

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 125929

Int. Cl. C 07 d 51/48 kl. 12p-7/01

Patentsøknad nr. 2031/68 Inngitt 24.5.1968

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 25.11.1969

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 27.11.1972

Prioritet begjært fra: -

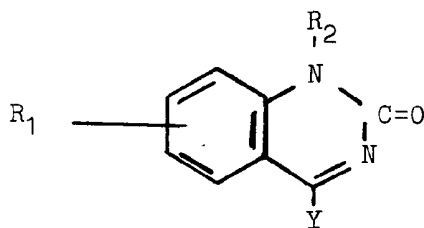
Sandoz A.G.,
Lichtstrasse 35, CH 4002 Basel, Sveits.

Oppfinner: Hans Ott, 3 Breidburn Way,
Convent Station, N.J., USA.

Fullmektig: Siv.ing. Audun Kristensen.

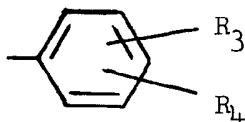
Analogifremgangsmåte for fremstilling av nye,
farmakologisk aktive 4-fenyl-14-chinazolin-
2-on-derivater.

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte for fremstilling av nye, farmakologisk aktive 4-fenyl-14-chinazolin-2-on-derivater med den alminnelige formel I



125929

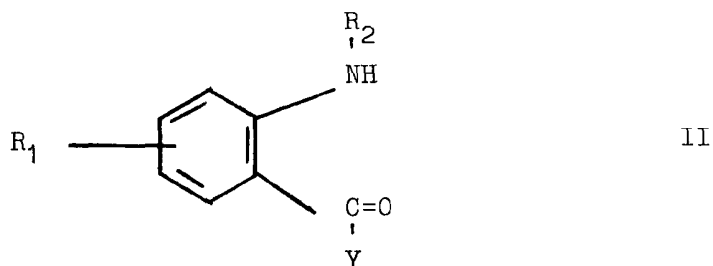
hvor R_1 betyr hydrogen, fluor, klor eller brom, R_2 betyr en alkylgruppe med 1 til 5 karbonatomer, allyl-, metallyl- eller propargylgruppen og Y står for fenyl eller betyr en gruppe med den alminnelige formel



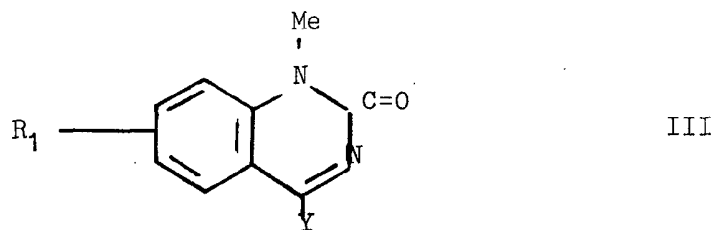
hvor R_3 står for halogen, hydroksey, en alkoksygruppe henholdsvis en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer eller trifluormetylgruppen og R_4 står for hydrogen, halogen, hydrokseygruppen, en alkylgruppe henholdsvis en alkoksygruppe med 1-4 karbonatomer eller en alkoksygruppe med 1-4 karbonatomer.

Det særegne ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen er at

- a) for fremstilling av forbindelsene med den alminnelige formel I omsettes enten forbindelser med den alminnelige formel II



hvor R_1 , R_2 og Y har den ovennevnte betydning, i nærvær av en katalytisk mengde Lewis-syre med et alkylkarbammat hvor alkylgruppen har 1-5 karbonatomer, eller omsettes forbindelser med den alminnelige formel III



hvor R_1 og Y har den ovennevnte betydning og Me står for et alkalimetall i et under reaksjonsbetingelsene inert organisk løsningsmiddel med forbindelser med den

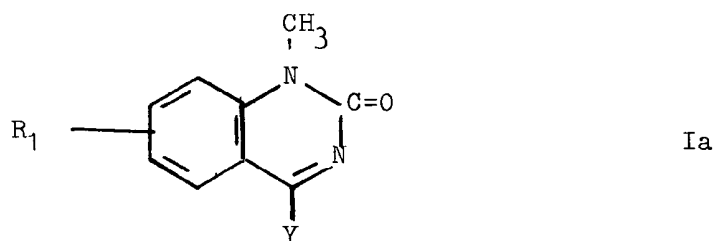
alminnelige formel VII



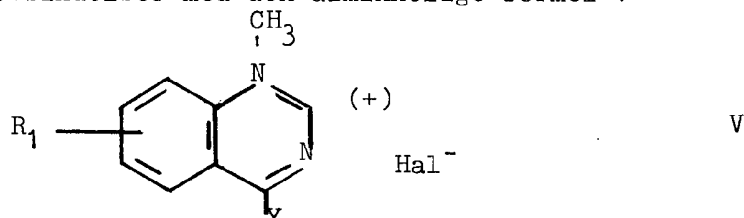
VII

hvor R_2 har den ovennevnte betydning og Hal står for klor, brom eller jod, eller

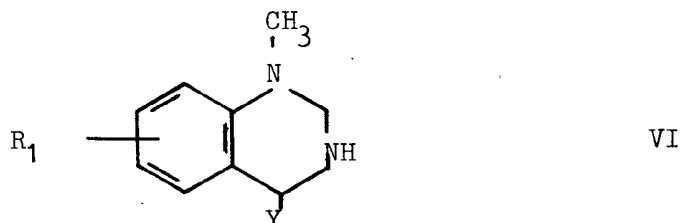
b) for fremstilling av forbindelsene med den alminnelige formel Ia



hvor R_1 og Y har den ovennevnte betydning, oksyderes uten forbindelser med den alminnelige formel V



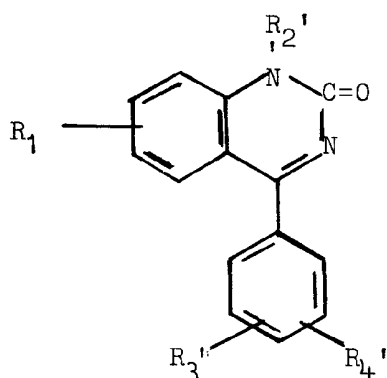
hvor R_1 , Y og Hal har den ovennevnte betydning, i et inert organisk løsningsmiddel, eller oksyderes forbindelser med den alminnelige formel VI



hvor R_1 og Y har den ovennevnte betydning i et inert organisk løsningsmiddel, eller

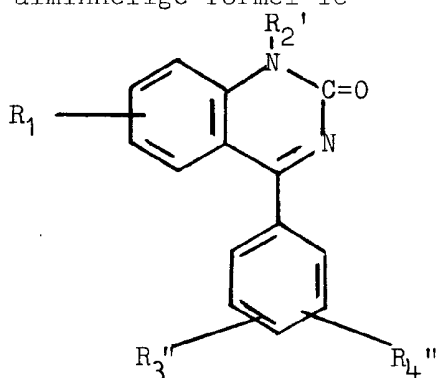
125929

- c) for fremstilling av forbindelsene med den alminnelige formel Ib



Ib

hvor R_1 har den ovennevnte betydning, R_2' står for en alkylgruppe med 1-5 karbonatomer, R_3' står for halogen, en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer, hydroksygruppen eller trifluormetylgruppen og R_4' står for hydrogen, halogen, hydroksygruppen eller en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer, idet minst en av substituentene R_3' eller R_4' er en hydroksygruppe, underkastes forbindelser med den alminnelige formel Ic



Ic

hvor R_1 og R_2' har den ovennevnte betydning og R_3'' står for halogen, en alkoksygruppe henholdsvis en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer, hydroksygruppen eller trifluormetylgruppen og R_4'' står for hydrogen, halogen, hydroksygruppen, en alkylgruppe eller en alkoksygruppe med 1-4 karbonatomer, idet minst en av substituentene R_3'' eller R_4'' betyr en alkoksygruppe med 1-4 karbonatomer, en sur

hydrolyse.

De to under a) angitte fremgangsmåter for fremstilling av forbindelser med den alminnelige formel I utføres med fordel på følgende måte:

(1) Forbindelser med den alminnelige formel II omsettes med alkylkarbamater, fortrinnsvis etyl - karbamat, i nærvær av katalytiske mengder av en Lewis-syre, f.eks. zinkklorid, ved temperaturer mellom 160 og 200°C i 30 min. til 2 timer med hverandre. Omsetningen kan gjennomføres i nærvær av et under reaksjonsbetingelsene inert organisk løsningsmiddel, f.eks. o-diklorbenzen eller uten løsningsmiddel, idet et overskudd av karbamat i det siste tilfelle overtar funksjonen av løsningsmidlet. Etter avsluttet omsetning avkjøles reaksjonsblandingen til romtemperatur og behandles med en blanding bestående av et under reaksjonsbetingelsene inert organisk løsningsmiddel, f.eks. metylenklorid og vann. Etter avskilling, tørring og inndamping av den organiske fase beholdes etter omkrystallisering de rene forbindelser med den alminnelige formel I.

Den ovennevnte omsetning av forbindelser med den alminnelige formel II med alkylkarbamater anvendes fortrinnsvis for fremstilling av forbindelser med den alminnelige formel I, hvori substituenten på ringnitrogenatomet (R_2) er en forgrenet alkylgruppe, idet karbonatomet hvorfra forgreningen utgår er bundet direkte til ringnitrogenatomet.

(2) Forbindelser med den alminnelige formel III, fortrinnsvis deres kalium- eller natriumforbindelser, omsettes med forbindelser med den alminnelige formel VII, fortrinnsvis deres jodider, i et under reaksjonsbetingelsene inert organisk løsningsmiddel, f.eks. dimetylacetamid, dietylacetamid, dimetylformamid, dimetylsulfoksyd eller dioksan. Omsetningen gjennomføres ved temperaturer mellom 20 og 100°C, idet fortrinnsvis omsetningen først foretas ved romtemperatur i 1-4 timer og avsluttes ved koketemperatur. Etter avsluttet omsetning inndampes reaksjonsblandingen og den herved erholdte rest uthelles på is. Det herved dannede bunnfall frafilteres og løses så i et under reaksjonsbetingelsene inert

organisk løsningsmiddel, f.eks. i metylenklorid. Etter avdamping av løsningsmidlet og omkrystallisering erholdes den i henhold til oppfinnelsen fremstilte forbindelse med den alminnelige formel I i ren tilstand.

Den under b) angitte fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med den alminnelige formel Ia gjennomføres fortrinnsvis på følgende måte:

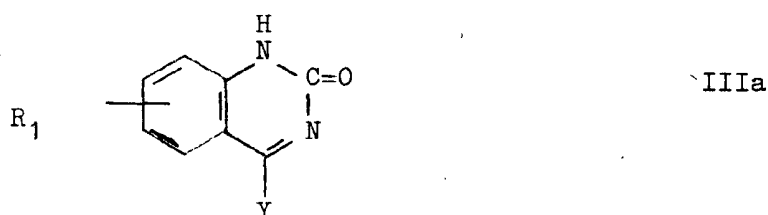
Forbindelser med den alminnelige formel V eller forbindelser med den alminnelige formel VI løses i et under reaksjonsbetingelsene inert organisk løsningsmiddel, f.eks. rensset dioksan eller aceton, og løsningene tilsettes ved romtemperatur vandige løsninger av natrium- eller kaliumpermanganat. Etter avsluttet omsetning spaltes overskytende oksydasjonsmiddel ved tilsetning av teknisk dioksan og/eller maursyre, og/eller natriumtiosulfat. Deretter frafiltreres, filtratet inndampes og behandles med en blanding bestående av et under reaksjonsbetingelsene inert organisk løsningsmiddel, f.eks. metylenklorid, og vann. Den organiske fase fraskilles, vaskes med en vandig alkalisk løsning og vann, tørres og inndampes. Etter løsning av resten i et under reaksjonsbetingelsene inert organisk løsningsmiddel, f.eks. etylacetat, erholdes ved tilsetning av et fellingsmiddel, f.eks. dietyleter, forbindelsene med den alminnelige formel Ia i ren tilstand.

Den under c) angitte fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med den alminnelige formel Ib gjennomføres fortrinnsvis på følgende måte:

Forbindelser med den alminnelige formel Ic oppvarmes sammen med vandig bromhydrogensyre eller en løsning av hydrogenbromid i eddiksyre ved temperaturer mellom 60 og 110°C, fortrinnsvis ved koketemperatur. Etter avsluttet omsetning innstilles reaksjonsblandingen alkalisk ved tilsetning av et egnet alkalisk agens, f.eks. en vandig ammoniumhydroksydøsning, og ekstraheres ved hjelp av et egnet under reaksjonsbetingelsene inert organisk løsningsmiddel, f.eks. etylacetat. De herved ekstraherte forbindelser med den alminnelige formel Ib isoleres deretter ved avdamping av løsningsmidlet og renses ved omkrystallisering.

De i fremgangsmåtettrinn a) som utgangsf forbindelser anvendte forbindelser med den alminnelige formel III er nye og det er i det følgende beskrevet en fremgangsmåte for deres fremstilling:

Forbindelser med den alminnelige formel IIIa



hvor R_1 og Y har den ovennevnte betydning omsettes i et under reaksjonsbetingelsene inert organisk løsningsmiddel, f.eks. dimetylacetamid, dietylacetamid, dimetylformamid, dimetylsulfoksyd eller dioksan ved romtemperatur med egnede alkalimetallforbindelser, fortrinnsvis kalium- eller natriumforbindelser, som f.eks. natriumhydrid, eller alkalimetallalkoholater som natrium- eller kaliummetylat, natrium- eller kaliumetylat etc. De således erholdte forbindelser med den alminnelige formel III isoleres og renses deretter enten på i og for seg kjent måte eller anvendes mens de ennå er i løsning for den i fremgangsmåtettrinn a) angitte omsetning.

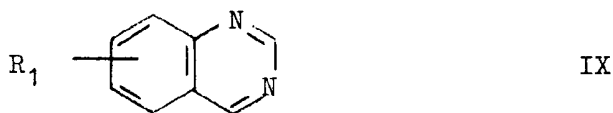
De i fremgangsmåtettrinn b) som utgangsf forbindelser anvendte forbindelser med den alminnelige formel VI er nye og en fremgangsmåte for deres fremstilling er beskrevet i det følgende:

Forbindelser med den alminnelige formel V løses i et under reaksjonsbetingelsene inert organisk løsningsmiddel, f.eks. en lavere alkohol som metanol eller etanol, eller i blandinger av disse lavere alkoholer med andre under reaksjonsbetingelsene inerte organiske løsningsmidler, som metylenklorid eller kloroform, eller med vann og behandles ved temperaturer mellom 20 og 80°C med egnede reduksjonsmidler som borhydrid, fortrinnsvis natriumborhydrid. Etter avsluttet reduksjon spaltes overskudd av reduksjonsmiddel på

kjent måte, f.eks. ved tilsetning av eddiksyre og løsningsmidlet avdampes. Ved behandling av resten med en blanding bestående av et under reaksjonsbetingelsene inert organisk løsningsmiddel, f.eks. metylenklorid, og en vandig alkalisk løsning og påfølgende fraskilling, tørking og avdamping av det organiske skikt isoleres forbindelsene med den alminnelige formel VI og renses deretter enten på kjent måte eller anvendes videre i rå tilstand. På grunn av den ringe stabilitet av forbindelsene med den alminnelige formel VI er det anbefalt å videreanvende disse forbindelser så hurtig som mulig.

De såvel i fremgangsmåtettrinn b) som også for fremstilling av forbindelser med den alminnelige formel VI som utgangsf forbindelser anvendte forbindelser med den alminnelige formel V er nye og det er det følgende beskrevet en fremgangsmåte for deres fremstilling:

Forbindelser med den alminnelige formel IX



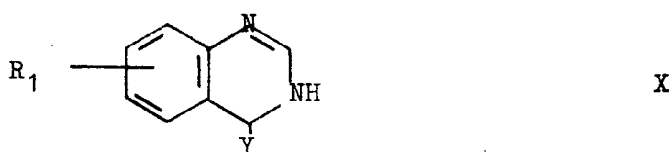
hvor R_1 har den ovennevnte betydning, omsettes enten med forbindelser med den alminnelige formel XII



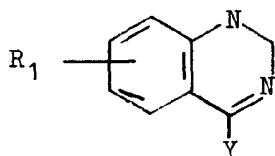
hvor Y har den ovennevnte betydning og Hal' står for klor eller brom, eller med forbindelser med den alminnelige formel XIII



hvor Y har den ovennevnte betydning, ved romtemperatur i et under reaksjonsbetingelsene inert organisk løsningsmiddel, f.eks. dietyleter, og reaksjonsproduktet spaltes med vann. De herved erholdte forbindelser med den alminnelige formel X

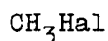


hvor R_1 og Y har den ovennevnte betydning, løses deretter i et under reaksjonsbetingelsene inert organisk løsningsmiddel, f.eks. dioksan eller aceton, og den erholdte løsning tilsettes ved romtemperatur den vandige løsning av et egnet oksydasjonsmiddel, f.eks. natrium- eller kaliumpermanganat og oksyderes på denne måte til forbindelser med den alminnelige formel XI



XI

Forbindelsene med den alminnelige formel XI omsettes deretter med forbindelser med den alminnelige formel VIII



VIII

hvor Hal har den ovennevnte betydning, fortrinnsvis dog med metylenklorid, ved temperaturer mellom 20 og 45°C enten i et under reaksjonsbetingelsene inert organisk løsningsmiddel som kloroform eller aceton eller i et overskudd av forbindelser med den alminnelige formel VIII. Fortrinnsvis gjennomføres omsetningen uten løsningsmiddel ved innvirkning av metyljodid i løpet av 1-4 timer ved romtemperatur og deretter ved kokepunktet for metyljodidet. Hvis det imidlertid for omsetning anvendes et ved romtemperatur gassformet metylhalogenid, er det hensiktsmessig å gjennomføre reaksjonen i nærvær av et under reaksjonsbetingelsene inert organisk løsningsmiddel, f.eks. kloroform eller aceton.

De i fremgangsmåtettrinn c) som utgangsforbindelser anvendte forbindelser med den alminnelige formel Ic utgjør en spesialform for forbindelsene med den alminnelige formel I og kan som disse, ved å gå ut fra de tilsvarende forbindelser, hvis R_2 betyr en lavere alkylgruppe med 1-5 karbonatomer, fremstilles etter den under a) angitte fremgangsmåte eller, hvis R_2 står for metyl, også fremstilles etter den under b) angitte fremgangsmåte.

Forbindelsene med den alminnelige formel Ib utgjør en spesialform av forbindelsene med den alminnelige formel I og kan likeledes fremstilles etter den under a) angitte fremgangsmåte eller, hvis R_2' betyr metyl, også fremstilles etter den under b) angitte

125929

fremgangsmåte. Fortrinnsvis erholdes imidlertid forbindelsene med den alminnelige formel Ib etter den under c) angitte fremgangsmåte.

Forbindelsene med den alminnelige formel Ia, som likeledes utgjør en spesialform av forbindelsene med den alminnelige formel I, kan ved siden av den fortrinnsvis anvendte under b) angitte fremgangsmåte, i den utstrekning R_2 står for metyl, også erholdes etter den under a) angitte fremgangsmåte.

De som utgangsforbindelser for den under a) angitte fremgangsmåte anvendte forbindelser med den alminnelige formel II er enten kjente eller kan fremstilles fra i handelen tilgjengelige forbindelser på i og for seg kjent måte.

De som utgangsforbindelser anvendte forbindelser med den alminnelige formel IIIa er enten kjent eller kan fremstilles etter den i japansk patent 20865/65 beskrevne fremgangsmåte. Likeledes er noen av de under den alminnelige formel XI fallende forbindelser kjent eller kan fremstilles etter den i J. Chem. Soc. 1927 (1952) beskrevne fremgangsmåte.

De ved fremgangsmåten i henhold til forbindelsen fremstillbare forbindelser med den alminnelige formel I utmerker seg ved farmakologisk virkning ved dyreforsøk. Særlig besitter disse forbindelser betennelseshemmende, antipyretiske og analgetiske virkninger.

Den daglig administrerbare mengde av forbindelsene med den alminnelige formel I utgjør mellom 5 og 20 mg pr. kg legemsvekt, gitt i flere (2 - 4) daglige doser eller i retardert form.

For de fleste pattedyr er en tilførsel mellom 300 og 600 mg daglig tilstrekkelig. Applikasjonsformer for intern administrering

inneholder mellom 75 og 300 mg av forbindelsene med den alminnelige formel I blandet med en fast eller fytende farmasøytisk bærer.

De ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen fremstillbare forbindelser kan anvendes som legemiddel alene eller i tilsvarende legemiddelformer for oral eller parenteral administrering. For fremstilling av egnede legemiddelformer forarbeides forbindelsene med uorganiske eller organiske, farmakologisk indifferente hjelpestoffer.

I de etterfølgende eksempler, som skal illustrere utførelsen av fremgangsmåten for fremstilling av forbindelsene med formel I samt de anvendte utgangsforbindelser, er alle temperaturangivelser i °C og er korrigert.

Eksempel 1: 1-metyl-4-fenyl-1H-chinazolinon-(2)

a) 1-metyl-4-fenyl-chinazolinium-jodid

En løsning av 2 g 4-fenylchinazolin i 10 ml metyljodid får stå over natten ved romtemperatur og oppvarmes deretter i 8 timer under tilbakelöp. Den erholdte blanding avkjöles, det krystalline bunnfall frafiltreres og vaskes med dietyleter. Det således erholdte 1-metyl-4-fenyl-chinazolinium-jodid smelter ved 200 - 201°C.

b) 1-metyl-4-fenyl-1H-chinazolinon-(2)

Til en suspensjon av 5,7 g 1-metyl-4-fenyl-chinazolinium-jodid i 300 ml renset dioksan tilsettes langsomt en lösning av 4 g kaliumpermanganat i 150 ml vann. Deretter får reaksjonsblandingen stå i 15 min. ved romtemperatur og tilsettes 10 ml dioksan samt 25 ml av en 1% vandig natriumtiosulfatlösning, hvorved overskudd av permanganet spaltes og dannet jod reduseres. Den erholdte blanding

125929

filtreres og filtratet inndampes i vakuum til 100 ml. Deretter tilsettes 80 ml metylenklorid og 80 ml vann. Den organiske fase fraskilles, vaskes først med 50 ml av en 2% vandig natriumkarbonatløsning og så med 40 ml vann, og tørres deretter over natriumsulfat og inndampes i vakuum. Resten løses i 10 ml etylacetat, den erholdte løsning tilsettes 8 ml dietyleter og det herved erholdte krystalline bunnfall frafiltreres. Det erholdes 1-metyl-4-fenyl-1H-chinazolinon-(2) med smp. 142 - 143°C.

Eksempel 2: 1-metyl-4-fenyl-1H-chinazolinon-(2)

a) 1-metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin

Til en løsning av 18 g 1-metyl-4-fenyl-chinazolinium-jodid i 500 ml abs. etanol og 250 ml metylenklorid tilsettes ved romtemperatur 6 g natriumborhydrid i små porsjoner. Etter 45 min. tilsettes 3 ml eddiksyre for spalting av overskytende natriumborhydrid. Deretter inndampes i vakuum og resten behandles med 180 ml metylenklorid og 10 ml av en vandig 5 N natriumhydroksydløsning. Den organiske fase fraskilles, vaskes med 250 ml vann, tørres over natriumsulfat og inndampes, idet 1-metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin erholdes som en olje.

b) 1-metyl-4-fenyl-1H-chinazolinon-(2)

Til en løsning av 12 g 1-metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin i 500 ml rensed dioksan tilsettes langsamt en løsning av 13,2 g kaliumpermanganat i 250 ml vann. Etter avsluttet tilsetning får reaksjonsblandingen stå i 10 min. ved romtemperatur og tilsettes 25 ml teknisk dioksan for fjernelse av overskytende permanganat. Deretter filtreres den erholdte blanding, filtratet inndampes i vakuum til 100 ml og deretter tilsettes 120 ml metylenklorid og 150 ml vann. Den organiske fase fraskilles, vaskes først med 150 ml av en 2% vandig natriumkarbonatløsning og deretter med 100 ml vann, tørres over natriumsulfat og inndampes i vakuum. Resten løses i 30 ml etylacetat, den erholdte løsning tilsettes

15 ml dietyleter og det krystalline bunnfall frafiltreres, idet det erholdes 1-metyl-4-fenyl-1H-chinazolinon-(2) med smp. 142-143°C.

Eksempel 3: 1-metyl-4-fenyl-1H-chinazolinon-(2)

En blanding av 1 g o-metylaminobenzofenon, 2 g etyluretan og 20 mg zinkklorid holdes i 1 1/4 time ved 180-190°C (oljebad-temperatur), avkjøles deretter til romtemperatur og tilsettes 100 ml av en blanding av metylenklorid/vann (1:1). Den organiske fase fraskilles, tørres over vannfritt natriumsulfat, filtreres og løsningsmidlet avdampes. Etter omkrystallisering av resten fra etylacetat erholdes 1-metyl-4-fenyl-1H-chinazolinon-(2) med smp. 141-143°C.

Eksempel 4: 1-etyl-4-fenyl-1H-chinazolinon-(2)

0,75 g natriumhydrid (50% suspensjon i mineralolje) tilsettes ved romtemperatur en løsning av 2,2 g 4-fenyl-1H-chinazolinon-(2) i 50 ml dimetylacetamid. Den erholdte blanding, som inneholder natriumforbindelsen av 4-fenyl-1H-chinazolinon-(2), røres i 15 min. ved romtemperatur og tilsettes deretter 4 ml etyljodid. Deretter røres i 30 min. ved romtemperatur og for fullstendig gjøring av reaksjonen oppvarmes i 30 min. ved 60°C. Blandingen inndampes i vakuum idet løsningsmidlet derved i stor utstrekning fjernes, og resten uthelles på 100 g is. Deretter frafiltreres, resten løses i 50 ml metylenklorid og den erholdte løsning førres over natriumsulfat. Etter inndamping i vakuum og omkrystallisering av den oljeaktige rest fra etylacetat erholdes 1-etyl-4-fenyl-1H-chinazolinon-(2) med smp. 183-185°C.

Eksempel 5: 1-metyl-4-fenyl-6-klor-1H-chinazolinon-(2)

0,75 g natriumhydrid (50% suspensjon i mineralolje) tilsettes ved romtemperatur en løsning av 2,56 g 4-fenyl-6-klor-1H-chinazolinon-(2) i 100 ml dimetylformamid. Den erholdte blanding, som inneholder natriumforbindelsen av 4-fenyl-6-klor-1H-chinazolinon-(2), røres i 15 min. ved romtemperatur og tilsettes deretter 4 ml metyljodid. Deretter røres i 30 min. ved romtemperatur, for vidtgående fjernelse av løsningsmidlet inndampes i vakuum og resten uthelles på 100 g is. Det utfelte bunnfall frafiltreres,

løses i 50 ml metylenklorid og den erholdte løsning tørres over natriumsulfat og løsningsmidlet inndampes i vakuum. Etter omkrystallisering av den oljeaktige rest fra etylacetat erholdes 1-metyl-4-fenyl-6-klor-1H-chinazolinon-(2) med smp. 223-224°C.

Tilsvarende den i eksempel 5 beskrevne fremgangsmåte erholdes ved erstatning av det deri anvendte 4-fenyl-6-klor-1H-chinazolinon-(2) med en ekvivalent mengde av 4-fenyl-1H-chinazolinon-(2) over den tilsvarende natriumforbindelse, ved erstatning av metyljodid med en ekvivalent mengde

av n-propyljodid den ønskede forbindelse 1-n-propyl-4-fenyl-1H-chinazolinon-(2) med smp. 131°C,

av n-butylbromid den ønskede forbindelse 1-n-butyl-4-fenyl-1H-chinazolinon-(2) med smp. 103-104°C (etter omkrystallisering fra etylacetat/dietyleter (1:1)),

av n-amylbromid den ønskede forbindelse 1-n-amyl-4-fenyl-1H-chinazolinon-(2) med smp. 121-122°C,

av allyljodid den ønskede forbindelse 1-allyl-4-fenyl-1H-chinazolinon-(2) med smp. 159-160°C,

av propargyljodid den ønskede forbindelse 1-propargyl-4-fenyl-1H-chinazolinon-(2) med smp. 181°C (etter omkrystallisering fra etanol).

Eksempel 6: 1-metyl-4-(p-klorfenyl)-1H-chinazolinon-(2)

a) 4-(p-klorfenyl)-chinazolin

Til en eterisk løsning av p-klorfenyllitium (erholdt ved omsetning av 0,96 g p-bromklorbenzen i 10 ml abs. dietyleter med 3,1 ml av 1,6 molar løsning av n-butyllitium i heksan i 30 min. ved romtemperatur) tilføyes 0,65 g chinazolin i 10 ml abs. dietyleter og den erholdte blanding røres i 10 min. Det erholdte litiumsalt spaltes ved rysting av reaksjonsblandingen med 10 ml vann. Deretter fraskilles den organiske fase, tørres over vannfritt natriumsulfat, filtreres og filtratet inndampes i vakuum. Etter omkrystallisering av resten fra etylacetat erholdes 4-(p-klorfenyl)-3,4-dihydrochinazolin med smp. 166-167°C.

Til en løsning av 5 g 4-(p-klorfenyl)-3,4-dihydrochinazolin i 200 ml tørr dioksan tilsettes ved romtemperatur porsjonsvis 60 ml av en vandig kaliumpermanganatløsning (5,27 g kalium permanganat i 100 ml vann). Deretter spaltes overskytende permanganat ved dråpevis tilsetning av maursyre til avfarving av løsningen. Det utfelte uorganiske bunnfall frafiltreres og filtratet inndampes i vakuum. Deretter behandles resten med 100 ml av en blanding av metylenklorid/vann (1:1), den organiske fase fraskilles, tørres over vannfritt natriumsulfat, filtreres og filtratet inndampes i vakuum. Etter omkrystallisering av resten fra dietyleter erholdes 4-(p-klorfenyl)-chinazolin med smp. 122-123°C.

b) 1-metyl-4-(p-klorfenyl)-chinazoliniumjodid

En løsning av 4,5 g 4-(p-klorfenyl)-chinazolin i 55 ml metyljodid får stå i 16 timer ved romtemperatur og deretter oppvarmes i 18 timer under tilbakebølging. Den erholdte blanding avkjøles, det utfelte krystalline bunnfall frafiltreres og vaskes med dietyleter, idet 1-metyl-4-(p-klorfenyl)-chinazoliniumjodid med smp. 222-225°C erholdes.

Tilsvarende den i det ovenstående eksempel beskrevne fremgangsmåte erholdes ved omsetning av metyljodid

- | | |
|---|---|
| (1) med 4-(p-metoksyfenyl)-chinazolin
den ønskede forbindelse | 1-metyl-4-(p-metoksyfenyl)-
chinazoliniumjodid med smp.
228-232°C (etter omkrystall-
isering fra etanol), |
| (2) med 4-(2,6-dimetoksyfenyl)-
chinazolin den ønskede
forbindelse | 1-metyl-4-(2,6-dimetoksy-
fenyl)-chinazoliniumjodid
med smp. 198-202°C (under
spalting) (etter omkrystall-
isering fra etylacetat), |
| (3) med 4-(m-klorfenyl)-china-
zolin den ønskede forbindelse | 1-metyl-4-(m-klorfenyl)-
chinazoliniumjodid med smp.
200-210°C, |
| (4) med 4-(m-trifluormetyl-fenyl)-
chinazolin den ønskede
forbindelse | 1-metyl-4-(m-trifluormetyl-
fenyl)-chinazoliniumjodid med
smp. 208-210°C, og |

- (5) med 4-(2,3-dimetylfenyl)-
chinazolin den ønskede
forbindelse

1-metyl-4-(2,3-dimetylfenyl)-
chinazoliniumjodid med smp.
208-210°C.

c) 1-metyl-4-(p-klorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin

Til en løsning av 6,7 g 1-metyl-4-(p-klorfenyl)-chinazoliniumjodid i 200 ml abs. etanol og 100 ml metylenklorid tilsettes i små porsjoner og ved romtemperatur 3,5 g natriumborhydrid. Etter 45 min. tilsettes 1,5 ml eddiksyre for spalting av overskytende natriumborhydrid. Løsningsmidlet avdampes deretter i vakuum og resten behandles med 100 ml metylenklorid, 5 ml av en vandig 5 N natriumhydroksydløsning. Deretter fraskilles den organiske fase, vaskes med 250 ml vann, tørres over natriumsulfat og inndampes, idet 1-metyl-4-(p-klorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin erholdes som en olje.

Tilsvarende den i det ovenstående eksempel beskrevne fremgangsmåte erholdes ved erstatning av det deri anvendte 1-metyl-4-(p-klorfenyl)-chinazoliniumjodid i det enkelte tilfelle med en ekvivalent mengde av de i tillegget til eksempel 6b) erholdte forbindelser de ønskede forbindelser

- (1) 1-metyl-4-(p-metoksyfenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin (som en olje)
- (2) 1-metyl-4-(2,6-dimetoksyfenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin med smp. 157°C (etter omkrystallisering fra etylacetat),
- (3) 1-metyl-4-(m-klorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin (som en olje),
- (4) 1-metyl-4-(m-trifluormetylfenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin (som en olje), samt
- (5) 1-metyl-4-(2,3-dimetylfenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin (som en olje).

d) 1-metyl-4-(p-klorfenyl)-1H-chinazolinon-(2)

Til en løsning av 0,5 g 1-metyl-4-(p-klorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin i 20 ml renset dioksan tilsettes langsomt en løsning av 0,625 g kaliumpermanganat i 12 ml vann. Etter avsluttet tilsetning får reaksjonsblandingen stå i 10 min. ved romtemperatur og deretter tilsettes 5 ml teknisk dioksan for

fjernelse av overskytende permanganat. Den erholdte blanding filtreres og filtratet inndampes i vakuum til et volum på 10 ml. Deretter uthelles i isvann, den erholdte blanding filtreres og resten vaskes med vann, idet 1-metyl-4-(p-klorfenyl)-1H-chinazolinon-(2) med smp. 195°C erholdes.

Tilsvarende den i det ovenstående eksempel beskrevne fremgangsmåte erholdes ved erstatning av det deri anvendte 1-metyl-4-(p-klorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin i det enkelte tilfelle med en ekvivalent mengde av de i tillegget til eksempel 6c) erholdte forbindelser de ønskede forbindelser

- (1) 1-metyl-4-(p-metoksyfenyl)-1H-chinazolinon-(2) med smp. 184°C (etter omkrystallisering fra etylacetat),
- (2) 1-metyl-4-(2,6-dimetoksyfenyl)-1H-chinazolinon-(2) med smp. 166-167°C (etter omkrystallisering fra etylacetat),
- (3) 1-metyl-4-(m-klorfenyl)-1H-chinazolinon-(2) med smp. 95-96°C (etter rensing ved utfelling av hydrokloridet fra aceton og påfølgende frigivelse av basen såvel som omkrystallisering av denne fra dietyleter/petroleter (1:1)),
- (4) 1-metyl-4-(m-trifluormetylfenyl)-1H-chinazolinon-(2) med smp. 165-167°C (etter omkrystallisering fra etylacetat/dietyleter (1:1)), samt
- (5) 1-metyl-4-(2,3-dimetylfenyl)-1H-chinazolinon-(2) med smp. 186-188°C (etter omkrystallisering fra etylacetat).

Eksempel 7: 1-metyl-4-(o-klorfenyl)-6-klor-1H-chinazolinon-(2)

Tilsvarende den i eksempel 5 beskrevne fremgangsmåte erholdes ved erstatning av det deri anvendte 4-fenyl-6-klor-1H-chinazolinon-(2), dimetylformamid og natriumhydrid med henhv. ekvivalente mengder av 4-(o-klorfenyl)-6-klor-1H-chinazolinon-(2), dimetylacetamid og natriummetoksyd den ønskede forbindelse 1-metyl-4-(o-klorfenyl)-6-klor-1H-chinazolinon-(2) med smp. 191-194°C.

Eksempel 8: 1-metyl-4-(p-hydroksyfenyl)-1H-chinazolinon-(2)

En blanding av 3 g 4-(p-metoksyfenyl)-1-metyl-1H-chinazolinon-(2) og 20 ml av en 48% vandig bromhydrogensyre oppvarmes i 20 min. under tilbakeløp, konsentreres deretter i vakuum og innstilles ved pH 9 med en 2 N vandig ammoniumhydroksydøsning. Den basiske blanding ekstraheres tre ganger med hver gang 30 ml etylacetat,

de forente etylacetatekstrakter tørres over vannfritt natriumsulfat og inndampes i vakuum. Etter omkrystallisering av resten fra etylacetat erholdes 1-metyl-4-(p-hydroksyfenyl)-1H-chinazolinon-(2) med smp. 291-293°C.

Eksempel 9: 1-isopropyl-4-fenyl-1H-chinazolinon-(2)

En blanding av 21 g rått o-isopropylaminobenzofenon, 40 g etyluretan og 1,5 g zinkklorid holdes i 4 timer ved 180-200°C (oljebadtemperatur), deretter avkjøles til romtemperatur og tilsettes 200 ml metylenklorid. Den erholdte blanding filtreres og filtratet ekstraheres to ganger med hver gang 100 ml vann. Den organiske fase tørres over vannfritt natriumsulfat og inndampes i vakuum. Etter omkrystallisering av resten fra etylacetat erholdes 1-isopropyl-4-fenyl-1H-chinazolinon-(2) med smp. 140°C.

Eksempel 10: 1-isobutyl-4-fenyl-1H-chinazolinon-(2)

En blanding av 21 g rått o-isobutylaminobenzofenon, 40 g etyluretan og 1,5 g zinkklorid holdes i 4 timer ved 180-200°C (oljebadtemperatur), avkjøles deretter til romtemperatur og tilsettes 200 ml metylenklorid. Den erholdte blanding filtreres og filtratet ekstraheres to ganger med hver gang 100 ml vann. Den organiske fase tørres over vannfritt natriumsulfat og inndampes i vakuum. Etter omkrystallisering av resten fra etylacetat/dietyleter (1:1) erholdes 1-isobutyl-4-fenyl-1H-chinazolinon-(2) med smp. 120-122°C.

Eksempel 11: 6-klor-1-isopropyl-4-fenyl-1H-chinazolinon-(2)

En blanding av 10 g 5-klor-2-isopropylaminobenzofenon, 20 g etyluretan og 1 g zinkklorid holdes i 2 timer ved 180-200°C (oljebadtemperatur), deretter avkjøles til romtemperatur og tilsettes 200 ml metylenklorid. Den erholdte blanding filtreres og filtratet ekstraheres to ganger med hver gang 100 ml vann. Den organiske fase tørres over vannfritt natriumsulfat og inndampes i vakuum. Resten omkrystalliseres fra aceton og tørres i 48 timer ved 45°C i høyvakuum, idet 6-klor-1-isopropyl-4-fenyl-1H-chinazolinon-(2) med smp. 149-150°C erholdes.

Eksempel 12: 6-klor-4-(o-klorfenyl)-1-isopropyl-1H-chinazolinon-(2)

En blanding av 8,2 g rått 2',5-diklor-2-isopropylaminobenzofenon, 17 g etyluretan og 1,5 g zinkklorid holdes i 4 timer ved 180-200°C (oljebadtemperatur), deretter avkjøles til romtemperatur og tilsettes 200 ml metylenklorid. Den erholdte blanding filtreres og filtratet ekstraheres to ganger med hver gang 100 ml vann. Den organiske fase tørres over vannfritt natriumsulfat og inndampes i vakuum. Etter omkrystallisering av resten fra dietyleter/petroleter (1:1) erholdes 6-klor-4-(o-klorfenyl)-1-isopropyl-1H-chinazolinon-(2) med smp. 147-149°C.

Eksempel 13: 6-klor-1-etyl-4-fenyl-1H-chinazolinon-(2)

1,5 g natriumhydrid (50% suspensjon i mineralolje) settes til en varm løsning av 5,2 g 6-klor-4-fenyl-1H-chinazolinon-(2) i 200 ml dimetylformamid. Den erholdte blanding, som inneholder natriumforbindelsen av 6-klor-4-fenyl-1H-chinazolinon-(2), røres i 15 min. ved romtemperatur og tilsettes deretter 10 ml etyljodid. Deretter røres i 20 timer ved 60°C, inndampes i vakuum, hvorved løsningsmidlet i stor utstrekning fjernes, og resten uthelles på 100 g is. Det utfelte faste bunnfall frafiltreres, resten løses i 50 ml metylenklorid, den erholdte løsning tørres over vannfritt natriumsulfat og løsningsmidlet inndampes i vakuum. Etter omkrystallisering av resten fra etylacetat erholdes 6-klor-1-etyl-4-fenyl-1H-chinazolinon-(2) med smp. 163°C.

Eksempel 14: 1-metallyl-4-fenyl-1H-chinazolinon-(2)

2,25 g natriumhydrid (50% suspensjon i mineralolje) tilsettes til en til 40°C oppvarmet løsning av 6,7 g 4-fenyl-1H-chinazolinon-(2) i 150 ml tørr dimetylacetamid. Den erholdte blanding, som inneholder natriumforbindelsen av 4-fenyl-1H-chinazolinon-(2), røres i 30 min. ved 35-40°C og deretter tilsettes 6 ml metallylklorid. Deretter røres i 3 timer ved 80-100°C, det tilsettes 300 ml isvann og den erholdte blanding ekstraheres to ganger med hver gang 200 ml etylacetat. De forente etylacetatekstrakter tørres over vannfritt natriumsulfat, filtreres og inndampes i vakuum. Etter omkrystallisering av resten fra 50 ml etylacetat erholdes 1 metallyl-4-fenyl-1H-chinazolinon-(2) med smp. 142-143°C.

125929**Eksempel 15: 1-isopropyl-4-(p-tolyl)-2(1H)-chinazolinon**

En blanding av 21 g 2-isopropylamino-4'-metyl-benzofenon, 40 g uretan og 1,5 g zinkklorid oppvarmes i 4 timer ved 180 - 200°C i oljebad. Den oppnådde blanding avkjøles til romtemperatur og tilsettes deretter 200 ml metylenklorid. Deretter filtreres og filtratet ekstraheres to ganger med hver gang 100 ml vann. Den organiske fase tørres over vannfritt natriumsulfat og inndampes i vakuum. Etter omkrystallisering av resten fra dimetyleter erholdes 1-isopropyl-4-(p-tolyl)-2(1H)-chinazolinon i form av gule prizmer, som smelter ved 138 - 140°C.

Eksempel 16: 7-klor-1-isopropyl-4-fenyl-2(1H)-chinazolinon

En blanding av 21 g 4-klor-2-isopropylaminobenzofenon, 40 g uretan og 1,5 g zinkklorid oppvarmes 4 timer ved 180 - 200°C i oljebad. Den erholdte blanding avkjøles til romtemperatur og 200 ml metylenklorid tilsettes. Deretter filtreres og filtratet ekstraheres to ganger med hver gang 100 ml vann. Den organiske fase tørres over vannfritt natriumsulfat og inndampes i vakuum. Etter omkrystallisering fra etylacetat erholdes 7-klor-1-isopropyl-4-fenyl-2(1H)-chinazolinon med smp. 165 - 168°C.

Eksempel 17: 1-metyl-4-fenyl-1H-chinazolinon-(2)

En blanding av 5 g 6-metylaminobenzofenon, 10 g etyluretan og 10 mg zinkklorid holdes i 8 timer ved 150°C (oljebadtemperatur), avkjøles deretter til romtemperatur og tilsettes 300 ml av en blanding av metylenklorid/vann (1:1). Den organiske fase fraskilles, tørres over vannfritt natriumsulfat, filtreres og løsningsmidlet avdampes. Etter omkrystallisering av resten fra etylacetat erholdes 1-metyl-4-fenyl-1H-chinazolinon-(2) med smeltepunkt 141 - 143°C.

Eksempel 18. 1-metyl-4-fenyl-6-klor-1H-chinazolinon-(2)

En blanding av 2 g 5-klor-2-metylaminobenzofenon, 4 g etyluretan og 50 mg zinkklorid holdes i 20 minutter ved 220°C (oljebadtemperatur), avkjøles deretter til romtemperatur og tilsettes 100 ml av en blanding av metylenklorid/vann (1:1). Den organiske fase fraskilles, tørres over vannfritt natriumsulfat, filtreres og løsningsmidlet

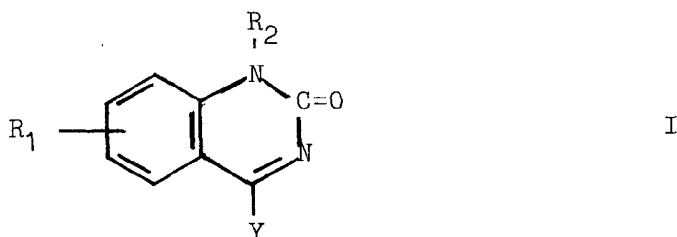
avdampes. Etter omkrystallisering av resten fra etylacetat erholdes 1-metyl-4-fenyl-6-klor-1H-chinazolinon-(2) med smeltepunkt 223 - 224°C.

Eksempel 19: 1-metyl-4-fenyl-1H-chinazolinon-(2)

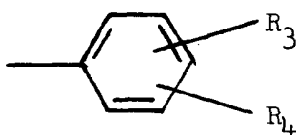
1 g natriumhydrid (50% suspensjon i mineralolje) tilsettes ved romtemperatur en løsning av 2,9 g 4-fenyl-1H-chinazolinon-(2) i 70 ml dimetylacetamid. Den erholdte blanding, som inneholder natriumforbindelsen av 4-fenyl-1H-chinazolinon-(2), omrøres i 15 minutter ved romtemperatur og tilsettes deretter 5,5 ml metyljodid under iskjøling. Deretter omrøres i 18 timer ved 5°C. Blandingen inndampes i vakuum hvorved løsningsmidlet i vesentlig grad fjernes, og resten uthelles på 100 g is. Deretter filtreres og den tørrede rest omkrystalliseres fra etylacetat, hvorved erholdes 1-metyl-4-fenyl-1H-chinazolinon-(2) med smeltepunkt 141 - 143°C.

PATENTKRAV

Analogifremgangsmåte for fremstilling av nye, farmakologisk aktive 4-fenyl-1H-chinazolin-2-on-derivater med den alminnelige formel I



hvor R_1 betyr hydrogen, fluor, klor eller brom, R_2 betyr en alkylgruppe med 1-5 karbonatomer, allyl-, metallyl- eller proparyl-gruppen og Y står for fenyl eller betyr en gruppe med den alminnelige formel

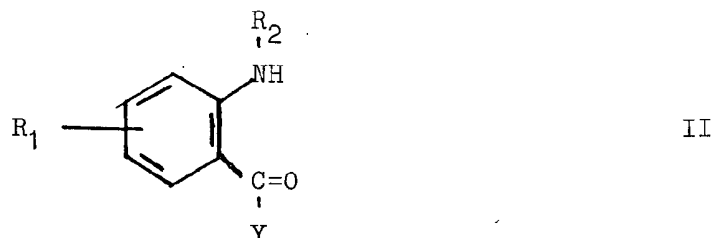


125929

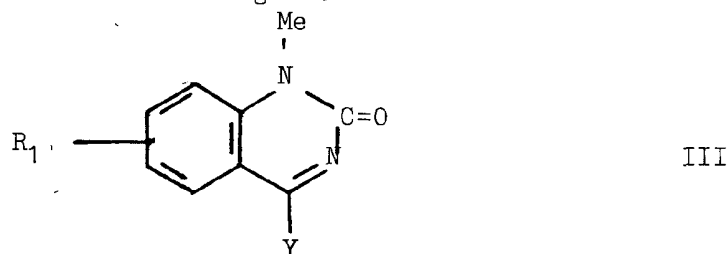
hvor R_3 står for halogen, hydroksey, en alkoksygruppe henholdsvis alkylgruppe med hver 1-4 karbonatomer eller trifluormetylgruppen, og R_4 står for hydrogen, halogen, hydrokseygruppen, en alkylgruppe henholdsvis en alkoksygruppe med hver 1-4 karbonatomer,

karakterisert ved at

- a) for fremstilling av forbindelser med den alminnelige formel I omsettes enten forbindelser med den alminnelige formel II



hvor R_1 , R_2 og Y har den ovennevnte betydning, i nærvær av en katalytisk mengde Lewis-syre med et alkylkarbammat hvor alkyl-gruppen har 1-5 karbonatomer, eller omsettes forbindelser med den alminnelige formel III



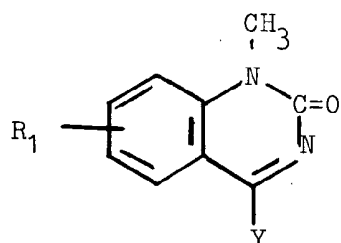
hvor R_1 og Y har den ovennevnte betydning og Me står for et alkalimetall, i et under reaksjonsbetingelsene inert organisk løsningsmiddel med forbindelser med den alminnelige formel VII



Hvor R_2 har den ovennevnte betydning og Hal står for klor, brom eller jod, eller

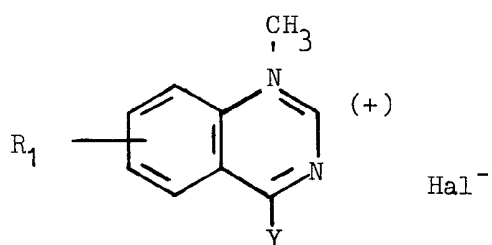
- b) for fremstilling av forbindelse med den alminnelige formel Ia

125929



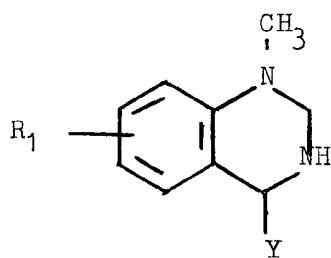
Ia

hvor R_1 og Y har den ovennevnte betydning, oksyderes enten forbindelser med den alminnelige formel V



V

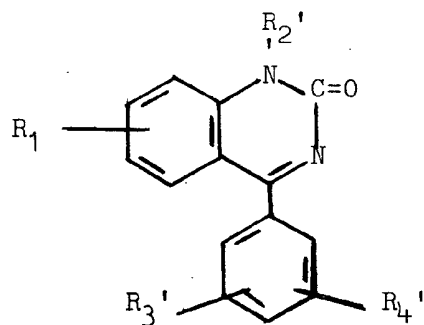
hvor R_1 , Y og Hal har den ovennevnte betydning, i et inert organisk løsningsmiddel, eller oksyderes forbindelser med den alminnelige formel VI



VI

hvor R_1 og Y har den ovennevnte betydning, i et inert organisk løsningsmiddel, eller

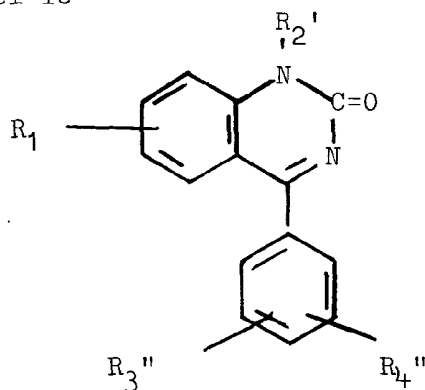
- c) for fremstilling av forbindelser med den alminnelige formel Ib



Ib

125929

hvor R_1 har den ovennevnte betydning, R_2' står for en alkylgruppe med 1-5 karbonatomer, R_3' står for halogen, en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer, hydroksygruppen eller trifluormetylgruppen og R_4' står for hydrogen, halogen, hydroksygruppen eller en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer, idet minst en av substituentene R_3' eller R_4' er en hydroksygruppe, underkastes forbindelser med den alminnelige formel Ic



Ic

hvor R_1 og R_2' har den ovennevnte betydning og R_3'' står for halogen, en alkoksygruppe henholdsvis en alkylgruppe med hver 1-4 karbonatomer, hydroksygruppen eller trifluormetylgruppen, og R_4'' står for hydrogen, halogen, hydroksygruppen, en alkylgruppe eller en alkoksygruppe med hver 1-4 karbonatomer, idet minst en av substituentene R_3'' eller R_4'' betyr en alkoksygruppe med 1-4 karbonatomer, en sur hydrolyse.

Anførte publikasjoner: -