



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

217952
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 11 05 72
(21) (PV 3173-72)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 13 05 71
(32 324/71) Japonsko

(40) Zveřejněno 26 03 82

(45) Vydáno 15 01 85

(51) Int. Cl.³
C 07 D 239/82//
A 61 K 31/495

(72) (73)
Autor vynálezu
a současně
majitel patentu

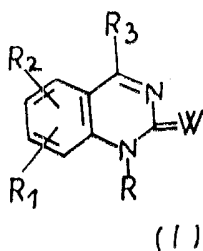
YAMAMOTO MICHIIHIRO, HYOGO, ISHIZUMI KIKUO, OSAKA,
MORI KAZUO, INABA SHIGEHO, YAMAMOTO HISAO, HYOGO (Japonsko)

(54) Způsob výroby nových derivátů chinazolinu

1

Vynález se týká nových derivátů chinazolinu a způsobů jejich přípravy.

Zejména se vynález týká nových derivátů chinazolinu obecného vzorce I,



kde představuje

R polyhalogenalkylovou skupinu se 2 až 3 atomy uhlíku

R₁ a R₂ každý atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinu, trifluormethylovou skupinu,

R₃ skupinu obecného vzorce



2

kde R₁ představuje atom vodíku, atom halogenu,

W atom kyslíku nebo síry,
a způsobů jejich výroby.

Výraz „polyhalogenalkylová skupina“ s 2 až 3 atomy uhlíku, uvedený ve významu substituentu R v obecném vzorci I, představuje alkylovou skupinu, s 2 až 3 atomy uhlíku substituovanou jedním nebo více atomy halogenu a přednostně zahrnuje zbytky, jako je 2,2-difluorethyl-, 2,2,2-trifluorethyl-, 2,2,2-trichlorethyl-, 2-brom-2,2-difluorethyl-, 2-chlor-2,2-difluorethyl-, trifluormethyl-, 2,2,3,3-tetrafluorpropyl- a 2,2,3,3,3-pentafluorpropylskupina apod. Pod výrazem alkylová skupina je třeba rozumět alifatické uhlovodíkové zbytky jak s přímým, tak i s rozvětveným řetězcem. Jako příklad těchto zbytků je možno uvést například methylovou, ethylovou, n-propylovou a isopropylovou skupinu. Jako příklad alkoxy skupin je možno uvést methoxy-, ethoxy-, n-propoxy- a isopropoxy skupinu. Výrazem „halogen“ se označují všechny halogeny, přednost se dává fluoru, chloru a bromu.

Deriváty chinazolinu obecného vzorce I jsou látky nové a mají vynikající protizánětlivý a analgetický účinek při velmi nízké toxicitě.

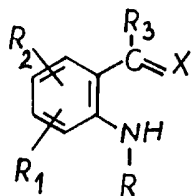
Tak například 1-(2,2,2-trifluorethyl)-3-fenyl-6-chlor-2(1H)chinazolinon má výrazný inhibiční účinek na edem, vyvolaný u kryš karrageninem, přičemž nejsou pozorovány žádné toxické symptomy. Při dávce 1000 mg/kg nebylo pozorováno ve výkalech, že by došlo k vnitřnímu krvácení. Protizánětlivý účinek této sloučeniny je mnohem výraznější než účinek 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidinu (fenylbutazonu) a akutní, subakutní a chronická toxicita je ve srovnání s fenylbutazonem mnohem nižší.

Vynález se týká nových a užitečných derivátů chinazolinu, které mají vynikající farmakologické vlastnosti.

Předmětem vynálezu je způsob výroby těchto cenných sloučenin, kterých lze využít v průmyslovém měřítku.

Další podrobnosti týkající se vynálezu jsou zřejmé z následujícího popisu.

Sloučeniny podle vynálezu se připraví tak, že se sloučenina obecného vzorce V,



(V)

kde

R, R₁, R₂ a R₃ mají shora uvedený význam a

X představuje atom kyslíku nebo iminoskupinu,

nechá reagovat se sloučeninou obsahující v molekule skupinu NCO nebo NCS, jako s esterem kyseliny karbamové nebo s halogenidem kyseliny karbamové, s kyselinou kyanatou nebo s její solí, s kyselinou thiokyanatou nebo s její solí.

Reakce se může provádět tak, že se sloučenina obecného vzorce V nechá reagovat s esterem kyseliny karbamové nebo s halogenidem kyseliny karbamové v přítomnosti Lewisovy kyseliny, jako halogenidu zinečnatého, nebo s kyselinou kyanatou nebo s její solí nebo s kyselinou thiokyanatou nebo s její solí v přítomnosti rozpouštědla, jako kyseliny octové.

Jako příklady esterů karbamové kyseliny je možno uvést methyلكarbamát, ethylkarbamát, isopropylkarbamát a benzylkarbamát.

Jako příklad halogenidů karbamové kyseliny je možno uvést karbamoylchlorid.

Jako příklad solí kyseliny kyanaté je možno uvést kyanatan sodný a kyanatan draselný.

Ze solí kyseliny thiokyanaté je možno uvést thiokyanatan sodný, thiokyanatan draselný a thiokyanatan amonný.

Reakční teplota se může měnit v závislosti na konkrétně použité sloučenině, obsahující NCO nebo NCS skupinu.

Farmakologická účinnost sloučenin připravených způsobem podle vynálezu vyplývá z následujících údajů:

	Sloučenina	Dávka mg/kg	Inhibice edému
			%
Sloučeniny podle vynálezu	1-(2',2',2'-Trifluorethyl)-4-fenyl-6-chlor-2-(1H)-chinazolinon	50	37,1
		100	46,4
		200	53,7
	1-(2',2',2'-Trifluorethyl)-4-fenyl-2(1H)-chinazolinon	50	44,4
		100	50,6
		200	61,7
	1-(2',2',2'-Trifluorethyl)-4-fenyl-6-methoxy-2-(1H)-chinazolinon	50	39,0
		100	51,0
		200	60,0
	1-(2',2',2'-Trifluorethyl)-4-fenyl-6-nitro-2-(1H)-chinazolinon	50	48,2
		100	53,1
		200	64,6
	1-(2',2',2'-Trifluorethyl)-4-(o-fluorfenyl)-6-chlor-2-(1H)-chinazolinon	50	39,5
		100	45,5
		200	51,3
	1-(2-Chlor-2,2-difluorethyl)-4-fenyl-6-methoxy-2(1H)-chinazolinon	50	35,3
		100	49,0
	1-(2,2,3,3-Tetrafluorpropyl)-4-fenyl-6-methoxy-2(1H)-chinazolinon	50	33,3
		100	53,1
	1-(2,2,2-Trifluorethyl)-4-fenyl-6-methoxy-2(1H)-chinazolinon	50	42,0
		100	61,9

Sloučenina	Dávka mg/kg	Inhibice edému %	
Známé sloučeniny	1-Methyl-4-fenyl-6-chlor-2-(1H)-chinazolinon	50	32,1
		100	35,1
		200	43,0
	1-Ethyl-4-fenyl-6-chlor-2(1H)-chinazolinon	50	29,3
		100	38,6
	1-(2'-Chlorethyl)-4-fenyl-6-nitro-2(1H)chinazolinon	50	—
		100	14,4
		200	23,9
	1-(2'-Ethoxyethyl)-4-fenyl-6-nitro-2(1H)-chinazolinon	50	—
		100	26,6
		200	43,6
	1-Ethyl-4-(2'-thienyl)-4-chlor-2(1H)-chinazolinon	50	20,7
	100	30,0	
	200	38,7	

Vynález je podrobněji osvětlen v následujících příkladech, kde je použito přednostních podmínek. Příklady slouží pouze pro ilustraci, ale rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

Směs 62,7 g 2-(2,2,2-trifluorethylamino)-5-chlorbenzofenonu, 107 g ethylkarbamátu a 10 g chloridu zinečnatého se zahřívá na 190 °C (teplota olejové lázně) po dobu tří hodin. Po ochlazení se reakční směs rozpustí v chloroformu a nerozpustná látka se odfiltruje. Chloroformový roztok se po sobě promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a vodou a pak se vysuší bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbylá pevná látka se promyje třikrát vždy 100 ml isopropyletheru a vysuší. Získá se 49,5 g 1-(2,2,2-trifluorethyl)-4-fenyl-6-chlor-2(1H)-chinazolinonu ve formě světle šedého prášku. Po překrystalování z ethanolu se získají světle žluté jehličky o teplotě tání 186,5 až 187,5 °C.

Analogickým postupem se získají tyto sloučeniny:

- 1-(2,2,2-trifluorethyl)-4-fenyl-6-methyl-2(1H)-chinazolinon, t. t. 178,0 až 179,0 °C;
- 1-(2,2,2-trifluorethyl)-4-fenyl-6-trifluormethyl-2(1H)-chinazolinon, t. t. 173,0 až 174,0 °C;
- 1-(2,2,2-trifluorethyl)-4-fenyl-6-brom-2(1H)-chinazolinon, t. t. 199,0 až 200,0 °C;
- 1-(2,2,2-trifluorethyl)-4-cyklohexyl-6-chlor-2(1H)-chinazolinon, t. t. 180,0 až 181,0 °C;
- 1-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(2-thienyl)-6-methoxy-2(1H)-chinazolinon, t. t. 157,0 až 158,0 °C;
- 1-(2,2,2-trifluorethyl)-4-fenyl-6-nitro-2(1H)-chinazolinon, t. t. 196,0 až 197,0 °C;
- 1-(2-Chlor-2,2-difluorethyl)-4-fenyl-6-methoxy-2(1H)-chinazolinon, t. t. 154,0 až 155,0 °C;

1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)-4-fenyl-6-methoxy-2(1H)-chinazolinon, t. t. 135,0 až 136,0 °C;

1-(2,2,2-trifluorethyl)-4-fenyl-2(1H)-chinazolinon, t. t. 181,5 až 182,0 °C;

1-(2,2,2-trifluorethyl)-4-fenyl-6-methoxy-2(1H)-chinazolinon, t. t. 157,0 až 158,0 °C;

1-(2,2,2-trifluorethyl)-4-fenyl-6-nitro-2(1H)-chinazolinon, t. t. 195,0 až 196,0 °C;

1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)-4-fenyl-6-methyl-2(1H)-chinazolinon, t. t. 175,5 až 176,5 °C.

Příklad 2

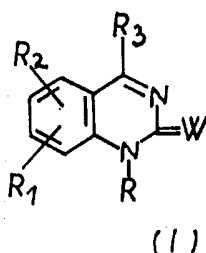
K roztoku 1,0 g 2-(2,2,2-trifluorethylamino)-5-methoxybenzofenonu v 15 ml kyseliny octové se přidá 1,0 g thiokyanátu amonného. Směs se zahřívá při 100 °C po dobu 10 hodin. Po ochlazení se směs vlije do vody a výsledná směs se extrahuje chloroformem. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a odpaří. Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití chloroformu jako elučního činidla. Získá se 1-(2,2,2-trifluorethyl)-4-fenyl-6-methoxy-2(1H)-chinazolinthion. Rekrytalizací ze směsi chloroformu s ethanolom se obdrží červeně hnědé krystaly o teplotě tání 194 až 195 °C.

Příklad 3

Ke směsi 2,8 g (2,2,2-trifluorethylamino)-benzofenoiminu, 2 ml ethylchlorokarbamátu a 20 ml benzenu se po kapkách přidají 2,0 g triethylaminu a směs se zahřívá tři hodiny pod zpětným chladičem. Po ochlazení se reakční směs promyje vodou a vysuší bezvodým síranem sodným. Pak se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se absorbuje na sloupci silikagelu a eluuje chloroformem. Získá se 1-(2,2,2-trifluorethyl)-4-fenyl-2(1H)-chinazolinon, který po překrystalování z ethanolu poskytuje bezbarvé krystaly o teplotě tání 181,5 až 182,0 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů china-
zolinu obecného vzorce I,

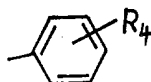


v němž znamenají

R polyhalogenalkylovou skupinu s 2 až 3
atomy uhlíku,

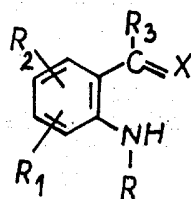
R₁ a R₂ jednotlivě atom vodíku nebo halo-
genů, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uh-
líku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
nitroskupinu nebo trifluormethylovou skupi-
nu,

R₃ cyklohexyl, thienyl nebo skupinu obec-
ného vzorce



v němž R₄ značí atom vodíku nebo haloge-
nu,

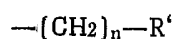
W atom kyslíku nebo síry,
vyznačující se tím, že se sloučenina obecné-
ho vzorce V,



v němž R, R₁, R₂ a R₃ mají shora uvedený
význam a

X znamená atom kyslíku nebo iminosku-
pinu,
nechá reagovat se sloučeninou obsahující v
molekule skupinu = NCO— nebo =NCS—,
jako je ester karbamové kyseliny, halogenid
karbamové kyseliny, kyselina kyanatá nebo
její soli nebo kyselina thiokyanatá nebo
její soli.

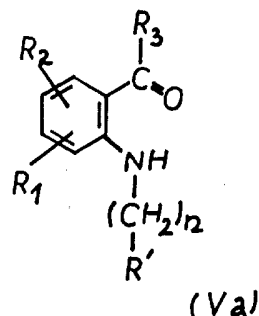
2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se
tím, že se používá výchozích sloučenin, ve
kterých symbol R znamená skupinu obec-
ného vzorce



v němž

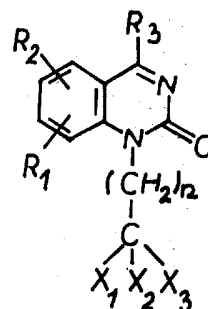
R' značí trihalogenmethylovou skupinu,
n znamená číslo 1 nebo 2 a ostatní sym-
boly mají shora uvedený význam.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se
tím, že se nechá reagovat sloučenina obec-
ného vzorce Va,

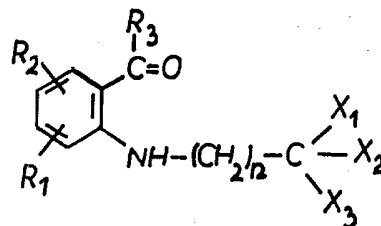


v němž R', R₁, R₂, R₃ a n mají shora uvedený
význam, s esterem kyseliny karbamové nebo
s halogenidem kyseliny karbamové.

4. Způsob výroby podle bodu 1, derivátů
chiazolinu obecného vzorce



v němž R₁ a R₂ znamenají jednotlivě atom
vodíku nebo halogenu, alkyl s 1 až 4 atomy
uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uh-
líku, nitroskupinu nebo trifluormethyl, R₃
značí fenyl, halogenfenyl, cyklohexyl nebo
thienyl, X₁, X₂ a X₃ značí jednotlivě atom
halogenu, n je celé číslo 1 nebo 2, vyzna-
čující se tím, že se sloučenina obecného
vzorce



v němž R₁, R₂, R₃, X₁, X₂, X₃ a n mají shora
uvedený význam, uvede v reakci s kyseli-
nou kyanatou nebo s její soli nebo s este-
rem nebo halogenidem kyseliny karbamové.