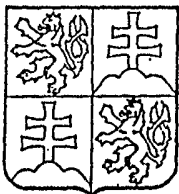


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

272 018

(21) PV 7195-88.0
(22) Přihlášeno 01 11 88

(40) Zveřejněno 14 03 90
(45) Vydáno 26 09 91

(11)

(13) B₁

(51) Int. Cl.⁵
G 07 D 239/88

(75) Autor vynálezu

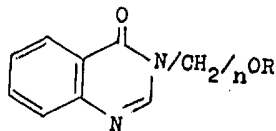
FIŠNEROVÁ LUDMILA ing. CSc.,
BRUNOVÁ BOHUMILA ing. CSc.,
MATUROVÁ EVA MUDr.,
GRIMOVÁ JAROSLAVA MUDr. CSc., PRAHA

(54)

Etherické deriváty 4(3H)-chinazolinonu

(57) Řešení se týká etherických derivátů 4(3H)-chinazolinonu, substituovaného v poloze 3 bifenylyloxyethyl-, bifenylyloxypropyl- nebo 2-naftyloxyethylskupinami. Látky se připravují alkylací 4(3H)-chinazolinonů odpovídajícím halogenetherem v dimethylformamidu v přítomnosti hydridu sodného. Připravené sloučeniny byly testovány na analgetickou účinnost a nejzajímavější z nich, 3-(2-)2,4 - difluor-4-bifenylyloxy(ethyl)-4(3H)-chinazolinon, ve formě hydrochloridu, se ukázal ve srovnávacích testech s aminofenazonem, brufenem, kyselinou acetylsalicylovou a paracetamolem jako účinnější a méně toxický než tato známá analgetika.

Vynález se týká etherických derivátů 4/3H/-chinazolinonu, obecného vzorce I

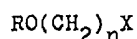


(I),

ve kterém n značí 2 nebo 3 a R 4-bifenylyl, 2-bifenylyl, 2,4'-difluor-4-bifenylyl, 2-naftyl a 6-brom-2-naftyl a jejich hydrochloridů.

Tyto nové sloučeniny byly testovány na analgetickou účinnost a ve srovnávacích testech s aminofenazonem (1-fenyl-2,3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon) vykázaly významnou analgetickou aktivitu při podstatně nižší toxicitě oproti standardu.

Vynález se týká také způsobu výroby látek obecného vzorce I. Podle vynálezu se připravují například tak, že se 4(3H)-chinazolinon alkyluje halogenetherem obecného vzorce II



(II),

ve kterém n a R značí totéž co ve vzorci I, X značí atom chloru nebo bromu, v přítomnosti hydridu sodného v prostředí inertního rozpouštědla, jako je například dimethylformamid, při teplotě 90 až 110 °C, načež se získaná báze popřípadě převádí na hydrochlorid.

Všechny meziprodukty, s výjimkou 2,4'-difluor-4-(2-chlorethoxy)bifenyly jsou známy a byly připraveny známými postupy. Zmíněný difluorovaný β -chlorethylether byl získán z odpovídajícího 4-hydroxybifenyly reakcí s β -chlorethylesterem kyseliny p-toluensulfonové (G.R.Clemo, W.H.Perkin: J.Chem.Soc. 642 (1922)).

Při farmakologickém hodnocení etherů obecného vzorce I vykázal zejména 3-(2-) 2,4'-difluor-4-bifenylyloxy(ethyl)-4(3H)-chinazolinon ve formě hydrochloridu pozoruhodné vlastnosti a získané výsledky opravňují k předpokladu, že by se látka mohla stát používaným analgetikem.

Dosud používaná analgetika, jako je aminofenazon, fenacetin, kyselina acetylsalicylová aj., mají řadu vedlejších nežádoucích účinků. V posledních letech bylo například prokázáno, že aminofenazon, používaný stále v analgetických testech jako standard, je potenciálně kancerogenní a v mnoha zemích bylo jeho používání zakázáno nebo silně omezeno.

Nejúčinnější ze sledované série, látka vzorce I, kde R značí 2,4'-difluor-4-bifenylyl, byla srovnávána s aminofenazonem, brufenem, kyselinou acetylsalicylovou a paracetamolem a výsledky jsou uvedeny v tabuace 1. Analgetická účinnost je vyjádřena hodnotami ED 50, toxicita hodnotami LD 50.

Tabulka 1

Látka	ED 50 mg/kg p.o.	LD 50 mg/kg p.o.
3-(2-)2,4'-difluor-4-bifenyl- nylyloxy(ethyl)-4(3H)- -chinazolinon - báze	71	vyšší než 1000
" - hydrochlorid	26	vyšší než 2000
aminofenazon	104	800
brufen	179	1258
kyselina acetylsalicylová	190	1068
paracetamol	285	1088

Výsledky, uvedené v tabulce 1, doplňuje u vybrané látky nulová hodnota pro gastrotoxicitu a zjištění, že látka není kancerogenní.

Způsob výroby látek obecného vzorce I a nepopsané látky obecného vzorce II je blíže popsán v následujících příkladech provedení.

Příklad 1

a) Příprava báze

K roztoku 8,76 g 4(3H)-chinazolinonu ve 120 ml dimethylformamidu se přidají postupně 2 g 80%ního hydridu sodného při počáteční teplotě 25 °C. Směs se zahřeje za míchání na 100 °C, na této teplotě se udržuje 15 min, ochladí se na 50 °C a přidá se najednou 16,1 g 2,4'-difluor-4-(2-chlorethoxy)bifenyly. Směs se znovu zahřeje a udržuje se 2,5 h při teplotě 98 až 105 °C. Po ochlazení na 20 až 25 °C se naředí vodou, surový produkt se odsaje a po vysušení se překrystaluje z 2-propanolu. Získá se 16,7 g žádané látky, t.t. 183 až 184 °C.

b) Převedení báze na hydrochlorid

Roztok 16,7 g báze, získané popsáním způsobem, ve 185 ml chloroformu se nasatí suchým plynným chlorovodíkem a směs se ponechá 12 h při teplotě 20 až 22 °C krystalovat. Získá se 18 g žádaného hydrochloridu.

Stejným způsobem byly připraveny báze látek 1 až 5, uvedené v tabulce 2.

Tabulka 2

Látka	R	n	T.t. °C	Rozpouštědlo
1	4-C ₆ H ₅ C ₆ H ₄	2	185 až 186	2-propanol
2	2-C ₆ H ₅ C ₆ H ₄	2	161 až 162	"
3	4-C ₆ H ₅ C ₆ H ₄	3	140 až 141	"
4	2-naftyl	2	203 až 204	nitromethan
5	6-Br-2-naftyl	2	246 až 247	"

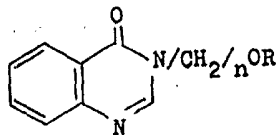
Příklad 2

Příprava 2,4'-difluor-4-(2-chloretoxy) bifenyly

Směs 58,5 g 4-(2,4'-difluorfenyl)fenolu, 13 g hydroxidu sodného, 26 ml vody a 66 g β -chlorethylesteru kyseliny p-toluensulfonové se udržuje za míchání 2 h při teplotě 95 až 100 °C. Po ochlazení na 20 až 25 °C se zředí vodou, produkt se odsaje a pře-krystaluje z vodného ethylalkoholu (2:1). Získá se 35 g žádané látky, t.t. 72 až 74 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

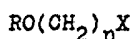
1. Etherické deriváty 4(3H)-chinazolinonu obecného vzorce I



(I),

ve kterém n značí 2 nebo 3 a R 4-bifenylyl, 2-bifenylyl, 2,4'-difluor-4-bifenylyl, 2-naftyl a 6-brom-2-naftyl a jejich hydrochloridy.

2. Způsob výroby etherických derivátů 4(3H)-chinazolinonu obecného vzorce I, vyznačující se tím, že se 4(3H)-chinazolinon alkyluje halogenetherem obecného vzorce II



(II),

ve kterém n a R značí totéž co ve vzorci I a X atom chloru nebo bromu, v přítomnosti hydridu sodného v prostředí inertního rozpouštědla, jako je například dimethylformamid, při teplotě 90 až 110 °C, načež se získaná báze případně převádí na hydrochlorid.