



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 26.08.1971 (P. 150 189)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 05.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 31.05.1976

MKP C07d 99/04
C07d 57/02
C07d 51/48

Int. Cl.²
C07D 239/72

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Państwa Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Sumitomo Chemical Company Ltd. Osaka (Ja-
ponia)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych chinazoliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych chinazoliny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru, rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla, grupę nitrową, grupę alkilosulfonylową o 1—4 atomach węgla lub atom chlorowca, R_3 oznacza grupę pirydylową, grupę tienylową lub grupę o wzorze 2, w którym R_4 oznacza atom wodoru lub chlorowca, R oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, rodnik alkenyloowy o 2—5 atomach węgla, rodnik aryloalkilowy, rodnik cykloalkoalkilowy o 3—6 atomach węgla, który w grupie alkilowej zawiera 1—4 atomów węgla, rodnik alkoksyalikilowy o 1—4 atomach węgla, który w grupie alkilowej zawiera 1—4 atomów węgla, rodnik alkilotioalkilowy o 1—4 atomach węgla, który w grupie alkilowej zawiera 1—4 atomów węgla, rodnik hydroksyalikilowy o 1—4 atomach węgla lub rodnik alkanooalkoksyalikilowy o 2—5 atomach węgla, który w grupie alkilowej zawiera 1—4 atomów węgla. Y oznacza atom tlenu lub grupę o wzorze $=N-R_5$, w którym R_5 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, a Z oznacza rodnik alkilowy lub alkenylenowy zawierający 2—5 atomów węgla, który między atomami węgla może zawierać jeden atom tlenu i może być dowolnie podstawiony jednym lub dwoma rodnikami alkilowymi o 1—4 atomach węgla, które przyłączone do sąsiednich atomów rodnika alkilenowego lub

2

alkenylenowego mogą tworzyć pierścień benzenowy.

W związkach o ogólnym wzorze 1 rodnik alkilowy oznacza prosty lub rozgałęziony łańcuch węglowodorowy a rodnik alkilowy oznaczać może, na przykład, rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butyloowy, izobutyloowy i IIIrzęd. butyloowy; rodnik aryloalkilowy oznacza, na przykład, rodnik benzylowy, 2-fenylotylowy, chlorobenzylowy i fluorobenzylowy; grupa alkoksylowa oznacza, na przykład, grupę metoksylową, etoksylową, n-propoksylową, izopropoksylową, n-butoksylową i IIIrzęd. butoksylową; rodnik alkenyloowy oznacza, na przykład, rodnik winylowy, alilowy, metallilowy, butenylowy i krotylowy.

Pochodne chinazoliny o ogólnym wzorze 1 odznaczają się korzystnymi własnościami farmakologicznymi, szczególnie jako środki przeciwzapalne i znieczulające. Są one również dobrymi półproduktami do syntezy innych medykamentów.

Przeprowadzając testy na zwierzętach stwierdzono, że nowe pochodne chinazoliny o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 , R_2 , R_3 i Z mają znaczenie podane powyżej, a R' ma znaczenie takie samo jak R z wyjątkiem atomu wodoru są znakomitymi środkami przeciwzapalnymi o niskiej toksyczności. Przykładowo 9-chloro-2,3,6,10b-czterowodoro-6-metylo-10b-fenilo-5H-oksanolo [3,2-c] chinazolinon-5 znacznie hamuje obrzęki wywołane karageniną u szczurów, nie wywołując przy tym szkodliwych

objawów i nie powodując występowania utajonego krwawienia w fekaljach przy dawce 1000 mg/kg wagi ciała szczura. Aktywność przeciwwzapalna związków według wynalazku jest większa niż aktywność 1,2-dwufenylo-3,5-dwuketo-4-(n-butyllo)-pirazolidyny (fenylobutazonu), a szkodliwość ostra, podostra i chroniczna tych związków jest dużo mniejsza niż fenylobutazonu.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania wartościowych nowych pochodnych chinazoliny o znakomitym działaniu przeciwwzapalnym.

Sposób według wynalazku polega na reakcji pochodnej ketonu trójchlorowcoacetamidofenyłowego o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R mają znaczenie podane wyżej, a X_1 , X_2 , i X_3 , takie same lub różne oznaczają atomy chlorowca, z aminą o ogólnym wzorze $HY-Z-NH_2$, w którym Y i Z mają wyżej podane znaczenie, lub z jej solą.

Pochodne ketonu o ogólnym wzorze 4 otrzymuje się, na przykład w reakcji odpowiedniej pochodnej 2-aminofenyloketonu o ogólnym wzorze 5, w którym R_1 , R_2 R_3 i R mają znaczenie podane powyżej, z kwasem trójchlorowcooctowym lub jego reaktywną pochodną.

Sposobem według wynalazku reakcję pochodnej trójchlorowcoacetamidofenyloketonu o ogólnym wzorze 4 z aminą o ogólnym wzorze $HY-Z-NH_2$ lub jej solą prowadzi się w obecności rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników.

Jako rozpuszczalniki stosować można, na przykład metanol, etanol, izopropanol, IIIrząd.-butanol, pirydynę, dwumetylosulfotlenek i dwumetyloformamid. Jako rozpuszczalnik można również używać nadmiar stosowanej aminy o wzorze $HY-Z-NH_2$.

W przypadku użycia soli aminy o wzorze $HY-Z-NH_2$ korzystnie jest prowadzić reakcję w obecności zasady, takiej jak zasada nieorganiczna, na przykład wodorotlenek sodowy, wodorotlenek potasowy, węglan sodowy lub węglan potasowy lub zasady organicznej, na przykład pirydyny, trójetyloaminy, trój-(n-propylo)aminy lub dwumetyloaminy.

W zasadzie reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej, ale dobre wyniki uzyskuje się również prowadząc reakcję w temperaturze niższej lub wyższej.

Pochodne chinazoliny o ogólnym wzorze 6, w którym R_1 , R_2 , R_3 i Z mają znaczenia podane powyżej, a Y ma to samo znaczenie co Y z wyjątkiem grupy zawierającej ugrupowanie = NH otrzymane wyżej opisanym sposobem można przeprowadzić w podstawioną przy atomie azotu pochodną chinazoliny o ogólnym wzorze 7, w którym R_1 , R_2 , R_3 , Y i Z mają znaczenia podane powyżej, a R' ma to samo znaczenie, co R z wyjątkiem atomu wodoru, poddając związek o ogólnym wzorze 6 reakcji z reaktywnym estrem związku o wzorze $R'-OH$, w którym R' ma znaczenie podane powyżej.

Jako reaktywny ester korzystnie stosuje się ester kwasu chlorowcowodorowego, taki jak chlorek, bromek i jodek, ester kwasu sulfonowego, taki jak p-toluenosulfonian i trójchlorometanosulfonian

i ester kwasu siarkowego, taki jak siarczan dwumetylowy i siarczan dwuetylowy.

Reakcja polega na traktowaniu pochodnej chinazoliny o ogólnym wzorze 6 reaktywnym estrem związku o wzorze $R'OH$ w obecności zasady, lub też na traktowaniu pochodnej chinazoliny zasadą, a następnie traktowaniu tak otrzymanej zasadowej soli metalu i pochodnej chinazoliny reaktywnym estrem związku o wzorze $R'OH$.

Jako zasady w powyższej reakcji korzystnie jest stosować wodoroki metali alkalicznych, takie jak wodorek sodowy lub wodorek potasowy, amidki metali alkalicznych, takie jak amidek sodowy lub amidek potasowy, organiczne związki litu, takie jak butylolit lub fenylolit, alkoholany metali alkalicznych, takie jak metanolan sodu, metanolan potasu, etanolan sodu, etanolan potasu lub IIIrząd.-butanolan potasu.

Reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym lub w mieszaninie rozpuszczalników. Jako odpowiednie rozpuszczalniki wymienić można, na przykład benzen, toluen, ksylen, dwumetyloformamid, dwumetyloacetamid, eter, czterowodorofuran, dwuglin, aceton i dwumetylosulfotlenek lub też ich mieszaninę.

Reakcję zwykle prowadzi się w temperaturze pokojowej do temperatury wrzenia zastosowanego rozpuszczalnika.

Sposobem według wynalazku otrzymać można takie związki jak na przykład 1,2,3,10b-czterowodoro-10b-fenyloimidazo [1,2-c] chinazolinu-5(6H), 9-fluoro-1,2,3, 10b-czterowodoro-10b-fenyloimidazo [1,2-c] chinazolinon-5(6H), 9-chloro-1,2,3,10b-czterowodoro-10b-fenyloimidazo [1,2-c] chinazolinon-5(6H), 9-bromo-1,2,3,10b-czterowodoro-10b-fenyloimidazo [1,2-c] chinazolinon-5(6H), 8-chloro-1,2,3, 10b-czterowodoro-10b-fenyloimidazo [1,2-c] chinazolinon 5(6H), 7-chloro-1,2,3,10b-czterowodoro-10b-fenyloimidazo [1,2-c] chinazolinon-5(6H), 7,9-dwuchloro-1,2,3,10b-czterowodoro-10b-fenyloimidazo [1,2-c] chinazolinon-5(6H), 9-chloro-1,2,3,10b-czterowodoro-10b-(o-fluorofenylo)imidazo [1,2-c] chinazolinon-5(6H), 9-chloro-1,2,3,10b-czterowodoro-10b-(p-metoksyfenylo)imidazo [1,2-c] chinazolinon-5(6H), 9-metylo-1,2,3, 10b-czterowodoro-10b-fenyloimidazo [1,2-c] chinazolinon-5(6H), 9-nitro-1,2,3,10b-czterowodoro-10b-fenyloimidazo [1,2-c] chinazolinon-5(6H), 9-chloro-1,2,3, 10b-czterowodoro-1-metylo-10b-fenyloimidazo [1,2-c] chinazolinon-5(6H), 9-chloro-1,2,3, 10b-czterowodoro-1-benzylo-10b-fenyloimidazo [1,2-c] chinazolinon-5(6H), 9-chloro-1,2,3,10b-czterowodoro-6-metylo-10b-fenyloimidazo [1,2-c] chinazolinon-5(6H), 9-nitro-1,2,3,10b-czterowodoro-6-metylo-10b-fenyloimidazo [1,2-c] chinazolinon-5(6H), 9-chloro-1,2,3, 10b-czterowodoro-6-cyklopropylometylo-10b-fenyloimidazo [1,2-c] chinazolinon-5(6H), 9-metoksy-1,2,3-10b-czterowodoro -6- cyklopropylometylo-10b-fenyloimidazo [1,2-c] chinazolinon-5(6H), 9-chloro-1,2,3,10b-czterowodoro-1,6-dwumetylo-10b-fenyloimidazo [1,2-c] chinazolinon-5(6H), 9-chloro-1,2,3, 10b-czterowodoro-1-metylo-6-cyklopropylometylo-10b-fenyloimidazo [1,2-c] chinazolinon-5(6H), 9-chloro-1,2,3, 10b-czterowodoro-1-metylo-6-etylo-10b-fenyloimidazo [1,2-c] chinazolinon-5(6H), 9-chloro-1,2,3,10b-czterowodoro-10b-(pirydylo-2) imi-

dazo [1,2-c] chinazolinon-5(6H), 9-chloro-1,2,3,10b-czterowodoro-10b-(tionylo-2)-imidazo [1,2-c] chinazolinon-5(6H), 9-chloro-1,2,3,10b-czterowodoro-1-metylo-6-cyklopropylometylo-10b-(tionylo-2) imidazo [1,2-c] chinazolinon-5(6H), 10-chloro-1,2,3,4,7,11b-sześciowodoro-11b-fenylo-6H-piryrido [1,2-c] chinazolinon-6, 10-metoksy-1,2,3,4,7,11b-sześciowodoro-11b-fenylo-6H-piryrido [1,2-c] chinazolinon-6, 10-trójfluorometylo-1,2,3,4,7, 11b-sześciowodoro-11b-fenylo-6H-piryrido [1,2-c] chinazolinon-6, 10-fluoro-1,2,3,4,7, 11b-sześciowodoro-1,7-dwumetylo-11b-fenylo-6H-piryrido [1,2-c] chinazolinon-6, 10-chloro-1,2,3,4,7,11b-sześciowodoro-1-allilo-7-cyklopropylometylo-11b-fenylo-6H-piryrido [1,2-c] chinazolinon-6, 10-chloro-1,2,3,4,7,11b-sześciowodoro-1-benzyl-7-metylo-11b-(tionylo-2)-6H-piryrido [1,2-c] chinazolinon-6, 10-chloro-1,2,3,4,7,11b-sześciowodoro-7-metylo-11b-fenylo-6H-piryrido [1,2-c] chinazolinon-6, 11-chloro-1,2,3,4,5,12b-sześciowodoro-12b-fenylo [1,2-c] diazopino [1,2-c] chinazolinon-7(8H), 11-chloro-1,2,3,4,5,12b-sześciowodoro-1, 8-dwumetylo-12b-fenylo [1,3] diazopino [1,2-c] chinazolinon-7(8H), 12-chloro-1,3,4,5,6,13b-fenylo-2H [1,3] diazocyno [1,2-c] chinazolinon-9(9H), 2,3,6,10b-czterowodoro-10b-fenylo-5H-oksazo-10 [3,2-c] chinazolinon-5, 9-fluoro-2,3,6,10b-czterowodoro-10b-fenylo-5H-oksazolo [3,2-c] chinazolinon-5, 9-chloro-2,3,6,10b-czterowodoro-10b-fenylo-5H-oksazolo [3,2-c] chinazolinon-5, 7,9-dwuchloro-2,3,6,10b-czterowodoro-10b-fenylo-5H-oksazolo [3,3-c] chinazolinon-5, 9-metylo-2,3,6,10b-czterowodoro-10b-fenylo-5H-oksazolo [2,3-c] chinazolinon-5, 9-nitro-2,3,6,10b-czterowodoro-10b-fenylo-5H-oksazolo [3,2-c] chinazolinon-5, 9-metylotio-2,3,6, 10b-czterowodoro-10b-fenylo-5H-oksazolo [3,2-c] chinazolinon-5, 9-chloro-2,3,6,10b-czterowodoro-10b-(pirydylo-2)-5H-oksazolo [3,2-c] chinazolinon-5, 9-chloro-2,3,6,10b-czterowodoro-10b-cykloheksylo-5H-oksazolo [3,2-c] chinazolinon-5, 9-chloro-2,3,6, 10b-czterowodoro-6-metylo-10b-fenylo-5H-oksazolo [3,2-c] chinazolinon-5, 9-chloro-2,3,6, 10b-czterowodoro-6-etylo-10b-fenylo-5H-oksazolo [3,2-c] chinazolinon-5, 9-chloro-2,3,6,10b-czterowodoro-6-etylo-10b-fenylo-5H-oksazolo [3,2-c] chinazolinon-5, 9-chloro-2,3,6,10b-czterowodoro-6-cyklopropylometylo-10b-fenylo-5H-oksazolo [3,2-c] chinazolinon-5, 9-chloro-2,3,6,10b-czterowodoro-2-metylo-10b-fenylo-5H-oksazolo [3,2-c] chinazolinon-5, 9-nitro-2,3,6,10b-czterowodoro-6-metylo-10b-fenylo-5H-oksazolo [2,2-c] chinazolinon-5, 9-chloro-2,3,6,10b-czterowodoro-6-metylo-10b-(tionylo-2)-5H-oksazolo [3,2-c] chinazolinon-5, 9-chloro-2,3,6, 10b-czterowodoro-6-izopropyl-10b-fenylo-5H-oksazolo [3,2-c] chinazolinon-5, 9-chloro-2,3,6, 10b-czterowodoro-6-(2-etoksyetylo)-10b-fenylo-5H-oksazolo [3,2-c] chinazolinon-5, 9-chloro-2,3,6,10b-czterowodoro-6-(2,2,2-trójfluoroetylo)-10b-fenylo-5H-oksazolo [3,2-c] chinazolinon-5, 9-chloro-2,3,6, 10b-czterowodoro-6-(2-dwuetyloaminoetylo)-10b-fenylo-5H-oksazolo [3,2-c] chinazolinon-5, 3,4,7,11b-czterowodoro-11b-fenylo-2H,6H [1,3] oksazyno [3,2-c] chinazolinon-6, 10-chloro-3,4,7,11b-czterowodoro-11b-fenylo-2H, 6H- [1,3] oksazyno [3,2-c] chinazolinon-6, 10-chloro-3, 4,7,11b-czterowodoro-7-metylo-11b-fenylo-2H,6H [1,3] oksazyno [3,2-c] chinazolinon-6, 11-chloro-2,3,4,5,8, 12b-sześciowodoro-12b-fenylo-7H [1,3] oksazepino [3,2-c] chinazolinon-7, 11-chloro-2,5,8,12b-czterowodoro-12b-fenylo-

-7H [1,3] oksazepino [3,2-c] chinazolinon-7, 11-chloro-2,3,4,5,8, 12b-sześciowodoro-8-metylo-12b-fenylo-7H [1,3] oksazepino [3,2-c] chinazolinon-7,12-chloro-2,3,5,6,9,13b-sześciowodoro-13b-fenylo-8H [1,6,3] dioksazocyno [3,2-c] chinazolinon-8, 12-chloro-2,3,5, 6,9,13b-sześciowodoro-9-metylo-13b-fenylo-8H [1,6, 9] dioksazocyno [3,2-c] chinazolinon-8, 11-chloro-1, 12b-dwuwodoro-12b-fenylobenzimidazo [1,2-c] chinazolinon-7(8H), 11-nitro-1,12b-dwuwodoro-12b-fenylobenzimidazo [1,2-c] chinazolinon-7(8H), 11-chloro-1, 12b-dwuwodoro-1, 8-dwumetylo-12b-fenylobenzimidazo [1,2-c] chinazolinon-8(8H), 11-chloro-8, 12b-dwuwodoro-12b-fenylo-7H-benzoksazolo [3,2-c] chinazolinon-7, 11-chloro-8, 12b-dwuwodoro-8-metylo-12b-fenylo-7H-benzoksazolo [3,2-c] chinazolinon-7, 12-chloro-1,2,3,5,6, 13b-sześciowodoro-13b-fenylo [1,3,6] triazocyno [1,2-c] chinazolinon-8(9H), 9-chloro-1,2,3, 10b-czterowodoro-1-acetylo-6-metylo-10b-fenyloimidazo [1,2-c] chinazolinon-6(6H), 9-chloro-1,2,3,10b-czterowodoro-1-etoksykarbonylo-6-(2-piperidynoetylo)-10b-fenyloimidazo [1,2-c] chinazolinon-5(6H) i 13-chloro-1,14b-dwuwodoro-14b-fenylo-nafto [2,3'-4,5] imidazo [1,2-c] chinazolinon-9(10H).

Poniższe przykłady ilustrują sposób według wynalazku.

Przykład I. Do roztworu 3,77 g 2-trójchloroacetamido-5-chlorobenzofenonu w 70 ml etanolu dodaje się 5 ml etylenodwuaminy i całość ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Po oziębieniu lodem wytrącone kryształy odsącza się, przemywa wodą i suszy otrzymując 2,12 g 9-chloro-1,2,3, 10b-czterowodoro-10b-fenyloimidazo [1,2-c] chinazolinon-5(6H). Po rekryształizacji z mieszaniny etanol-dwumetyloformamid uzyskuje się bezbarwne igły o temperaturze topnienia 274—275°C.

Przykład II. Do roztworu 1,89 g 2-trójchloroacetamido-5-chlorobenzofenonu w 50 ml etanolu dodaje się 2,22 g 1,3-dwuaminopropanu i całość pozostawia się na noc w pokojowej temperaturze. Następnie mieszaninę reakcyjną przelewa się do 300 ml wody i wytrącony osad odsącza się, przemywa eterem i suszy uzyskując 1,25 g 10-chloro-1,2,3,4,7, 11b-sześciowodoro-11b-fenylo-6H-piryrido [1,2-c] chinazolinon-6 o temperaturze topnienia 275—276°C.

Przykład III. Postępując zasadniczo w sposób opisany w przykładzie I, lecz zastępując etylenodwuaminę N-metyloetylenodwuaminą otrzymuje się 9-chloro-1,2,3, 10b-czterowodoro-1-metylo-10b-fenyloimidazo [1,2-c] chinazolinon-5(6H) o temperaturze topnienia 270—271°C.

Przykład IV. Do roztworu 1,89 g 2-trójchloroacetamido-5-chlorobenzofenonu w 40 ml dwumetylosulfotlenku dodaje się 3,05 g monoetanoloaminy i całość ogrzewa się w temperaturze około 90°C w ciągu 3 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną przelewa się do 300 ml wody i ekstrahuje chloroformem. Ekstrakt przemywa się dwukrotnie wodą i suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym. Następnie usuwa się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozdziela się chromatograficznie na żelu krzemionkowym stosując jako eluent chloroform. Otrzymuje się

1,0 g 9-chloro-2,3,6,10b-czterowodoro-10b-fenilo-5H-oksazolo [3,2-c] chinazolinon-5. Po rekrytalizacji Z etanolu otrzymuje się jasnożółte graniastostopy o temperaturze topnienia 219—220°C.

Przykład V. Do roztworu 3,77 g 2-trójchloroacetamido-5-chlorobenzofenonu w 100 ml etanolu dodaje się 3,05 g monoetanoloaminy i całość gotuje się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Następnie usuwa się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozdziela się chromatograficznie na żelu krzemionkowym stosując chloroform jako eluent. Uzyskuje się 2,25 g 9-chloro-2,3,6,10b-czterowodoro-10b-fenilo-5H-oksazolo [3,2-c] chinazolinon-5 o temperaturze topnienia 216—217°C.

Przykład VI. Postępując w sposób opisany w przykładzie V, lecz zastępując 2-trójchloroacetamido-5-chlorobenzofenon 2-/N-metylo-trójchloroacetamido/-5-chlorobenzofenonem otrzymuje się 9-chloro-2,3,6,10b-czterowodoro-6-metylo-10b-fenilo-5H-oksazolo-[3,2-c] chinazolinon-5 o temperaturze topnienia 124—125°C.

Przykład VII. Do roztworu 1,27 g ketonu 2-trójchloro-acetamido-5-bromofenylo-pirydylowego-2 w 20 ml dwumetylosulfotlenku dodaje się 1,83 g monoetanoloaminy i całość ogrzewa się na łaźni olejowej w temperaturze łaźni 100°C w ciągu 3 godzin. Po oziębieniu mieszaninę przelewa się do 100 ml wody i ekstrahuje dwuchlorometanem. Uzyskany ekstrakt przemywa się wodą i suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym. Następnie usuwa się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość zaś rozdziela się chromatograficznie na żelu krzemionkowym stosując chloroform. Otrzymuje się 0,6 g 9-bromo-2,3,6,10b-czterowodoro-10b-pirydylo-2/-5H-oksazolo [3,2c] chinazolinonu-5 o temperaturze topnienia 241—242°C.

Przykład VIII. Do roztworu 3,77 g 2-trójchloroacetamido-5-chlorobenzofenonu w 50 ml dwumetylosulfotlenku dodaje się 5,26 g 2-/2-hydroksyetyloaminy i całość ogrzewa się w temperaturze 105°C w ciągu 3 godzin. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną przelewa się do 300 ml wody i ekstrahuje chloroformem.

Otrzymany ekstrakt przemywa się wodą i suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym. Następnie usuwa się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozdziela się chromatograficznie na żelu krzemionkowym stosując octan etylu jako eluent. Otrzymuje się 2,4 g bezbarwnego oleju, który krystalizuje z mieszaniny eter naftowy-etanol. Są to kryształy 12-chloro-2,3,5,6,9,13b-sześciowodoro-13b-fenilo-8H-[1,6,3] dioksazocyno [3,2-c] chinazolinonu-8 o temperaturze topnienia 212—214°C.

Przykład IX. Do roztworu 1,89 g 2-trójchloroacetamido-5-chlorobenzofenonu w 40 ml dwumetylosulfotlenku dodaje się 3,25 g o-fenylendwuaminy i całość ogrzewa się w temperaturze 100°C w ciągu 13 godzin. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną przelewa się do 200 ml wody i wytrącony osad odsącza się. Po przemyciu kolejno wodą i eterem i wysuszeniu otrzymuje się 0,86 g jasnobrązowych kryształów 11-chloro-1,12b-dwuodoro-12b-fenylbenzimidazo [1,2-c] chinazolinonu-7-(8H), któ-

re po rekrytalizacji z mieszaniny aceton-dwumetyloformamid tworzą drobne bezbarwne igły o temperaturze topnienia powyżej 300°C.

Przykład X. Do roztworu 1,5 g 9-chloro-2,3,6,10b-czterowodoro-10b-fenilo-5H-oksazolo [3,2-c] chinazolinonu-5 w 20 ml dwumetyloformamidu dodaje się 0,21 g 62,5% wodoroku sodu, i całość miesza się w temperaturze 50—55°C w ciągu 1 godziny. Następnie dodaje się 1,42 g jodku metylu w temperaturze pokojowej. Całość ponownie ogrzewa się do temperatury 55—60°C w ciągu 3 godzin.

Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną przelewa się do 100 ml wody i zakwasza kwasem chlorowodorowym. Uzyskaną mieszaninę ekstrahuje się 50 ml chloroformu i warstwę chloroformową przemywa się kolejno rozcieńczonym roztworem kwasu chlorowodorowego i wodą, a następnie suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym. Po usunięciu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem pozostałość rozdziela się chromatograficznie na żelu krzemionkowym stosując chloroform jako eluent. Uzyskuje się 1,2 g 9-chloro-2,3,6,10b-czterowodoro-6-metylo-10b-fenilo-5H-oksazolo [3,2-c] chinazolinonu-5 o temperaturze topnienia 124—125°C. Po rekrytalizacji z etanolu otrzymuje się bezbarwne graniastostopy o temperaturze topnienia 136—137°C.

Przykład XI. Do roztworu 3,61 g 9-chloro-2,3,6,10b-czterowodoro-10b-fenilo-5H-oksazolo [3,2-c] chinazolinonu-5 w 80 ml dwumetyloformamidu dodaje się 0,50 g 64% wodoroku sodu i całość miesza się w temperaturze 100°C w ciągu 30 minut. Następnie dodaje się 2,3 g 90% roztworu bromku cyklopropylometylu w temperaturze pokojowej i całość ogrzewa się w temperaturze 100°C w ciągu 5 godzin. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną przelewa się do 400 ml wody i ekstrahuje chloroformem. Uzyskaną warstwę chloroformową przemywa się dwukrotnie rozcieńczonym roztworem kwasu chlorowodorowego i suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym. Po usunięciu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem pozostałość krystalizuje się z etanolu otrzymując 3,05 g bezbarwnych graniastostopów 9-chloro-2,3,6,10b-czterowodoro-6-cyklopropylometylo-10b-fenilo-5H-oksazolo [3,2-c] chinazolinonu-5 o temperaturze topnienia 143—144°C.

Przykład XII. Do roztworu 7,75 g 2-trójchloroacetamido-nitrobenzofenonu-5 w 50 ml dwumetylosulfotlenku dodaje się 1,47 g jednoetanoloaminy i mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 100°C w ciągu 2 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną przelewa się do 500 ml wody i odsącza się otrzymany osad. Po przemyciu kolejno wodą i eterem otrzymuje się 3,52 g 9-nitro-2,3,6,10b-czterowodoro-10b-fenilo-5H-oksazolo [3,2-c] chinazolinonu-5 o temperaturze topnienia 275—276°C.

Przykład XIII. Postępując w sposób opisany w przykładzie XII, lecz zastępując 2-trójchloroacetamidonitrobenzofenon-5 2-trójchloroacetamido-5-chlorofenilo /tienyl-2/ ketonem otrzymuje się 9-chloro-2,3,6,10b-czterowodoro-10b-tienyl-2/-5H-oksazolo [3,2-c] chinazolinon-5 o temperaturze topnienia 193—194°C.

Przykład XIV. Do roztworu 0,93 g 9-nitro-2,3,6,10b-czterowodoro-10b-fenilo-5H-oksazolo [3,2-c] chinazolinonu-5 w 10 ml dwumetyloformamidu

dodaje się 0,18 g 52,9% wodoroku sodu. Mieszaninę ogrzewa się mieszając w temperaturze 60°C w ciągu 1 godziny, a następnie dodaje się 0,88 g bromku benzylu. Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 100°C w ciągu 4 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną przelewa się do 50 ml wody i odsąca się otrzymany osad. Po przemyciu wodą i wysuszeniu otrzymuje się surowy produkt, który rekrystalizuje się z mieszaniny metanolu i czterochloru węgla. Uzyskuje się 1,0 g 9-nitro-2,3,6,10b-czterowodoro-6-benzyl-10b-fenyl-5H-oksazolo [3,2-c]-chinazolinonu-5, w postaci żółtawobrazowych graniastosłupów o temperaturze topnienia 96—98°C (z rozkładem).

Przykład XV. Postępując w sposób opisany w przykładzie XIV, lecz zastępując bromek benzylu jodkiem metylu otrzymuje się 9-nitro-2,3,6,10b-czterowodoro-6-metylo-10b-fenyl-5H-oksazolo [3,2-c]-chinazolinon-5 w postaci bladeżółtych łusek o temperaturze topnienia 135,5—136,5°C.

Przykład XVI. Postępując w sposób opisany w przykładzie XIV, lecz zastępując bromek benzylu chlorkiem 2-izopropoksyetylu otrzymuje się 9-nitro-2,3,6,10b-czterowodoro-6-/2-izopropoksyetylo/-10b-fenyl-5H-oksazolo [3,2-c] chinazolinon-5 w postaci żółtych łusek o temperaturze topnienia 123—124°C.

Przykład XVII. Postępując w sposób opisany w przykładzie XI, lecz zastępując bromek cyklopropylometylu chlorkiem 2-metylotioetylu otrzymuje się 9-chloro-2,3,6,10b-czterowodoro-6-/2-metylotioetylo/-10b-fenyl-5H-oksazolo [3,2-c] chinazolinon-5 w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 145—146°C.

Przykład XVIII. Postępując w sposób opisany w przykładzie XI, lecz zastępując bromek cyklopropylometylu chlorkiem 2-acetoksyetylu otrzymuje się 9-chloro-2,3,6,10-czterowodoro-6-/2-acetoksyetylo/-10b-fenyl-5H-oksazolo [3,2-c] chinazolinon-5 w postaci bezbarwnych graniastosłupów o temperaturze topnienia 121—123°C.

Przykład XIX. Do zawiesiny 11,3 g 2-trójkloroacetamidochlorobenzofenonu-5 w 100 ml etanolu dodaje się 4,51 g 3-aminopropanolu-1. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, a następnie dodaje się 1,7 g wodorotlenku potasu i otrzymaną mieszaninę nadal ogrzewa się do wrzenia w ciągu 3 godzin. Po ochłodzeniu odsąca się osad, który przemywa się etanolem. Przesącz zateżną się pod zmniejszonym ciśnieniem i do pozostałości dodaje się 200 ml wody, otrzymane ciało stałe odsąca się, przemywa wodą i suszy uzyskując 9,87 g 10-chloro-3,4,7,11b-czterowodoro-11b-fenyl-2H,6H- [1,3] oksazyno [3,2-c] chinazolinonu-6. Po rekrystalizacji z etanolu otrzymuje się bladeżółte graniastosłupy o temperaturze topnienia 202—203,5°C.

Przykład XX. Postępując w sposób opisany w przykładzie XIX otrzymuje się 2,3,6,10b-czterowodoro-10b-fenyl-5H-oksazolo [3,2-c] chinazolinon-5 w postaci drobnych, bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 193,5—194,5°C.

Przykład XXI. Postępując w sposób opisany w przykładzie XII otrzymuje się następujące

związki: 9-metylo-2,3,6,10b-czterowodoro-10b-fenyl-5H-oksazolo [3,2-c] chinazolinon-5 o temperaturze topnienia 247—248°C, 10-metoksy-3,4,7,11b-czterowodoro-11b-fenyl-2H,6H- [1,3] oksazyno [3,2-c] chinazolinon-6 o temperaturze topnienia 215,5—216,5°C, 10-chloro-3,4,7,11b-czterowodoro-11b-/o-fluorofenyl-2H,6H- [1,3] oksazyno [3,2-c] chinazolinon-6 o temperaturze topnienia 231—232°C i 10-metylosulfonylo-3,4,7,11b-czterowodoro-11b-fenyl-2H,6H [1,3] oksazyno [3,2-c] chinazolinonu-6 o temperaturze topnienia 297—298°C.

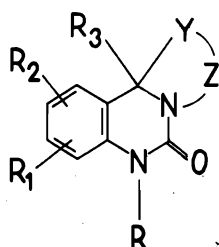
Przykład XXII. Postępując w sposób opisany w przykładzie XIV otrzymuje się następujące związki: 2,3,6,10b-czterowodoro-6-metylo-10b-fenyl-5H-oksazolo [3,2-c] chinazolinon-5 o temperaturze topnienia 190—191°C, 6,9-dwumetylo-2,3,6,10b-czterowodoro-10b-fenyl-5H-oksazolo [3,2-c] chinazolinon-5 o temperaturze topnienia 122—123°C, 9-chloro-2,3,6,10b-czterowodoro-6/2-hydroksyetylo/-10b-fenyl-5H-oksazolo [3,2-c] chinazolinon-5 o temperaturze topnienia 116—117°C, 10-chloro-3,4,7,11b-czterowodoro-7-metylo-11b-fenyl-2H,6H- [1,3] oksazyno [3,2-c] chinazolinon-6 o temperaturze topnienia 178—179°C, 10-chloro-3,4,7,11b-czterowodoro-7-allilo-11b-fenyl-2H,6H- [1,3] oksazyno [3,2-c] chinazolinon-6 o temperaturze topnienia 112—113°C, 10-chloro-3,4,7,11b-czterowodoro-7-metoksymetylo-11b-fenyl-2H,6H- [1,3] oksazyno [3,2-c] chinazolinon-6 o temperaturze topnienia 143—144°C, 10-metylosulfonylo-3,4,7,11b-czterowodoro-7-metylo-11b-fenyl-2H,6H [1,3] oksazyno [3,2-c] chinazolinon-6 o temperaturze topnienia 225—226°C, 10-metoksy-3,4,7,11b-czterowodoro-7-metylo-11b-fenyl-2H,6H- [1,3] oksazyno [3,2-c] chinazolinon-6 o temperaturze topnienia 152—153°C i 10-chloro-3,4,7,11b-czterowodoro-7-metylo-11b-/o-fluorofenyl-2H,6H- [1,3] oksazyno [3,2-c] chinazolinon-6 o temperaturze topnienia 180,5—181,5°C.

Zastrzeżenia patentowe

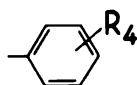
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych chinazolinu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru, rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, grupę alkoksyloową o 1—4 atomach węgla, grupę nitrową, grupę alkilosulfonyloową o 1—4 atomach węgla lub atom chlorowca, R_3 oznacza grupę pirydylową, grupę tienylową lub grupę o wzorze 2, w którym R_4 oznacza atom wodoru lub chlorowca, R oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, rodnik alkenylowy o 2—5 atomach węgla, rodnik aryloalkilowy, rodnik cykloalkiloalkilowy o 3—6 atomach węgla, który w grupie alkilowej zawiera 1—4 atomów węgla, rodnik alkoksyalkilowy o 1—4 atomach węgla, który w grupie alkilowej zawiera 1—4 atomów węgla, rodnik alkilotioalkilowy o 1—4 atomach węgla, który w grupie alkilowej zawiera 1—4 atomów węgla, rodnik hydroksyalkilowy o 1—4 atomach węgla lub rodnik alkaniloalkilowy o 2—5 atomach węgla, który w grupie alkilowej zawiera 1—4 atomów węgla, Y oznacza atom tlenu lub grupę o wzorze =N— R_5 , w którym R_5 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, a

11

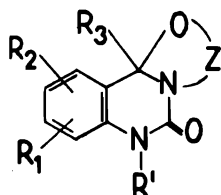
Z oznacza rodnik alkilenowy lub alkenylenowy zawierający 2—5 atomów węgla, który między atomami węgla może zawierać jeden atom tlenu i może być dowolnie podstawiony jednym lub dwoma rodnikami alkilowymi o 1—4 atomach węgla, przy czym dwie grupy alkilowe przy sąsiednich atomach węgla rodnika alkilenowego lub alkenylenowego mogą tworzyć pierścień benzenowy, **znamienny tym**, że pochodną ketonu trójchlorowcoacetamidofenylowego o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R mają wyżej podane znaczenie, a X_1 , X_2 i X_3 takie same lub różne oznaczają atomy chlorowca poddaje się reakcji z aminą o ogólnym wzorze



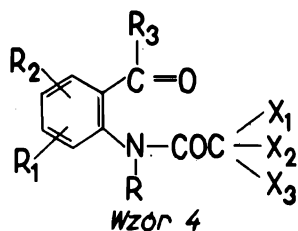
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



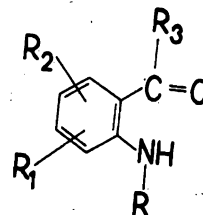
Wzór 4

12

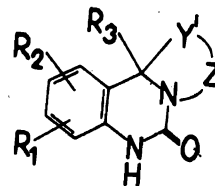
$HY-Z-NH_2$, w którym Y i Z mają wyżej podane znaczenie, lub z jej solą.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników, takich jak metanol, etanol, izopropanol, IIIrząd.-butanol, pirydyna, dwumetylosulfotlenek i dwumetyloformamid.

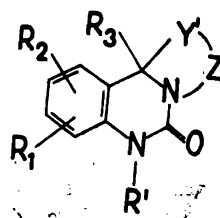
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności zasady, takiej jak wodorotlenek sodowy, wodorotlenek potasowy, węglan sodowy, węglan potasowy, pirydyna, trójetyloamina, trój-/n-propylo/amina i dwumetyloamini.



Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7