



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 28.10.1968 (P. 129788)

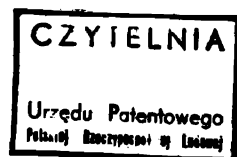
Pierwszeństwo: 26.02.1968 dla zastrz. 3—7 i 18;
01.07.1968 dla zastrz. 8—17 i 19
Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 02.01.1974

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1975

Kl. 12p,10/01

MKP C07d 51/48



Twórcy wynalazku: Hans Ott, Max Denzer

Uprawniony z patentu: Sandoz AG, Bazylea (Szwajcaria)

**Sposób wytwarzania nowych 1-izopropyl-4-fenyl-
-2(1H)-chinazolinonów**

1 Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 1-izopropyl-4-fenyl-2(1H)-chinazolinonów o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, a R₁ oznacza rodnik alkilowy, grupę alkoksylową lub alkilotio, zawierające 1—4 atomów węgla, grupę nitrową lub trójfluorometylową, albo R i R₁ są jednakowe lub różne i oznaczają atom chloru, bromu, fluoru, grupę alkilową zawierającą 1—4 atomów węgla lub grupę alkoksylową zawierającą 1—4 atomów węgla, Y oznacza atom wodoru, fluoru, chloru, bromu, grupę alkilową zawierającą 1—4 atomów węgla, grupę alkoksylową zawierającą 1—4 atomów węgla albo grupę trójfluorometylową, a Y₁ oznacza atom wodoru, fluoru, chloru, bromu, grupę alkilową zawierającą 1—4 atomów węgla albo grupę alkoksylową zawierającą 1—4 atomów węgla.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1, w którym podstawniki mają znaczenie wyżej podane, otrzymuje się przez cyklizację związków o ogólnym wzorze 2, w którym R, R₁, Y i Y₁ mają znaczenie wyżej podane, z karbaminianem alkilowym, w którym grupa alkilowa zawiera 1—5 atomów węgla, w obecności katalitycznej ilości kwasu Lewisa.

Reakcję prowadzi się korzystnie przy użyciu chlorku cynku jako kwasu Lewisa, w podwyższonej temperaturze, korzystnie 160—210°C, w obecności obojętnego rozpuszczalnika organicznego, na przykład o-dwuchlorobenzenu albo nadmiaru kar-

2 baminianu alkilowego. Po zakończeniu reakcji ochładza się mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej i traktuje mieszaniną składającą się z obojętnego rozpuszczalnika organicznego, na przykład chlorku metylenu i wody. Po oddzieleniu, osuszeniu i odparowaniu faz organicznych otrzymuje się po przekrystalizowaniu czyste związki o wzorze ogólnym 1.

5 Związki wyjściowe o wzorze 2 można otrzymać przez reakcję o-aminobenzofenonów o wzorze 3, w którym R, R₁, Y i Y₁ mają znaczenie wyżej podane, z bromkiem lub jodkiem izopropylu.

10 Reakcję prowadzi się korzystnie w obecności środka wiążącego kwas, na przykład nieorganicznej zasady, takiej jak węglan metalu alkalicznego, na przykład węglan sodowy. Korzystnie do reakcji wprowadza się jodek izopropylowy. Reakcję prowadzi się korzystnie w obecności obojętnego rozpuszczalnika organicznego, takiego jak dioksan, benzen lub toluen, lecz można również jako rozpuszczalnik stosować nadmiar bromku lub jodku izopropylu. Korzystnie prowadzi się reakcję w temperaturze 60—100°C, zwłaszcza w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej. Można jednak także stosować temperatury wyższe lub niższe i reakcję prowadzić ewentualnie pod wyższym ciśnieniem. Reakcja przebiega niezależnie od znaczenia podstawników we wzorze 3 i prowadzi do otrzymania związków o wzorze 2 z wysoką wydajnością.

Związki o wzorze 3 są nowe lub mogą być otrzymane w znany sposób.

Sposobem według wynalazku korzystnie postępuje się tak, że w przypadku wytwarzania 6,7-dwumetylo-1-izopropyl-4-fenyl-2(1H)-chinazolinonu, 4,5-dwumetylo-2-izopropylaminobenzofenon poddaje się reakcji z uretanem, w przypadku wytwarzania 6-nitro-1-izopropyl-4-fenyl-2(1H)-chinazolinonu, 5-nitro-2-izopropylaminobenzofenon poddaje się reakcji z uretanem, w przypadku wytwarzania 1-izopropyl-6-metylo-4-fenyl-2(1H)-chinazolinonu, 5-metylo-2-izopropylaminobenzofenon poddaje się reakcji z uretanem, w przypadku wytwarzania 6,7-dwumetoksy-1-izopropyl-4-fenyl-2(1H)-chinazolinonu, 4,5-dwumetoksy-2-izopropylaminobenzofenon poddaje się reakcji z uretanem, w przypadku wytwarzania 1-izopropyl-7-metylo-4-(p-tolilo)-2(1H)-chinazolinonu, 4-metylo-2-izopropylaminobenzofenon poddaje się reakcji z uretanem, w przypadku wytwarzania 7-etylo-1-izopropyl-4-fenyl-2(1H)-chinazolinonu, 4-etylo-2-izopropylaminobenzofenon poddaje się reakcji z uretanem, w przypadku wytwarzania 6-etylo-1-izopropyl-4-fenyl-2(1H)-chinazolinonu, 5-etylo-2-izopropylaminobenzofenon poddaje się reakcji z uretanem, w przypadku wytwarzania 1-izopropyl-7-metylo-4-(p-tolilo)-2(1H)-chinazolinonu, 4-metylo-2-izopropylamino-4'-metylobenzofenon poddaje się reakcji z uretanem, w przypadku wytwarzania 1-izopropyl-7-metylo-4-(p-metoksyfenyl)-2(1H)-chinazolinonu, 4-metylo-2-izopropylamino-4'-metoksybenzofenon poddaje się reakcji z uretanem, w przypadku wytwarzania 6,7-dwuchloro-1-izopropyl-4-fenyl-2(1H)-chinazolinonu, 4,5-dwuchloro-2-izopropylaminobenzofenon poddaje się reakcji z uretanem, w przypadku wytwarzania 1-izopropyl-7-metylotio-4-fenyl-2(1H)-chinazolinonu, 4-metylotio-2-izopropylaminobenzofenon poddaje się reakcji z uretanem, w przypadku wytwarzania 1-izopropyl-7-metoksy-4-fenyl-2(1H)-chinazolinonu, 4-metoksy-2-izopropylaminobenzofenon poddaje się reakcji z uretanem, w przypadku wytwarzania 6,8-dwumetylo-1-izopropyl-4-fenyl-2(1H)-chinazolinonu, 3,5-dwumetylo-2-izopropylaminobenzofenon poddaje się reakcji z uretanem, w przypadku wytwarzania 5,7-dwumetylo-1-izopropyl-4-fenyl-2(1H)-chinazolinonu, 4,6-dwumetylo-2-izopropylaminobenzofenon poddaje się reakcji z uretanem, w przypadku wytwarzania 1-izopropyl-5-metylo-4-fenyl-2(1H)-chinazolinonu, 2-izopropylamino-6-metylobenzofenon poddaje się reakcji z uretanem, w przypadku wytwarzania 7-chloro-1-izopropyl-6-metylo-4-fenyl-2(1H)-chinazolinonu, 4-chloro-2-izopropylamino-5-metylobenzofenon poddaje się reakcji z uretanem.

Związki o wzorze ogólnym 1 odznaczają się właściwościami działaniem farmakologicznym. Związki te zwłaszcza hamują stany zapalne, ponadto posiadają działanie przeciwbólowe, przeciwgorączkowe oraz wykazują aktywność antybradykininową. Dawka dzienna związków o wzorze ogólnym 1 wynosi 5—20 mg/kg ciężaru ciała, przy czym można ją podawać w kilku (2—4) dawkach lub w postaci o opóźnionym działaniu. Dla większości ssaków wystarczająca dawka wynosi 300—600 mg dziennie.

Związki wytwarzane sposobem według wynalaz-

ku można stosować jako leki same, albo w odpowiedniej formie leku do podawania doustnego lub pozajelitowego. W celu sporządzenia odpowiednich form leku przerabia się je z obojętnymi pod względem farmakologicznym nieorganicznymi lub organicznymi substancjami pomocniczymi.

Jako substancje pomocnicze stosuje się na przykład do tabletek i drażetek: cukier mlekowy, skrobię, talk, kwas stearynowy itd., do syropów: roztwory sacharozy, cukru inwertowanego, glikozy i inne, a do preparatów w postaci zastrzyków: wodę, alkohole, glicerynę, oleje roślinne itd.

Sporządzane w ten sposób leki mogą zawierać ponadto środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające, ułatwiające rozpuszczanie, słodzące, barwiące, zapachowe itd.

Wspomniane wyżej związki farmakologicznie czynne można na przykład stosować doustnie w postaci tabletek o następującym składzie: 1—3% środka wiążącego, na przykład tragakantu, 3—10% skrobi, 2—10% talku, 0,25—1% stearynianu magnezu, odpowiednia ilość substancji czynnych i do 100% wypełniacza, na przykład laktozy. Następujące przykłady bliżej wyjaśniają sposób według wynalazku, przy czym przykłady I—XIV oraz XXIV—XXVI ilustrują sposób wytwarzania produktów wyjściowych stosowanych do otrzymywania związków o wzorze 1.

Przykład I. o-Izopropylaminobenzofenon. Mieszaninę 20 g o-aminobenzofenonu, 10 g węgla sodu i 50 ml jodku izopropylowego ogrzewa się w ciągu 5 dni, mieszając, pod chłodnicą zwrotną. Następnie odparowuje się pod próżnią nadmiar jodku izopropylowego, a pozostałość ekstrahuje się 200 ml benzenu. Ekstrakt benzenowy odsącza się, przemywa dwukrotnie porcjami po 100 ml wody, osusza nad bezwodnym siarczanem sodu, odsącza i odparowuje pod próżnią do sucha, otrzymując o-izopropylaminobenzofenon w postaci oleju.

Przykład II. 5-Chloro-2-izopropylaminobenzofenon. Mieszaninę 10 g 5-chloro-2-aminobenzofenonu, 5 g węgla sodowego i 30 ml jodku izopropylowego ogrzewa się w ciągu dwóch i pół dni, mieszając, pod chłodnicą zwrotną. Następnie odparowuje się pod próżnią nadmiar jodku izopropylowego, a pozostałość ekstrahuje się 200 ml benzenu. Ekstrakt benzenowy odsącza się, przemywa dwukrotnie porcjami po 100 ml wody, osusza nad bezwodnym siarczanem sodowym, odsącza i odparowuje pod próżnią do sucha, otrzymując 5-chloro-2-izopropylaminobenzofenon w postaci oleju.

Przykład III. 2-Izopropylamino-4'-metylobenzofenon. Mieszaninę 5 g 2-amino-4'-metylobenzofenonu, 5 g węgla sodowego i 20 ml jodku izopropylowego ogrzewa się w ciągu 5 dni, mieszając, pod chłodnicą zwrotną. Następnie odparowuje się pod próżnią nadmiar jodku izopropylowego, a pozostałość ekstrahuje się 200 ml benzenu. Ekstrakt benzenowy odsącza się, przemywa dwukrotnie porcjami po 100 ml wody, osusza nad bezwodnym siarczanem sodowym, odsącza i odparowuje pod próżnią do sucha, otrzymując 2-izopropylamino-4'-metylobenzofenon w postaci oleju.

2-Izopropylloamino-4'-metylobenzofenon można otrzymać ponadto w następujący sposób.

Mieszaninę 9,5 g 2-amino-4'-metylobenzofenonu, 10 g węglanu sodowego i 30 ml jodku izopropylowego ogrzewa się w ciągu 5 dni pod chłodnicą zwrotną, następnie wprowadza do 200 ml wody z lodem i ekstrahuje trzykrotnie 100 ml octanu etylowego. Oddziela się fazę organiczną, osusza nad bezwodnym siarczanem sodowym, odsącza i odparowuje pod próżnią do sucha, otrzymując 10 g mieszaniny reakcyjnej w postaci surowego oleju. Po oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej przy zastosowaniu żelu krzemionkowego oraz benzenu jako środka eluującego otrzymuje się 2-izopropylloamino-4'-metylobenzofenon w postaci czystego żółtego oleju.

Przykład IV. 4,5-Dwumetylo-2-izopropylloaminobenzofenon. Mieszaninę 9,5 g 2-amino-4,5-dwumetylobenzofenonu, 5 g węglanu sodowego i 30 ml jodku izopropylowego ogrzewa się w ciągu 20 godzin, mieszając, pod chłodnicą zwrotną. Następnie odparowuje się pod próżnią nadmiar jodku izopropylowego, a pozostałość ekstrahuje się 200 ml benzenu. Ekstrakt benzenowy odsącza się, przemywa dwukrotnie porcjami po 100 ml wody, osusza nad bezwodnym siarczanem sodowym, odsącza i odparowuje pod próżnią do sucha. Otrzymuje się 4,5-dwumetylo-2-izopropylloaminobenzofenon w postaci oleju, który oczyszcza się chromatograficznie w kolumnie na tlenku glinu.

4,5-Dwumetylo-2-izopropylloaminobenzofenon można również wytwarzać w następujący sposób:

Mieszaninę 9,5 g 4,5-dwumetylo-2-aminobenzofenonu, 10 g węglanu sodowego i 30 ml jodku izopropylowego ogrzewa się w ciągu 20 godzin pod chłodnicą zwrotną, a następnie wprowadza do 200 ml wody chłodzonej lodem i ekstrahuje trzykrotnie porcjami po 100 ml octanu etylowego. Oddziela się fazę organiczną, osusza nad bezwodnym siarczanem sodowym, odsącza, a przesącz odparowuje pod próżnią do sucha, otrzymując 10 g mieszaniny reakcyjnej w postaci surowego oleju. Po oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej przy użyciu żelu krzemionkowego oraz benzenu jako środka eluującego, otrzymuje się 4,5-dwumetylo-2-izopropylloaminobenzofenon w postaci czystego żółtego oleju.

Przykład V. 2-Izopropylloamino-5-trójtfluorometylobenzofenon. Mieszaninę 25 g 2-amino-5-trójtfluorometylobenzofenonu, 15 g węglanu sodowego i 100 ml jodku izopropylowego ogrzewa się, mieszając, pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 dni. Następnie odparowuje się nadmiar jodku izopropylowego pod próżnią, a pozostałość ekstrahuje się 200 ml benzenu. Ekstrakt benzenowy przesącza się, przemywa dwukrotnie porcjami po 100 ml wody, osusza nad bezwodnym siarczanem sodowym, odsącza i odparowuje pod próżnią do sucha otrzymując olej. Po przekrystalizowaniu oleju z zimnego etanolu otrzymuje się czysty 2-izopropylloamino-5-trójtfluorometylobenzofenon o temperaturze topnienia 68—70°C.

Przykład VI. 5-Nitro-2-izopropylloaminobenzofenon. Postępując w sposób opisany w przykła-

dzie V, lecz zastępując stosowany tam 2-amino-5-trójtfluorometylobenzofenon równoważną ilością 2-amino-5-nitrobenzofenonu, otrzymuje się 5-nitro-2-izopropylloaminobenzofenon, który po przekrystalizowaniu z etanolu w postaci żółtych pryzmatycznych kryształów topnieje w temperaturze 155°C.

Przykład VII. 5-Metylo-2-izopropylloaminobenzofenon. Postępując w sposób (drugi) opisany w przykładzie IV, lecz zastępując stosowany tam 2-amino-4,5-dwumetylobenzofenon równoważną ilością 5-metylo-2-aminobenzofenonu, przy użyciu odpowiednich ilości węglanu sodowego i jodku izopropylowego oraz stosując ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną w ciągu czterech dni, jak również po przeróbce odpowiednio do drugiego sposobu z przykładu IV otrzymuje się 5-metylo-2-izopropylloaminobenzofenon w postaci żółtego oleju.

Przykład VIII. 4-Chloro-2-izopropylloaminobenzofenon. Postępując w sposób (drugi) opisany w przykładzie IV, lecz zastępując stosowany tam 2-amino-4,5-dwumetylobenzofenon równoważną ilością 4-chloro-2-aminobenzofenonu, przy użyciu odpowiednich ilości węglanu sodowego i jodku izopropylowego oraz stosując ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 dni otrzymuje się 4-chloro-2-izopropylloaminobenzofenon, który po oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej posiada postać żółtego oleju.

Przykład IX. 4,5-Dwumetoksy-2-izopropylloaminobenzofenon. Postępując analogicznie do (drugiego) sposobu opisanego w przykładzie IV, lecz zastępując stosowany tam 2-amino-4,5-dwumetylobenzofenon równoważną ilością 4,5-dwumetoksy-2-aminobenzofenonu, przy użyciu odpowiednich ilości węglanu sodowego i jodku izopropylowego oraz stosując ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną w ciągu dwóch i pół dni otrzymuje się 4,5-dwumetoksy-2-izopropylloaminobenzofenon, który po oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej posiada postać żółtego oleju. Wydajność wynosi 80% wydajności teoretycznej.

Przykład X. 4-Metylo-2-izopropylloaminobenzofenon. Mieszaninę 7 g 4-metylo-2-aminobenzofenonu, 6,35 g węglanu sodowego i 18,8 ml jodku izopropylowego ogrzewa się, mieszając, pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 dni. Następnie rozcieńcza się ochłodzoną mieszaninę reakcyjną 200 ml benzenu i przemywa dwukrotnie wodą i wodą z dodatkiem chlorku sodowego. Fazę organiczną oddziela się, osusza nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje w próżni celem usunięcia benzenu. Otrzymany żółty olej rozpuszcza się w 10 ml chlorku metylenu i oczyszcza na kolumnie chromatograficznej z 400 g tlenku glinu, stosując chlorek metylenu jako środek eluujący. Otrzymaną przy tym pierwszą frakcję odparowuje się pod próżnią celem usunięcia chlorku metylenu i otrzymuje się 4-metylo-2-izopropylloaminobenzofenon w postaci żółtego oleju.

Przykład XI. 4-Metoksy-2-izopropylloaminobenzofenon. Mieszaninę 9 g 2-amino-4-metoksybenzofenonu, 15 g węglanu potasowego i 40 ml

jodku izopropylowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 dni. Następnie rozcieńcza się ochłodzoną mieszaninę reakcyjną 200 ml benzenu i przemywa dwukrotnie wodą i wodą z dodatkiem chlorku sodowego. Oddziela się fazę organiczną, osusza nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje pod próżnią celem usunięcia benzenu. Otrzymany olej rozpuszcza się w 10 ml chlorku metylenu i oczyszcza na kolumnie chromatograficznej z 400 g tlenku glinu, stosując chlorek metylenu jako środek eluujący. Otrzymaną przy tym pierwszą frakcję odparowuje się pod próżnią celem osunięcia chlorku metylenu i otrzymuje 4-metoksy-2-izopropylaminobenzofenon w postaci oleju.

Przykład XII. 3,5-Dwumetylo-2-izopropylaminobenzofenon. Mieszaninę 14,6 g 2-amino-3,5-dwumetylobenzofenonu, 15 g węglanu potasowego i 36 ml jodku izopropylowego ogrzewa się początkowo pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 dni, a następnie ogrzewa w ciągu 24 godzin w autoklawie do temperatury 160°C. Ochłodzoną mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 200 ml benzenu i przemywa dwukrotnie wodą i wodą z dodatkiem chlorku sodowego. Oddziela się fazę organiczną, osusza nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje pod próżnią celem usunięcia benzenu. Otrzymany olej rozpuszcza się w 10 ml chlorku metylenu i oczyszcza chromatograficznie na kolumnie z 400 g tlenku glinu, stosując chlorek metylenu jako środek eluujący. Otrzymaną przy tym pierwszą frakcję odparowuje się pod próżnią celem usunięcia chlorku metylenu i otrzymuje się 3,5-dwumetylo-2-izopropylaminobenzofenon w postaci oleju.

Przykład XIII. 4,6-dwumetylo-2-izopropylaminobenzofenon. Mieszaninę 5 g 2-amino-4,6-dwumetylobenzofenonu, 5 g węglanu potasowego i 20 ml jodku izopropylowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 godzin. Następnie rozcieńcza się ochłodzoną mieszaninę reakcyjną 200 ml benzenu i przemywa dwukrotnie wodą i wodą z dodatkiem chlorku sodowego. Oddziela się fazę organiczną, osusza nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje w próżni celem usunięcia benzenu. Wytrącony olej rozpuszcza się w 10 ml chlorku metylenu, rozcieńcza się pentanem i odparowuje pod próżnią, otrzymując 4,6-dwumetylo-2-izopropylaminobenzofenon w postaci krystalicznej o temperaturze topnienia 87—88°C.

Przykład XIV. 2-Izopropylamino-6-metylobenzofenon. Mieszaninę 1,4 g 2-amino-6-metylobenzofenonu, 2 g węglanu potasowego i 20 ml jodku izopropylowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 130 godzin. Następnie rozcieńcza się ochłodzoną mieszaninę reakcyjną 200 ml benzenu i przemywa dwukrotnie wodą i wodą z dodatkiem chlorku sodowego. Oddziela się fazę organiczną, osusza nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje pod próżnią celem usunięcia benzenu. Otrzymany olej rozpuszcza się w 10 ml chlorku metylenu i oczyszcza na kolumnie chromatograficznej z 50 g tlenku glinu, stosując chlorek metylenu jako środek eluujący. Otrzymaną przy tym pierwszą frak-

cję odparowuje się pod próżnią celem usunięcia chlorku metylenu i otrzymuje się 2-izopropylamino-6-metylobenzofenon w postaci oleju.

Przykład XV. 6,7-Dwumetylo-1-izopropyl-4-fenyl-2(1H)-chinazolinon. Mieszaninę 23,4 g surowego 4,5-dwumetylo-2-izopropylaminobenzofenonu, 40 g uretanu i 1,5 g chlorku cynku ogrzewa się w ciągu 4 godzin w łaźni olejowej w temperaturze 180—200°C. Otrzymaną mieszaninę ochładza się do temperatury pokojowej i dodaje do niej 200 ml chlorku metylenu. Następnie odsącza się, a przesiąc ekstrahuje dwukrotnie porcjami po 100 ml wody. Fazę organiczną osusza się nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje pod próżnią. Po przekrystalizowaniu pozostałości z eteru etylowego otrzymuje się 6,7-dwumetylo-1-izopropyl-4-fenyl-2(1H)-chinazolinon o temperaturze topnienia 135—137°C w postaci żółtych pryzmatycznych kryształów.

Przykład XVI. 6-Nitro-1-izopropyl-4-fenyl-2(1H)-chinazolinon. Postępując w sposób opisany w przykładzie XV, lecz zastępując stosowany tam 4,5-dwumetylo-2-izopropylaminobenzofenon równoważną ilością 5-nitro-2-izopropylaminobenzofenonu i przekrystalizowując pozostałość z octanu etylowego, otrzymuje się 6-nitro-1-izopropyl-4-fenyl-2(1H)-chinazolinon w postaci żółtych pryzmatycznych kryształów o temperaturze topnienia 190—192°C.

Przykład XVII. 1-Izopropyl-6-metylo-4-fenyl-2(1H)-chinazolinon. Mieszaninę 1,1 g 5-metylo-2-izopropylaminobenzofenonu, 2 g uretanu i 20 mg chlorku cynku ogrzewa się w ciągu 1 1/4 godziny w łaźni olejowej do temperatury 180—190°C. Otrzymaną mieszaninę ochładza się do temperatury pokojowej i wytworzoną stałą substancję traktuje się mieszaniną 100 ml chlorku metylenu i wody w stosunku 1 : 1. Oddziela się fazę organiczną, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, odsącza i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny etanolu i eteru etylowego w stosunku 1 : 2, otrzymując 1-izopropyl-6-metylo-4-fenyl-2(1H)-chinazolinon w postaci białych pryzmatycznych kryształów o temperaturze topnienia 170—171°C.

Przykład XVIII. 6,7-Dwumetoksy-1-izopropyl-4-fenyl-2(1H)-chinazolinon. Postępując w sposób opisany w przykładzie XV, lecz zastępując stosowany tam 4,5-dwumetylo-2-izopropylaminobenzofenon równoważną ilością 4,5-dwumetoksy-2-izopropylaminobenzofenonu, oczyszczając wysuszoną fazę organiczną na kolumnie chromatograficznej przy zastosowaniu tlenku glinu i przekrystalizowując pozostałość z mieszaniny acetonu i eteru naftowego (1 : 1), otrzymuje się 6,7-dwumetoksy-1-izopropyl-4-fenyl-2(1H)-chinazolinon w postaci białych pryzmatycznych kryształów o temperaturze topnienia 148—150°C.

Przykład XIX. 1-Izopropyl-7-metylo-4-fenyl-2(1H)-chinazolinon. Mieszaninę 5,9 g 4-metylo-2-izopropylaminobenzofenonu, 13,9 g uretanu

i 500 mg chlorku cynku ogrzewa się w ciągu 1 1/2 godziny do temperatury 190°C. Następnie dodaje się 7 g uretanu i 250 mg chlorku cynku i ogrzewa nadal w ciągu 2 1/2 godziny do temperatury 190°C. Otrzymaną mieszaninę ochładza się do temperatury 100°C i rozcieńcza chloroformem. Następnie odsą-
cza się, a przesącz przemywa początkowo wodą, a następnie wodą z dodatkiem chlorku sodowego. Oddziela się fazę organiczną, osusza nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje pod próżnią celem usunięcia chloroformu. Otrzymuje się przy tym oleistą pozostałość, którą rozpuszcza się w około 20 ml chlorku metylenu.

Po rozcieńczeniu za pomocą 40 ml octanu etylu i odparowaniu pod próżnią otrzymuje się 1-izopropyl-7-metylo-4-fenyl-2(1H)-chinazolinon o temperaturze topnienia 137—138°C.

Przy zastosowaniu sposobu opisanego w przykładzie XIX i odpowiednich związków wyjściowych opisanych w przykładzie XXIV, które dodaje się w ilościach równoważnych, otrzymuje się:

a) 7-etylo-1-izopropyl-4-fenyl-2(1H)-chinazolinon o temperaturze topnienia 112—113°C (po przekrystalizowaniu z octanu etylu),

b) 6-etylo-1-izopropyl-4-fenyl-2(1H)-chinazolinon o temperaturze topnienia 116—117°C (po przekrystalizowaniu z mieszaniny octanu etylu i eteru etylowego w stosunku 1:5),

c) 1-izopropyl-7-metylo-4-(p-tolilo)-2(1H)-chinazolinon o temperaturze topnienia 156—157°C (po przekrystalizowaniu z octanu etylu),

d) 1-izopropyl-7-metylo-4-(p-metoksyfenyl)-2(1H)-chinazolinon o temperaturze topnienia 163—165°C (po przekrystalizowaniu z octanu etylu),

e) 6,7-dwuchloro-1-izopropyl-4-fenyl-2(1H)-chinazolinon o temperaturze topnienia 167—168°C (po przekrystalizowaniu z mieszaniny chlorku metylenu i eteru etylowego),

f) 1-izopropyl-7-metylotio-4-fenyl-2(1H)-chinazolinon o temperaturze topnienia 135—137°C (po przekrystalizowaniu z mieszaniny octanu etylu i pentanu 1:1).

Przykład XX. 1-Izopropyl-7-metoksy-4-fenyl-2(1H)-chinazolinon. Mieszaninę 5,9 g 4-metoksy-2-izopropylaminobenzofenonu, 20 g uretanu i 1,2 g chlorku cynku ogrzewa się w ciągu 40 minut do temperatury 200—215°C. Następnie dodaje się 10 g uretanu i 600 mg chlorku cynku i ogrzewa się nadal w ciągu 1 godziny do temperatury 200—215°C. Otrzymaną mieszaninę ochładza się do temperatury 100°C i rozcieńcza chloroformem. Następnie odsą-
cza się, a przesącz przemywa się początkowo wodą, a następnie wodą z dodatkiem chlorku sodowego. Oddziela się fazę organiczną, osusza nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje pod próżnią w celu usunięcia chloroformu, otrzymując oleistą pozostałość, którą rozpuszcza się w około 10 ml chlorku metylenu. Po rozcieńczeniu około 40 ml octanu etylu i odparowaniu pod próżnią otrzymuje się 1-izopropyl-7-metoksy-4-fenyl-2(1H)-chinazolinon o temperaturze topnienia 133—137°C.

Przykład XXI. 6,8-Dwumetylo-1-izopropyl-4-fenyl-2(1H)-chinazolinon. Mieszaninę 1 g 3,5-dwumetylo-2-izopropylaminobenzofenonu, 4 g

uretanu i 50 mg chlorku cynku ogrzewa się w ciągu 45 minut do temperatury 190—200°C. Następnie dodaje się 2 g uretanu i 25 mg chlorku cynku i ogrzewa nadal w ciągu 1 godziny do temperatury 190—200°C. Otrzymaną mieszaninę ochładza się do temperatury 100°C i rozcieńcza się chloroformem. Następnie odsą-
cza się i przesącz przemywa się początkowo wodą, a następnie wodą z dodatkiem chlorku sodowego. Oddziela się fazę organiczną, osusza nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje pod próżnią celem usunięcia chloroformu, otrzymując oleistą pozostałość, którą rozpuszcza się w około 10 ml chlorku metylenu. Po rozcieńczeniu za pomocą około 40 ml octanu etylu i odparowaniu pod próżnią otrzymuje się 6,8-dwumetylo-1-izopropyl-4-fenyl-2(1H)-chinazolinon o temperaturze topnienia 168—169°C.

Przykład XXII. 5,7-Dwumetylo-1-izopropyl-4-fenyl-2(1H)-chinazolinon. Mieszaninę 6,1 g 4,6-dwumetylo-2-izopropylaminobenzofenonu, 15 g uretanu i 1 g chlorku cynku ogrzewa się w ciągu 1 godziny do temperatury 200—210°C. Następnie dodaje się 8 g uretanu i 500 mg chlorku cynku i ogrzewa nadal w ciągu 1 godziny do temperatury 200—210°C. Otrzymaną mieszaninę ochładza się do temperatury 100°C i rozcieńcza chloroformem. Następnie odsą-
cza się, a przesącz przemywa początkowo wodą, a następnie wodą z dodatkiem chlorku sodowego. Oddziela się fazę organiczną, osusza nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje pod próżnią celem usunięcia chloroformu, otrzymując oleistą pozostałość, którą rozpuszcza się w około 10 ml chlorku metylenu. Po rozcieńczeniu około 40 ml octanu etylu i odparowaniu pod próżnią otrzymuje się 5,7-dwumetylo-1-izopropyl-4-fenyl-2(1H)-chinazolinon o temperaturze 145—147°C.

Przykład XXIII. 1-Izopropyl-5-metylo-4-fenyl-2(1H)-chinazolinon. Mieszaninę 1 g 2-izopropylamino-6-metylobenzofenonu, 4 g uretanu i 200 mg chlorku cynku ogrzewa się w ciągu 30 minut do temperatury 200—210°C. Następnie dodaje się 2 g uretanu i 100 mg chlorku cynku i ogrzewa nadal w ciągu 1 godziny do temperatury 200—210°C. Otrzymaną mieszaninę ochładza się do temperatury 100°C i rozcieńcza chloroformem. Następnie odsą-
cza się, a przesącz przemywa początkowo wodą, a następnie wodą z dodatkiem chlorku sodowego. Oddziela się fazę organiczną, osusza nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje pod próżnią celem usunięcia chloroformu, otrzymując oleistą pozostałość, którą rozpuszcza się w około 10 ml chlorku metylenu i oczyszcza na kolumnie chromatograficznej z 30 g tlenku glinu, stosując chlorek metylenu jako środek eluujący. Rozcieńcza się pierwszą frakcją za pomocą około 40 ml octanu etylu i odparowuje pod próżnią, otrzymując 1-izopropyl-5-metylo-4-fenyl-2(1H)-chinazolinon o temperaturze topnienia 153—154°C.

Przykład XXIV. Postępując w sposób opisany w przykładzie X oraz stosując odpowiednie związki wyjściowe otrzymuje się:

a) 4-etylo-2-izopropylaminobenzofenon,

b) 5-etylo-2-izopropylaminobenzofenon,

- c) 4-metylo- 2-izopropylamino- 4'-metoksybenzofenon,
 d) 4-metylo- 2-izopropylamino- 4'-metylobenzofenon,
 e) 4,5-dwuchloro-2-izopropylaminobenzofenon,
 f) 4-metylotio-2-izopropylaminobenzofenon.

Przykład XXV. 4-chloro-2-izopropylamino-5-metylobenzofenon.

a) 2-amino-4-chloro-5-metylobenzofenon

Do 142 g chlorku benzoilu dodaje się 57 g 3-chloro-4-metyloaniliny w małych ilościach w ciągu 1/2 godziny w temperaturze 110°C. Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się do temperatury 180°C, dodaje się w ciągu 1 godziny małymi porcjami 140 g chlorku cynku, wreszcie ogrzewa się jeszcze w ciągu 1 1/2 godziny do temperatury 225—230°C. Następnie ochładza się do temperatury 120—130°C i dodaje mieszaninę składającą się z 150 ml kwasu octowego, 100 ml wody i 150 ml stężonego kwasu siarkowego. Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną do wrzenia, po czym wytrząsa się z 2 litrami mieszaniny wody z lodem i ekstrahuje się trzykrotnie porcjami po 300 ml chlorku metylenu. Warstwy organiczne łączą się, osusza nad bezwodnym siarczanem sodowym, sączy i odparowuje pod próżnią. Otrzymaną oleistą pozostałość rozdziela się w układzie dwufazowym składającym się z 500 ml 2n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i 300 ml chlorku metylenu. Fazę organiczną oddziela się, przemywa wodą i wodą z dodatkiem chlorku sodowego, suszy i odparowuje pod próżnią. Otrzymany surowy 2-amino-4-chloro-5-metylobenzofenon przekrystalizowuje się z mieszaniny eteru etylowego i pentanu (1:2). Czysty związek posiada temperaturę topnienia 95—96°C.

b) 4-chloro-2-izopropylamino-5-metylobenzofenon

Mieszaninę składającą się z 22 g 2-amino-4-chloro-5-metylobenzofenonu, 20 g węglanu sodowego i 60 ml jodku izopropylowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną do wrzenia w ciągu 120 godzin. Następnie ochładza się, dodaje 300 ml chlorku metylenu i przemywa dwukrotnie porcjami po 100 ml wody. Oddziela się fazę organiczną, osusza nad bezwodnym siarczanem sodowym, odsacza i odparowuje pod próżnią. Otrzymany olej rozpuszcza się w małej ilości chlorku metylenu i oczyszcza w kolumnie chromatograficznej z tlenku glinu stosując chlorek metylenu jako środek eluujący. Pierwszą frakcję odparowuje się pod próżnią, przy czym pozostaje 4-chloro-2-izopropylamino-5-metylobenzofenon w postaci pomarańczowego oleju.

Przykład XXVI. 5-Metylotio-2-izopropylaminobenzofenon. Postępując w sposób (drugi) opisany w przykładzie IV, lecz zastępując stosowany tam 2-amino-4,5-dwumetylobenzofenon równoważną ilością 5-metylotio-2-aminobenzofenonu, otrzymuje się po oczyszczeniu 5-metylotio-2-izopropylaminobenzofenon w postaci żółtego oleju.

Przykład XXVII. 1-Izopropyl-6-metylotio-4-fenylo-2(1H)-chinazolinon. Postępując w sposób opisany w przykładzie XV, lecz zastępując stoso-

wany tam 4,5-dwumetylo-2-izopropyl aminobenzofenon równoważną ilością 5-metylotio-2-izopropylaminobenzofenonu i przekrystalizowując pozostałość z mieszaniny eteru etylowego i eteru naftowego (1:1) otrzymuje się 1-izopropyl-6-metylotio-4-fenylo-2(1H)-chinazolinon w postaci kryształów o temperaturze topnienia 93—95°C.

Przykład XXVIII. 7-Chloro-1-izopropyl-6-metylo-4-fenylo-2(1H)-chinazolinon. Postępując w sposób opisany w przykładzie XIX, lecz zastępując stosowany tam 4-metylo-2-izopropylaminobenzofenon równoważną ilością 4-chloro-2-izopropylamino-5-metylobenzofenonu i przekrystalizowując pozostałość z mieszaniny chlorku metylenu i eteru etylowego (1:10) otrzymuje się 7-chloro-1-izopropyl-6-metylo-4-fenylo-2(1H)-chinazolinon w postaci kryształów o temperaturze topnienia 190—191°C.

Przykład XXIX. Postępując w sposób wyżej opisany i stosując odpowiednie substancje wyjściowe otrzymuje się następujące związki:

- a) 1-izopropyl-7-metylo-4-(3-fluorofenylo)-2(1H)-chinazolinon o temperaturze topnienia 106—107°C,
 b) 1-izopropyl-6-metoksy-4-(2',6'-dwuchlorofenylo)-2(1H)-chinazolinon o temperaturze topnienia 178—181°C,
 c) 1-izopropyl-7-trójfluorometylo-4-fenylo-2(1H)-chinazolinon o temperaturze topnienia 144°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych 1-izopropyl-4-fenylo-2(1H)-chinazolinonów o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru, a R₁ oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla, grupę alkilotio o 1—4 atomach węgla, grupę nitrową lub trójfluorometylową, albo R i R₁ są jednakowe lub różne i oznaczają atom fluoru, chloru lub bromu, grupę alkilową zawierającą 1—4 atomów węgla albo grupę alkoksylową zawierającą 1—4 atomów węgla, Y oznacza atom wodoru, fluoru, chloru, bromu, grupę alkilową zawierającą 1—4 atomów węgla, grupę alkoksylową zawierającą 1—4 atomów węgla albo grupę trójfluorometylową, a Y₁ oznacza atom wodoru, fluoru, chloru, bromu, grupę alkilową zawierającą 1—4 atomów węgla lub grupę alkoksylową zawierającą 1—4 atomów węgla, **znamienny tym**, że o-izopropylaminobenzofenon o wzorze ogólnym 2, w którym R, R₁, Y i Y₁ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się cyklizacji z karbaminianem alkilowym, w którym grupa alkilowa zawiera 1—5 atomów węgla, w obecności katalitycznej ilości kwasu Lewisa.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako kwas Lewisa stosuje się chlorek cynku.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 6,7-dwumetylo-1-izopropyl-4-fenylo-2(1H)-chinazolinonu, 4,5-dwumetylo-2-izopropylaminobenzofenon poddaje się reakcji z uretanem.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 6-nitro-1-izopropyl-4-fenyl-2(1H)-chinazolinonu, 5-nitro-2-izopropylaminobenzofenon poddaje się reakcji z uretanem.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-izopropyl-6-metylo-4-fenyl-2(1H)-chinazolinonu, 5-metylo-2-izopropylaminobenzofenon poddaje się reakcji z uretanem.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 6,7-dwumetoksy-1-izopropyl-4-fenyl-2(1H)-chinazolinonu, 4,5-dwumetoksy-2-izopropylaminobenzofenon poddaje się reakcji z uretanem.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-izopropyl-7-metylo-4-fenyl-2(1H)-chinazolinonu, 4-metylo-2-izopropylaminobenzofenon poddaje się reakcji z uretanem.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 7-etylo-1-izopropyl-4-fenyl-2(1H)-chinazolinonu, 4-etylo-2-izopropylaminobenzofenon poddaje się reakcji z uretanem.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 6-etylo-1-izopropyl-4-fenyl-2(1H)-chinazolinonu, 5-etylo-2-izopropylaminobenzofenon poddaje się reakcji z uretanem.

10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-izopropyl-7-metylo-4-(p-tolilo)-2(1H)-chinazolinonu, 4-metylo-2-izopropylamino-4'-metylobenzofenon poddaje się reakcji z uretanem.

11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-izopropyl-7-metylo-4-(p-metoksyfenilo)-2(1H)-chinazolinonu, 4-metylo-2-izopropylamino-4'-metoksybenzofenon poddaje się reakcji z uretanem.

12. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 6,7-dwuchloro-1-izopro-

pylo-4-fenyl-2(1H)-chinazolinonu, 4,5-dwuchloro-2-izopropylaminobenzofenon poddaje się reakcji z uretanem.

13. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-izopropyl-7-metylotio-4-fenyl-2(1H)-chinazolinonu, 4-metylotio-2-izopropylaminobenzofenon poddaje się reakcji z uretanem.

14. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-izopropyl-7-metoksy-4-fenyl-2(1H)-chinazolinonu, 4-metoksy-2-izopropylaminobenzofenon poddaje się reakcji z uretanem.

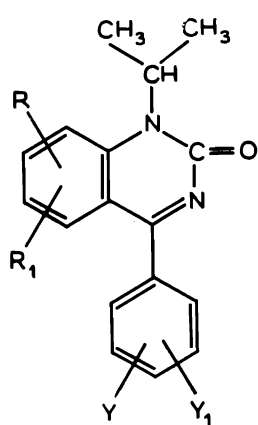
15. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 6,8-dwumetylo-1-izopropyl-4-fenyl-2(1H)-chinazolinonu, 3,5-dwumetylo-2-izopropylaminobenzofenon poddaje się reakcji z uretanem.

16. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 5,7-dwumetylo-1-izopropyl-4-fenyl-2(1H)-chinazolinonu, 4,6-dwumetylo-2-izopropylaminobenzofenon poddaje się reakcji z uretanem.

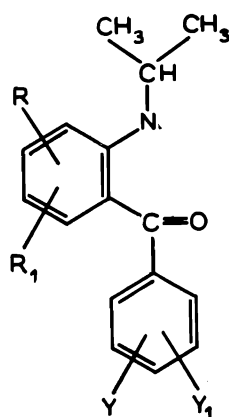
17. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-izopropyl-5-metylo-4-fenyl-2(1H)-chinazolinonu, 2-izopropylamino-6-metylobenzofenon poddaje się reakcji z uretanem.

18. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-izopropyl-6-metylotio-4-fenyl-2(1H)-chinazolinonu, 5-metylotio-2-izopropylaminobenzofenon poddaje się reakcji z uretanem.

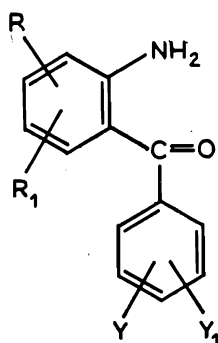
19. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 7-chloro-1-izopropyl-6-metylo-4-fenyl-2(1H)-chinazolinonu, 4-chloro-2-izopropylamino-5-metylobenzofenon poddaje się reakcji z uretanem.



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3