro-2(1H)-quinazolinon (kendt fra beskrivelsen til tilgængelig ans. nr. 3328/71, der har ført til patent nr. 129.348)	100 200	29,7 46,3

Fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse er ejendommelig ved, at en forbindelse med formelen (IIa) eller (IIb)



hvor R^1 , R^2 , R^3 og R har den ovenfor anførte betydning bringes i kontakt med et oxidationsmiddel.

Egnede oxidationsmidler er f.eks. alkalimetalpermanganat, såsom natriumpermanganat og kaliumpermanganat, mangandioxid, magnesiumdioxid, alkalimetalferriicyanid såsom kaliumferriicyanid og mercuriace-tat.

Omsætningen kan fortrinsvis udføres i nærværelse af et opløsningsmiddel eller en opløsningsmiddelblanding. Valget af opløsningsmiddel afhænger af det anvendte oxidationsmiddel, og opløsningsmidlet vælges blandt benzen, toluen, ether, tetrahydrofuran, dioxan, acetone, vand, ethanol, isopropanol og dimethylsulfoxid.

Omsætningen gennemføres sædvanligvis ved en temperatur i området fra ca. stuetemperatur op til kogepunktet for det anvendte opløsningsmiddel.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen forklares nærmere i de følgende eksempler, der illustrerer foretrukne udførelsesformer.

Eksempel 1.

Til en opløsning af 7,77 g 1-(2,2,2-trifluorethyl)-4-phenyl-6-chlor-3,4-dihydro-2(1H)-quinazolinon i 100 ml dioxan sættes dråbevis en suspension af 3,6 g kaliumpermanganat i 30 ml vand ved 20-30°C. Blandingen omrøres derpå i stuetemperatur i 3 timer. Til den fremkomne blanding sættes 1 g myresyre, og omrøringen fortsættes. Det dannede brune bundfald frafiltreres og vaskes med 30 ml dioxan. Filtratet og vaskevaskerne kombineres og koncentreres under formindsket tryk. Remanensen opløses i 50 ml chloroform, og chloroformopløsningen vaskes med vand og tørres over vandfri natriumsulfat.

Opløsningsmidlet fjernes under formindsket tryk, og remanensen omkrystalliseres fra isopropylalkohol, hvorved fås 6,95 g 1-(2,2,2-trifluorethyl)-4-phenyl-6-chlor-2(1H)-quinazolinon med smp. 185-186°C.

Eksempel 2.

Analogt med den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde fremstilles følgende forbindelser:

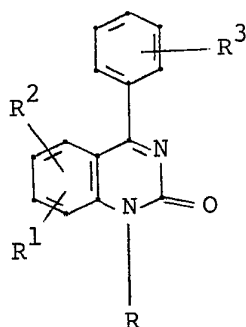
- 1-(2,2,2-trifluorethyl)-4-phenyl-2(1H)-quinazolinon, smp. 181-182°C,
- 1-(2,2,2-trifluorethyl)-4-phenyl-6-nitro-2(1H)-quinazolinon, smp. 207-208°C,
- 1-(2,2,2-trifluorethyl)-4-phenyl-6-methoxy-2(1H)-quinazolinon, smp. 157-158°C,
- 1-(2,2,2-trifluorethyl)-4-phenyl-6-trifluormethyl-2(1H)-quinazolinon, smp. 173-174°C,
- 1-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(o-fluorphenyl)-6-chlor-2(1H)-quinazolinon, smp. 194,5-195,5°C,
- 1-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(m-nitrophenyl)-6-nitro-2(1H)-quinazolinon, smp. 205-206°C,
- 1-(2,2-difluorethyl)-4-phenyl-6-nitro-2(1H)-quinazolinon, smp. 197-197,5°C,
- 1-(2,2,3,3-tetrafluorpropyl)-4-phenyl-6-methoxy-2(1H)-quinazolinon smp. 151-152°C,
- 1-(2,2,3,3,3-pentafluorpropyl)-4-phenyl-6-methyl-2(1H)-quinazolinon, smp. 175-176°C, og
- 1-(2,2,3,3,3-pentafluorpropyl)-4-phenyl-6-methoxy-2(1H)-quinazolinon, smp. 135-136°C.

Eksempel 3.

Analogt med den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde, idet der dog i stedet for 1-(2,2,2-trifluorethyl)-4-phenyl-6-chlor-3,4-dihydro-2(1H)-quinazolinon anvendes 1-(2,2,2-trifluorethyl)-4-phenyl-6-chlor-1,2-dihydroquinazolin, fremstilles 1-(2,2,2-trifluorethyl)-4-phenyl-6-chlor-2(1H)-quinazolinon med smp. 185-186°C.

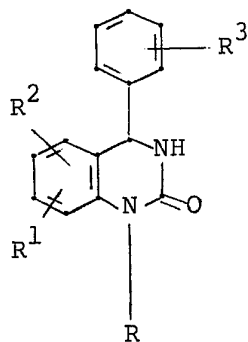
P a t e n t k r a v .

Analogifremgangsmåde til fremstilling af de i patent nr. 137.647 omhandlede 1-substituerede 4-phenyl-2(1H)-quinazolinon-derivater med formlen

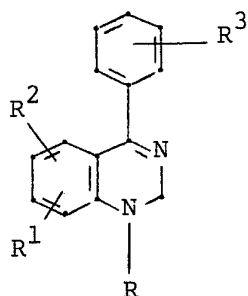


(I)

hvor R^1 , R^2 og R^3 hver især betyder hydrogen, halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, nitro, trifluormethyl, C_{1-4} alkylthio eller C_{1-4} alkylsulfonyl, R betyder en polyhalogenalkylgruppe med 2-3 carbonatomer og mindst 2 fluoratomer, k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse med formlen (IIa) eller (IIb)



(IIa)



(IIb)

hvor R^1 , R^2 , R^3 og R har den ovenfor anførte betydning, bringes i kontakt med et oxidationsmiddel.

Fremdragne publikationer:

Danske patentansøgninger nr. 3228/69 (patent nr. 129047)
3977/70 (patent nr. 127556)
2835/71 (patent nr. 137647)
3328/71 (patent nr. 129348)
3301/72 (patent nr. 129349)
4319/72
Svensk fremlæggelsesskrift nr. 325893.