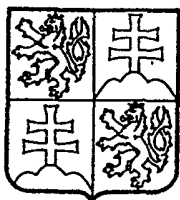


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

269 461

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl. ⁴
C 07 D 239/91

(21) PV 7194-88.M

(22) Přihlášeno 01 11 88

(40) Zveřejněno 12 09 89

(45) Vydáno 21 01 91

(75) Autor vynálezu

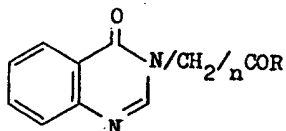
FIŠNEROVÁ LUDMILA ing. CSc.,
BRŮNOVÁ BOHUMILA ing. CSc.,
MATUROVÁ EVA MUDr.,
GRIMOVÁ JAROSLAVA MUDr. CSc.,
TÍKALOVÁ JANA ing.,
KOCFELDOVÁ ZUZANA ing., PRAHA

(54)

Ketonické deriváty 4/3H/-chinazolinonu

(57) Řešení se týká ketonických derivátů 4/3H/-chinazolinonu, substituovaného v poloze 3 oxoethyl nebo oxopropylou skupinou, jejíž karbonyl je vázán k aromatickému zbytku. Látky se připravují alkylací 4/3H/-chinazolinonu příslušnými halogenketony v dimethylformamidu v přítomnosti hydridu sodného nebo Mannichovými bázemi ve vodném methylalkoholu. Sloučeniny byly testovány na analgetickou účinnost a jedna ze série připravených látek, 3-/2-oxo-2-/4-bifenyl/ethyl/-4/3H-chinazolinon, vykazovala ve srovnávacím testu s aminofenazinem stejnou analgetickou účinnost a nižší toxicitu ve srovnání se standardem.

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

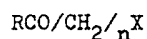


/I/

ve kterém n značí 1 nebo 2 a R 4-isopropylfenyl, 4-isobutylfenyl, 3,4-dimethoxyfenyl, 2,4-dichlorfenyl, 4-methoxyfenyl, 4-chlorfenyl, 4-bifenylyl a 2,4'-difluor-4-bifenylyl.

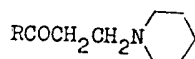
Tyto nové sloučeniny byly testovány na analgetickou účinnost a ve srovnávacích testech s aminofenazonem /1-fenyl-2,3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon/ vykázaly některé z nich významnou analgetickou aktivitu a většinou podstatně nižší toxicitu oproti standardu.

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



/II/,

ve kterém n a R značí totéž co ve vzorci I, X značí atom chloru nebo bromu, v prostředí inertního rozpouštědla, jako je například dimethylformamid, při teplotě 90 až 110 °C, nebo se látky vzorce I, u kterých n značí 2, mohou připravit také alkylací 4/3H/-chinazolinonu Mannichovými bázemi obecného vzorce III



/III/,

ve kterém R značí totéž co ve vzorci I, v prostředí vodného methylalkoholu při teplotě 90 až 100 °C.

Všechny meziprodukty, s výjimkou 4-/2,4'-difluorfenyl/-w-bromacetofenonu a 4-/3-piperidinopropionyl/-2,4'-difluor-4-bifenyly, jsou známy a byly připraveny známými způsoby. Obě tyto dosud nepopsané sloučeniny byly získány ze 4-/2,4'-difluorfenyl/-acetofenonu známými postupy.

Při farmakologickém hodnocení ketonů obecného vzorce I vykazala zejména látka 3-/2-oxo-2-/4-bifenylyl/ethyl-4/3H/-chinazolinon významný analgetický účinek. Látky byly hodnoceny v testu akutní orální toxicity u myši a analgetická účinnost byla hodnocena v testu intraperitoneálního dráždění po orálním podání a je vyjádřena v % inhibice bolesti. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1

Látka	LD 50 mg/kg p.o.	% inhibice bolesti dávka 100 mg/kg p.o.
3-/2-oxo-2-/4-bifenylyl/-ethyl-4/3H/-chinazolinon	vyšší než 1000	64
aminofenazon	804	70

Aminofenazon, používaný dosud v analgetických testech jako standard, má řadu nežádoucích vedlejších účinků. Z tohoto důvodu je jeho používání stále více omezováno a v mnoha zemích byl už úplně z humánní medicíny vyloučen.

Způsob výroby látek obecného vzorce I a dosud nepopsaných látek vzorců II a III je blíže popsán v následujících příkladech provedení.

Příklad 1

K roztoku 5,84 g 4/3H/-chinazolinonu v 80 ml dimethylformamidu se přidá při počáteční teplotě 25 °C postupně 1,24 g 80%ního hydridu sodného, směs se zahřeje 15 min. na 100 °C a po ochlazení na 50 °C se přidá roztok 11 g 4-fenyl- ω -bromacetofenonu ve 25 ml dimethylformamidu, zahřátý na 40 až 45 °C. Směs se potom udržuje 2 h při 98 až 105 °C. Po ochlazení na 20 až 25 °C se zředí vodou, surový produkt se odsaje a překrystaluje z nitromethanu.

Získá se 10 g žádané látky, t.t. 186 až 187 °C.

Stejným způsobem byl připraven 3-/2-oxo-2-/2,4'-difluor-4-bifenylyl/ethyl-4/3H/-chinazolinon, t.t. 222 až 223 °C /nitromethan/. Stejně provedenou alkylací, ale s použitím chlorketonů vzorce II, ve kterém n značí 2, byly získány látky 1 až 4, uvedené v tabulce 2.

Příklad 2

Směs 7,1 g hydrochloridu 4-/3-piperidinopropionyl/-2,4'-difluorbifenyly, 3,1 g 4/3H/-chinazolinonu, 18 ml methylalkoholu a 26 ml vody se zahřívá za míchání 2 h k varu. Po ochlazení se surový produkt odsaje a překrystaluje z 2-propanolu. Získá se 3,8 g žádané látky, t.t. 149 až 151 °C.

Stejným způsobem byly získány látky 5 až 7, uvedené v tabulce 2.

Tabulka 2

Látka	R	n	T.t. °C
1	4-/CH ₃ /CHC ₆ H ₄	2	109 až 110
2	4-/CH ₃ /CHCH ₂ C ₆ H ₄	2	104 až 105
3	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	2	138 až 139
4	4-ClC ₆ H ₄	2	149 až 150
5	4-C ₆ H ₅ C ₆ H ₄	2	186 až 187
6	3,4-/CH ₃ O/CH ₂ C ₆ H ₃	2	163 až 164
7	2,4-CL ₂ C ₆ H ₃	2	114 až 115

Látka 5 byla krystalována z nitromethanu, všechny ostatní z 2-propanolu.

Příklad 3

Příprava 4-/2,4'-difluorfenyl/- ω -bromacetofenonu

K roztoku 22,4 g 4-/2,4'-difluorfenyl/acetofenonu ve 105 ml kyseliny octové se postupně za míchání při teplotě 30 až 40 °C přikape 15,4 g bromu. Směs se udržuje 2 h za míchání při 20 až 25 °C, ochladí se na 10 až 15 °C a rozmíchá se s ledovou vodou. Produkt se odsaje, promyje vodou a po vysušení se překrystaluje z n-hexanu. Získá se 16,4 g žádané látky, t.t. 82 až 84 °C.

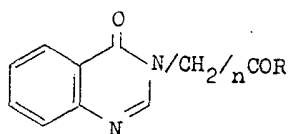
Příklad 4

Příprava 4-/3-piperidinopropionyl/-2,4' - difluorbifenylylu

Směs 24,4 g piperidinhydrochloridu, 9 g paraformaldehydu, 60 ml ethylalkoholu, 0,5 ml konc. kyseliny chlorovodíkové a 46,5 g 4-/2,4'- difluorfenyl/acetofenonu se zahřívá 1 h k varu, přidá se dalších 6 g paraformaldehydu a v zahřívání k varu se pokračuje další 2 h. Po skončení reakci se ještě k horké směsi přidá 500 ml acetonu a po ochlazení na 20 až 22 °C se surový produkt odsaje a překrystaluje ze směsi ethylalkohol:aceton /2:4/. Získá se 38,8 g hydrochloridu žádané Mannichovy báze, t.t. 215 až 217 °C.

P R Ě D M Ě T V Y N Á L E Z U

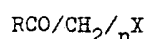
1. Ketonické deriváty 4/3H/-chinazolinonu obecného vzorce I



/I/,

ve kterém n značí 1 nebo 2 a R 4-isopropylfenyl, 4-isobutylfenyl, 3,4-dimethoxyfenyl, 2,4-dichlorfenyl, 4-methoxyfenyl, 4-chlorfenyl, 4-bifenylyl a 2,4'-difluor-4-bifenylyl.

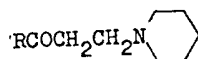
2. Způsob výroby ketonických derivátů 4/3H/-chinazolinonu podle bodu 1 obecného vzorce I, vyznačující se tím, že se 4/3H/-chinazolinon alkyluje halegonketonem obecného vzorce II



/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.

3. Způsob výroby ketonických derivátů 4/3H/-chinazolinonu podle bodu 1 obecného vzorce I, kde n značí 2, vyznačující se tím, že se 4/3H/-chinazolinon alkyluje Mannichovými bázemi obecného vzorce III



/III/,

ve kterém R značí totéž co ve vzorci I, v prostředí vodného methylalkoholu při teplotě 90 až 100 °C.