



[B] (11) KUULUTUSJULKAISU 57101
UTLÄGGNINGSSKRIFT

(45) Patentti myönnetty 12.06.1989
Patent meddelat

(51) Kv.lk./Int.Cl.² C 07 D 239/82

SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansöknin	1901/72
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	04.07.72
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag	04.07.72
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	06.01.73
(44) Nähtävöksiapanon ja kuuljulkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	29.02.80
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	05.07.71
Japani-Japan(JP)	49741/71

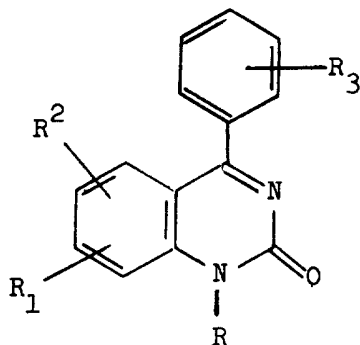
(71) Sumitomo Chemical Company, Limited, 15 Kitahama 5-chome, Higashi-ku, Osaka-shi, Osaka-fu, Japani-Japan(JP)

(72) Michihiro Yamamoto, Hyogo-ken, Kikuo Ishizumi, Osaka-fu, Kazuo Mori, Hyogo-ken, Masao Koshiba, Hyogo-ken, Shigeo Inaba, Hyogo-ken, Hisao Yamamoto, Hyogo-ken, Japani-Japan(JP)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä 1-substituoitujen 4-fenyyli-2(1H)-kinatsolinonien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av 1-substituerade 4-fenyl-2(1H)-kinazolinoner

Esillä olevan keksinnön kohteena on menetelmä 1-substituoitujen 4-fenyyli-2(1H)-kinatsolinonien valmistamiseksi, joiden kaava on



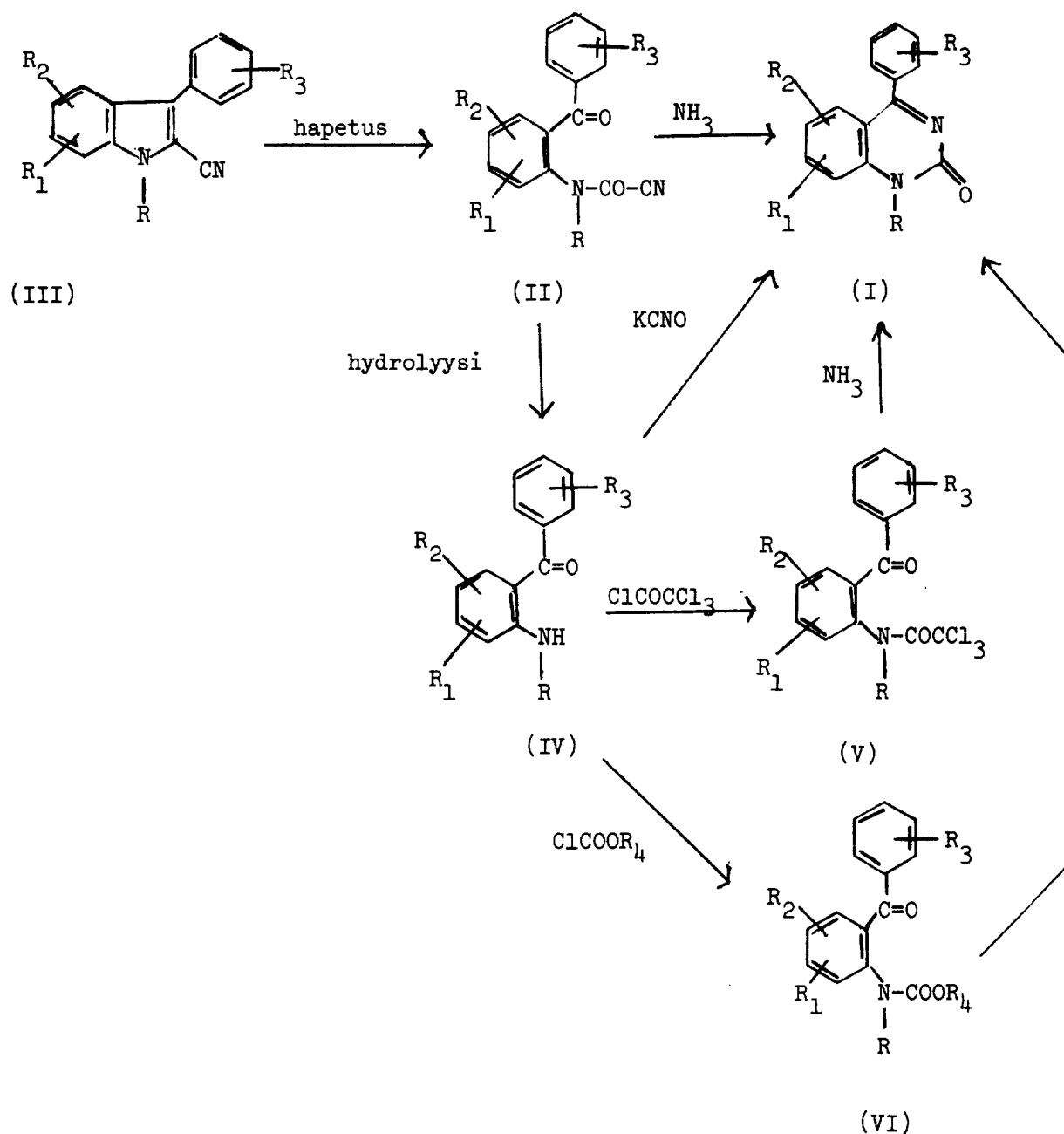
I

jossa R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat kukin vetyatomia, halogeeniatomia, C_{1-4} -alkyyli-ryhmää, C_{1-4} -alkoksi-ryhmää, nitro-ryhmää, trifluorimetyyli-ryhmää, C_{1-4} -alkyyli-

tioryhmää tai C_{1-4} -alkyyლისulfonyyliryhmää, ja R on C_{1-4} -alkyyli-ryhmä, C_{3-5} -alkenyyli-ryhmä, fenyyli- C_{1-4} -alkyyli-ryhmä, C_{3-8} -sykloalkyyli- C_{1-4} -alkyyli-ryhmä, C_{1-4} -alkoksi- C_{1-4} -alkyyli-ryhmä, C_{1-4} -alkyyli- C_{1-4} -alkyyli-ryhmä tai polyhalogeeni- C_{1-4} -alkyyli-ryhmä.

Edellä olevassa ilmaiset "alkyyli" ja "alkenyyli" tarkoittavat sellaisia ryhmiä, jotka on johdettu suoraketjuisista tai haaraketjuisista alifaattisista hiilivedyistä. Ilmaisui "sykloalkyyli" tarkoittaa ryhmää, joka on johdettu syklistä hiilivedyistä, joiden molekyyli-ssä on tavallisesti 3...8 hiiliatomia. Ilmaisui "aryyli" tarkoittaa fenyyliä tai naftyyliä, jossa voi olla yksi tai useampi substituentti. Ilmaisui "halogeeni" tarkoittaa kaikkia halogeeneja (fluoria, klooria, bromia ja jodia). C_{1-4} -alkyyli-ryhmiä ovat esim. metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, isopropyyli-, n-butyli-, isobutyli- ja tertiääriset butyyli-ryhmät, C_{1-4} -alkoksiryhmiä ovat esim. metoksi-, etoksi-, n-propoksi-, isopropoksi-, n-butoksi- ja tertiääriset butoksiryhmät, C_{1-4} -alkyyli-ryhmiä ovat esim. metyyli- C_{1-4} -alkoxy- ja isopropyyli-ryhmät, C_{3-5} -alkenyyli-ryhmiä ovat esim. allyyli-, metallyyli-, butenyyli- ja krotyyli-ryhmät, fenyyli- C_{1-4} -alkyyli-ryhmiä ovat esim. bentsyyli-, klooribentsyyli-, fluoribentsyyli-, metyylibentsyyli-, metoksi-bentsyyli-, nitrobentsyyli- ja fenetyyli-ryhmät, C_{3-8} -sykloalkyyli- (C_{1-4}) -alkyyli-ryhmiä ovat esim. syklopropyylimetyyli-, syklobutyylimetyyli-, syklopentyylimetyyli-, sykloheksyylimetyyli-, syklo-oktyylimetyyli- ja syklopropylylietyyli-ryhmät, C_{1-4} -alkoksi- C_{1-4} -alkyyli-ryhmiä ovat esim. metoksimetyyli-, etoksimetyyli-, isopropoksimetyyli-, 2-metoksietyyli-, 2-etoksietyyli-, 2-propoksietyyli-, 2-isopropoksietyyli- ja 3-etoksi-propyyli-ryhmät, ja polyhalogeeni- C_{1-4} -alkyyli-ryhmiä ovat esim. 2,2,2-trifluorietyyli-, 2,2,2-trikloorietyyli-, 2,2-difluorietyyli-, 2-kloori-2,2-difluorietyyli- ja 2,2,3,3,3-pentafluoripropyli-ryhmät.

Keksinnön mukaista menetelmää ja tunnettuja menetelmiä voidaan kuvata seuraavalla reaktiokaaviolla:



Tunnetuissa menetelmissä reaktionkulku on seuraava:

FI-patentti n:o 54 301

(a-1): $\text{II} \longrightarrow \text{IV} \longrightarrow \text{I}$

(a-2): $\text{II} \longrightarrow \text{IV} \longrightarrow \text{V} \longrightarrow \text{I}$

FI-patenttihakemukset n:o 3074/71 ja 3452/71

(b): $\text{II} \longrightarrow \text{IV} \longrightarrow \text{VI} \longrightarrow \text{I}$

Keksinnön mukainen menetelmä:

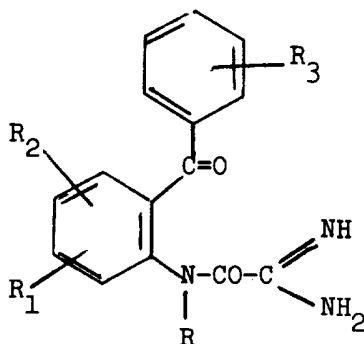
$\text{II} \longrightarrow \text{I}$

Voidaan havaita, että haluttu kaavan I mukainen yhdiste saadaan keksinnön mukaisella menetelmällä yhdessä reaktiovaiheessa kaavan II mukaisesta lähtö-

aineesta, kun tunnetuissa menetelmissä reaktiovaiheita on 2-3. Tämä on ilmeinen tekninen etu, jolla on varsinkin merkitystä teollisessa valmistuksessa.

Vaikka edellä esitetyssä reaktiosarjassa a-2 viimeinen vaihe onkin sangen samankaltainen kuin esillä olevan keksinnön menetelmän reaktiovaihe $\text{II} \rightarrow \text{I}$, niin erona on kuitenkin se, ettei CCl_3 - ja CN -ryhmän reaktiokyky ole aina sama. Tiedetään esimerkiksi (J. Chem. Soc., 1946, 147), että trikloorimetyylisyanidi ($\text{Cl}_3\text{C-CN}$) reagoi ammoniakin kanssa muodostaen triklooriasetamidiinia ($\text{Cl}_3\text{C-C} \begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$).

Tämän reaktion perusteella voitaisiin luonnollisesti odottaa, että kaavan II, jonka syyaniryhmä on karbonyyli-ryhmän aktivoima, mukaisen yhdisteen ja ammoniakin reaktiossa saataisiin kaavan

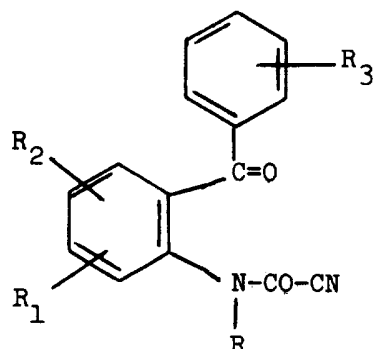


mukaista amidiinia. Kuitenkin yllättäen ja vastoin odotuksia kaavan II mukaisen yhdisteen ja ammoniakin reaktiossa saadaan kaavan I mukaista yhdistettä. Tunnettuun tekniikan tasoon verrattuna voidaan siis keksinnön mukaista menetelmää pitää yllättävänä ja keksinnöllisenä.

2(1H)-kinatsolinonijohdannaisilla (I) tiedetään olevan erinomaisia farmakologisia ominaisuuksia kuten tulehduksia parantavia ja kivun tunnetta lievittäviä ominaisuuksia.

Esillä olevan keksinnön avulla saadaan aikaan uusi ja edullinen menetelmä tällaisten arvokkaiden 2(1H)-kinatsolinonijohdannaisien (I) valmistamiseksi.

Esillä olevan keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että syyanikarbonyyliaminobentsofenonijohdannainen, jonka kaava on

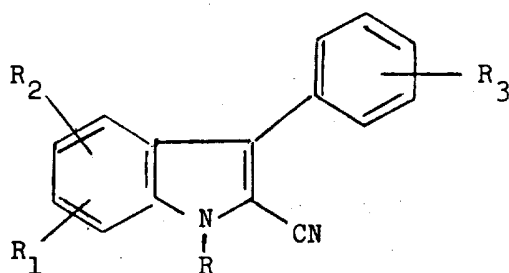


II

jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R tarkoittavat kukin samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan

ammoniakin kanssa, edullisesti liuottimen läsnäollessa.

Lähtöaineena käytettävä syaanikarbonyyliaminobentsofenonijohdannaista (II) valmistetaan tavallisesti saattamalla indolijohdannainen, jonka kaava on seuraava:



(III)

jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R ovat kukin samoja kuin edellä, reagoimaan hapettavan aineen (esim. kromihapon tai otsonin) kanssa.

Reaktiota varten voidaan ammoniakkia käyttää joko sellaisenaan tai johdannaisena, josta ammoniakki voidaan kehittää reaktion aikana. Täten voidaan käyttää kaasumaista ammoniakkia, ammoniakin alkoholiliuosta (esim. ammoniakin metanoliliuosta tai ammoniakin etanoliliuosta), nestemäistä ammoniakkia, ammoniumsuoloja (esim. ammoniumasetaattia, ammoniumformiaattia, ammoniumkarbonaattia, ammoniumfosfaattia). Mikäli käytetään ammoniumsuolaa, voi reaktio järjestelmässä olla mukana jotakin emästä (esim. natriumhydroksidia, kaliumhydroksidia, kaliumkarbonaattia, natriummetoksidia, natriumetoksidia, trietyyliamiinia, pyridiiniä), mikäli tämä on tarpeellista.

Reaktio voidaan suorittaa inertin liuottimen läsnäollessa. Esimerkkejä liuottimista ovat metanoli, etanoli, isopropanoli, tertiäärinen butanoli, 2-etoksietanoli, etyleeniglykoli, vesi, tetrahydrofuraani, dioksaani, pyridiini, bentseeni, tolueeni jne. Näitä liuoksia voidaan käyttää joko yksinään tai yhdistelminä.

Reaktio voidaan suorittaa yleensä huoneen lämpötilassa ja haluttaessa voidaan sitä myös sopivasti säätää käyttämällä korkeampaa tai alempaa lämpötilaa.

Esillä olevan keksinnön mukaista menetelmää havainnollistetaan seuraavissa esimerkeissä.

Esimerkki 1

Liuokseen, jossa oli 6,19 g 2-(N-metyylisyaanikarbonyyliamino)-5-nitro-bentsofenonia 200 ml:ssa etanolia, lisättiin 100 ml etanolia, joka oli kyllästetty ammoniakilla. Seoksen annettiin olla huoneen lämpötilassa 4 päivää. Tämän jälkeen liuotin poistettiin vähennetyssä paineessa. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttämällä kloroformia eluenttina, jolloin saatiin 2,7 g 1-metyyli-4-fenyyli-6-nitro-2(1H)-kinatsolinonia, sp. 270-271°C.

Samalla tavalla valmistettiin seuraavat 2(1H)-kinatsolinonijohdannaiset (I) 30-55 %:n saannoilla:

- 1-metyyli-4-fenyyli-5-kloori-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 258-259°C.
- 1-metyyli-4-fenyyli-6-kloori-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 220-221°C.
- 1-metyyli-4-fenyyli-7-kloori-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 189-190°C.
- 1-metyyli-4-fenyyli-6-metoksi-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 165-166°C.
- 1-metyyli-4-(o-tolyyli)-6-kloori-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 212-213°C.
- 1-metyyli-4-(p-metoksifenyyli)-6-kloori-2(1H)-kinatsolinoni sp. 214-215°C.
- 1-etyyli-4-fenyyli-6-kloori-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 173-174°C.
- 1-etyyli-4-fenyyli-6,7-dimetyyli-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 176-178°C.
- 1-etyyli-4-fenyyli-6-metyyli-7-kloori-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 185-186°C.
- 1-etyyli-4-fenyyli-6-nitro-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 216-217°C.
- 1-isopropyyli-4-fenyyli-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 140-141°C.
- 1-isopropyyli-4-fenyyli-7-metyyli-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 138-139°C.
- 1-isopropyyli-4-fenyyli-6-nitro-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 194-195°C.
- 1-allyyli-4-fenyyli-6-kloori-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 182-183°C.
- 1-allyyli-4-fenyyli-6-nitro-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 201-202°C.
- 1-bentsyyli-4-fenyyli-6-nitro-2(1H)-kinatsolinonia, sp. 173-174°C.
- 1-(o-fluoribentsyyli)-4-fenyyli-6-kloori-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 145-146°C.
- 1-(o-metyylibentsyyli)-4-fenyyli-6-nitro-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 200-201°C.
- 1-(p-nitrobentsyyli)-4-fenyyli-6-nitro-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 211-212°C.
- 1-syklopropyylimetyyli-4-fenyyli-6-kloori-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 174-175°C.
- 1-syklopropyylimetyyli-4-fenyyli-6-bromi-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 163-164°C.
- 1-syklopropyylimetyyli-4-fenyyli-6-fluori-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 168-169°C.
- 1-syklopropyylimetyyli-4-fenyyli-8-kloori-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 163-164°C.
- 1-syklopropyylimetyyli-4-fenyyli-6-metyyli-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 162-163°C.
- 1-syklopropyylimetyyli-4-fenyyli-6-metoksi-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 115-116°C.
- 1-syklopropyylimetyyli-4-fenyyli-6-nitro-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 172-173°C.
- 1-syklopropyylimetyyli-4-fenyyli-6-trifluorimetyyli-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 166-167°C.
- 1-syklopropyylimetyyli-4-fenyyli-6-metyylitio-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 159-160°C.
- 1-syklopropyylimetyyli-4-fenyyli-6-metyylisulfonyyli-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 186-187°C.
- 1-syklopropyylimetyyli-4-(m-kloorifenyyli)-6-kloori-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 144-145°C.

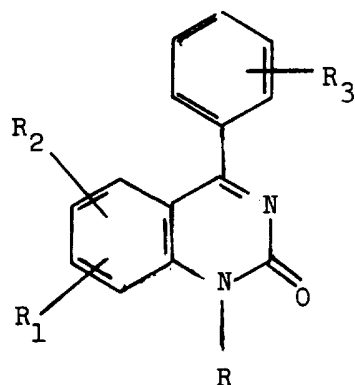
- 1-sykloheksyylimetyyli-4-fenyyli-6-nitro-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 201-202°C.
1-syklo-oktyylimetyyli-4-fenyyli-6-nitro-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 130-131°C.
1-metoksimetyyli-4-fenyyli-6-kloori-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 165-166°C.
1-etoksimetyyli-4-fenyyli-6-nitro-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 162-163°C.
1-(2-etoksietyyli)-4-(o-fluorifenyyli)-6-kloori-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 151-152°C.
1-(2-etoksietyyli)-4-fenyyli-6-nitro-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 128-129°C.
1-(2-isopropoksietyyli)-4-fenyyli-6-nitro-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 119-120°C.
1-(2-metyylitioetyyli)-4-fenyyli-6-nitro-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 140-141°C.
1-(2,2,2-trifluorietyyli)-4-fenyyli-6-kloori-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 185-186°C.
1-(2,2,2-trifluorietyyli)-4-fenyyli-6-metoksi-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 157-158°C.
1-(2,2,2-trifluorietyyli)-4-fenyyli-6-nitro-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 195-196°C.

Esimerkki 2

Liukseen, jossa oli 1,55 g 2-(N-metyylisyaanikarbonyyliamino)-5-nitro-bentsofenonia 25 ml:ssa dioksaania, lisättiin 0,77 g ammoniumasetaattia. Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 7 tuntia, sitten se kaadettiin 150 ml:aan vettä. Saatu seos uutettiin kloroformilla, ja uute pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen eluenttina kloroformia, jolloin saatiin 0,85 g (60 %) 1-metyyli-4-fenyyli-6-nitro-2(1H)-kinatsolinonia, jolla oli sp. 268-269°C.

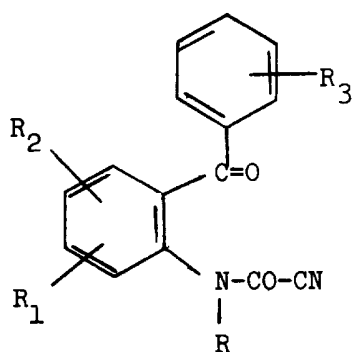
Patenttivaatimus:

Menetelmä 1-substituoitujen 4-fenyyli-2(1H)-kinatsolinonien valmistamiseksi, joiden kaava on



I

jossa R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat kukin vetyatomia, halogeeniatomia, C_{1-4} -alkyyli-ryhmää, C_{1-4} -alkoksi-ryhmää, nitro-ryhmää, trifluorimetyyli-ryhmää, C_{1-4} -alkyyli-tioryhmää tai C_{1-4} -alkyyli-sulfonyyli-ryhmää, ja R on C_{1-4} -alkyyli-ryhmä, C_{3-5} -alkenyyli-ryhmä, fenyyli- C_{1-4} -alkyyli-ryhmä, C_{3-8} -sykloalkyyli- C_{1-4} -alkyyli-ryhmä, C_{1-4} -alkoksi- C_{1-4} -alkyyli-ryhmä, C_{1-4} -alkyyli-tio- C_{1-4} -alkyyli-ryhmä tai polyhalogeeni- C_{1-4} -alkyyli-ryhmä, t u n n e t t u siit-
tä, että syaanikarbonyyliaminobentsofenoni-johdannainen, jonka kaava on

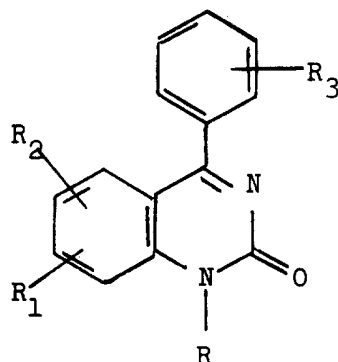


II

jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R tarkoittavat kukin samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan ammoniakin kanssa, edullisesti liuottimen läsnäollessa.

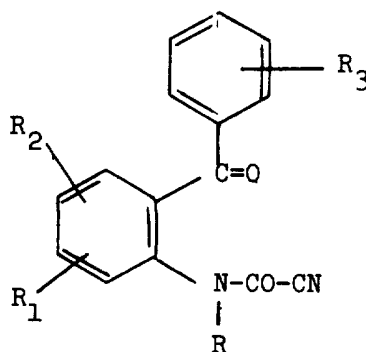
Patentkrav:

Förfarande för framställning av 1-substituerade 4-fenyl-2(1H)-kinazolinon-er med formeln



I

där R_1 , R_2 och R_3 vardera betyder en väteatom, en halogenatom, en C_{1-4} -alkylgrupp, en C_{1-4} -alkoxigrupp, en nitrogrupp, en trifluormetylgrupp, en C_{1-4} -alkyltio-
grupp eller en C_{1-4} -alkylsulfonylgrupp, och R är en C_{1-4} -alkylgrupp, en C_{3-5} -alken-
ylgrupp, en fenyl- C_{1-4} -alkylgrupp, en C_{3-8} -cykloalkyl- C_{1-4} -alkylgrupp, en
alkoxi- C_{1-4} -alkylgrupp, C_{1-4} -alkyltio- C_{1-4} -alkylgrupp eller en polyhalogen-
 C_{1-4} -alkylgrupp, k ä n n e t e c k n a t därav, att ett cyankarbonylaminobenso-
fenonderivat med formeln



II

där R_1 , R_2 , R_3 och R vardera har ovannämnda betydelse, omsätts med ammoniak, före-
trädesvis i närvaro av ett lösningsmedel.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patentansökningar:
3074/71, 3452/71 (C 07 D 239/82).

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 54 301 (C 07 D 239/82).