

Quinazolinone 誘導体の合成¹⁾

佐藤裕信, 田中輝夫, 長崎 隆

三共株式会社中央研究所²⁾Synthesis of Quinazolinone Derivatives¹⁾

YASUNOBU SATO, TERUO TANAKA and TAKASHI NAGASAKI

Central Research Laboratories, Sankyo Co., Ltd.²⁾

(Received February 12, 1970)

Reaction of 2-ethoxycarbonylamido-5-chlorobenzophenone (II) with benzylamine or 2-piperidinoethylamine respectively afforded 3-benzyl- (III) or 3-(2-piperidinoethyl)-4-hydroxy-4-phenyl-6-chloro-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (VI). Unexpectedly, however, reaction of II with aminoalkylamines shown in Chart 1 gave 3-aminoalkyl-4-(aminoalkylamino)-4-phenyl-6-chloro-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one derivative (V). Heating of II with aminoalcohol or alkylenediamine was found to give a tricyclic quinazolinone derivative. Of the products hereby obtained, oxazolo[3,2-c]quinazoline derivative (VIIIa) was confirmed by synthesis from 3-chloroethyl-4-hydroxy-4-phenyl-6-chloro-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (IX) by a different route.

Quinazolinone 誘導体には有意な薬理作用を示すものが多く、広く研究がなされている。一方中枢神経系作用を有する化合物の中で、benzodiazepine 系の誘導体は特異な構造を有する点で注目されたものであるが、従来より中枢神経系の薬剤としてかなり研究されている diphenylmethane 系の誘導体とも考えられるものである。

著者らは前報³⁾において述べたように新しいピリミジン核の縮環方法を見出したので、本法を応用して diphenylmethane の部分構造を有する quinazolinone 誘導体の合成研究を行ない、興味ある結果を得たので報告する。

2-Amino-5-chlorobenzophenone (I) を文献記載⁴⁾の方法でクロル義酸エチルエステルと反応させて 2-ethoxycarbonylamido-5-chlorobenzophenone (II) とし、まずベンジルアミンとの反応を検討した。すなわち II をベンジルアミンと乾燥キシレン中で還流すると mp 230° (decomp.) の無色針状晶が得られた。前報³⁾において述べたように 2-benzyloxycarbonylamido-3-benzoylindole にベンジルアミンを反応させると 2-oxo-3-benzyl-4-phenyl-2,3-dihydro-9H-pyrimido[4,5-b]indole が得られたことより、この生成物は 3-benzyl-4-phenyl-6-chloroquinazolin-2(3H)-one (IV) と予想した。しかしながら、その元素分析値は $C_{21}H_{17}O_2N_2Cl$ の組成に一致し予想より H_2O 多い分子式を有する。その赤外線吸収 (IR) スペクトルのカルボニル領域には II に認められた 1750 cm^{-1} の ethoxycarbonylamido 基の $\nu_{C=O}$ に基づく吸収が消失して、あらたに 1658 cm^{-1} に吸収があらわれると共に、 3300 cm^{-1} に ν_{OH} に基づく吸収が認められた。その紫外線吸収 (UV) スペクトルは 254 および $297\text{ m}\mu$ に極大吸収を示し、Sternbach ら⁵⁾ が I と methylisocyanate より得ている 3-methyl-4-hydroxy-4-phenyl-6-chloro-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one の UV スペクトルと類似する。したがってこれは 3-benzyl-4-hydroxy-4-phenyl-6-chloro-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (III) と考えられる。III は高度真空下で昇華すると脱水反応が起り、IV を与えた。この構造は IR スペクトルにおいて ν_{OH} に基づく吸収を示さず、その UV スペクトルは 3-methyl-4-phenyl-6-chloroquinazolin-2(3H)-one⁵⁾ の UV スペクトルに類似することより支持される。IV は水と付加反応して III に戻ることが解った。

次にベンジルアミンの代りに aminoalkylamine 類との反応を行なった。II を 3-pyrrolidinopropylamine と

1) 日本薬学会第 88 年会で発表, 東京, 1968 年 4 月。

2) Location: 1-2-58 Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo.

3) 佐藤裕信, 田中輝夫, 長崎 隆, 薬誌, 90, 618 (1970).

4) E. Testa, L. Fontanella, M. Bovara, *Farmaco Ed. Sci.*, 18, 815 (1963).

5) W. Metlesics, G. Silverman, V. Toome, L.H. Sternbach, *J. Org. Chem.*, 31, 1007 (1966).

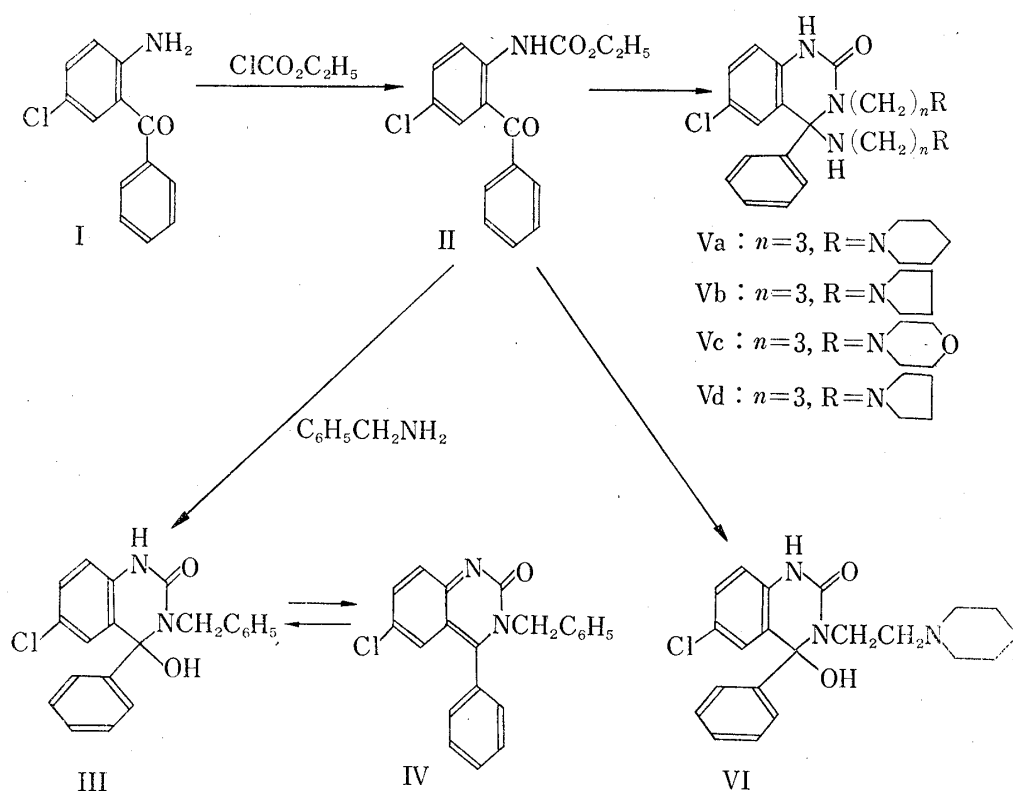


Chart 1

加熱反応させると mp 186—187° の結晶が得られた。これは前述の反応と同様に進行して生成した 3-(3-pyrrolidinopropyl)-4-hydroxy-4-phenyl-6-chloroquinazolin-2(1H)-one と予想したが、その元素分析値および UV スペクトルより 2 当量の 3-pyrrolidinopropylamine が反応した 3-(3-pyrrolidinopropyl)-4-phenyl-4-(3-pyrrolidinopropylamino)-6-chloro-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (Va) と考えられる。同様に 3-piperidinopropyl-, 3-morpholinopropyl-および 2-pyrrolidinoethylamine をそれぞれ II と反応させると 3-(3-piperidinopropyl)-4-(3-piperidinopropylamino)-(Vb), 3-(3-morpholinopropyl)-4-(3-morpholinopropylamino)-(Vc) および 3-(2-pyrrolidinoethyl)-4-(2-pyrrolidinoethylamino)-4-phenyl-6-chloro-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (Vd) が得られた。しかしながら、II と 2-piperidinoethylamine との反応では、その生成物は 3-(2-piperidinoethyl)-4-hydroxy-4-phenyl-6-chloro-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (VI) であり、2-piperidinoethylamine の 2 当量が反応した生成物を単離することはできなかった。

以上のごとく、II とアミン類との反応において 2 当量のアミン類が容易に反応する場合がある事が解ったので、alkylenediamine との反応は興味ある反応である。そこで II を ethylenediamine と加熱すると約 80% の収率で mp 280° の結晶が得られた。これは UV スペクトルより 2,3-dihydroquinazolin-2(1H)-one の骨格を有することは明らかであり、元素分析値は $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ON}_2\text{Cl}$ の組成に一致した。したがって生成物は 9-chloro-10b-phenyl-2,3,6,10b-tetrahydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5(1H)-one (VIIa) であり、II は 1 当量の ethylenediamine と容易に縮合および分子内閉環反応をすることが解った。同様に II に trimethylenediamine を反応させると 10-chloro-11b-phenyl-1,2,3,4,7,11b-hexahydro-6H-pyrimido[1,2-c]quinazolin-6-one (VIIb) が得られた。

さらに II と aminoalcohol との反応を検討したところ、aminoethanol との反応の場合には 9-chloro-10b-phenyl-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-oxazolo[3,2-c]quinazolin-5-one (VIIIa), 3-aminopropanol との反応の場合には 10-chloro-11b-phenyl-3,4,7,11b-tetrahydro-2H,6H-[1,3]oxazino[3,2-c]quinazolin-6-one (VIIIb) が得られることが解った。

このように 2 つの官能基を有するアルキレン化合物と II との反応生成物の構造を前述のような三環性の qui-

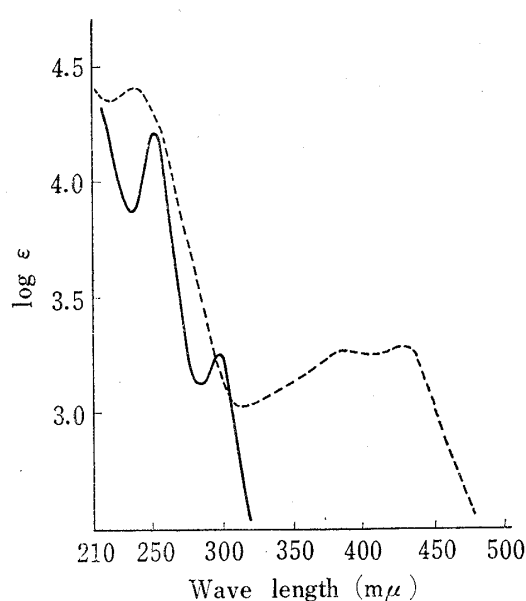


Fig. 1. Ultraviolet Absorption Spectra of 3-Benzyl-4-hydroxy-4-phenyl-6-chloro-3,4-dihydroquinazolin-2-(1H)-one (III) and 3-Benzyl-4-phenyl-6-chloroquinazolin-2-(3H)-one (IV) in Ethanol

III: — IV: ----

nazolinone 誘導体と考えたが、著者らは VIIa について別途合成を行ない、その構造を確証した。すなわち I に 2-chloroethylisocyanate を反応させて 3-chloroethyl-4-hydroxy-4-phenyl-6-chloro-

3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (IX) として後、ピペリジンで閉環反応を行なうと mp 219—220° の結晶が得られた。本品は II より得た VIIa と混融試験および IR スペクトルより同一物質であることを確認した。

実験の部

3-Benzyl-4-hydroxy-4-phenyl-6-chloro-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (III) II 500 mg, ベンジルアミン 1.2 ml と乾燥キシレン 20 ml の混合物を水分分離器を付して 15 hr 還流攪拌す。冷却後析出結晶をろ取、EtOH より再結晶、mp 230° の結晶 200 mg を得。Anal. Calcd. $C_{21}H_{17}O_2N_2Cl$: C, 69.11; H, 4.70; N, 7.68. Found: C, 68.89; H, 4.95; N, 7.65. UV λ_{max}^{EtOH} mμ (log ε): 254 (4.20), 297 (3.25).

3-Benzyl-4-phenyl-6-chloroquinazolin-2(3H)-one (IV) III 2 g を 250° (0.2 mmHg) で昇華すると mp 190° の黄色結晶を得。Anal. Calcd. $C_{21}H_{15}ON_2Cl$: C, 72.83; H, 4.37; N, 8.09. Found: C, 72.47; H, 4.41; N, 8.08. UV λ_{max}^{EtOH} mμ (log ε): 237 (4.40), 425 (3.26). 本品は含水ベンゼンと加温すると III にもどる。

3-(Aminoalkyl)-4-(aminoalkylamino)-4-phenyl-6-chloro-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one Derivatives (Va—d) 代表例として 3-(3-piperidinopropyl)-4-(3-piperidinopropylamino)-4-phenyl-6-chloro-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (Va) の場合について記す。II 1 g, 3-piperidinopropylamine 1.5 ml と乾燥キシレン 25 ml の混合物を水分分離器を付して 15 hr 還流攪拌す。冷却後析出結晶をろ取、ベンゼンより再結晶、mp 178—179° の白色結晶 800 mg を得。その他の誘導体は相当する aminoalkylamine 類と反応させて得た。元素分析値は Table I に示す。

3-(2-Piperidinoethyl)-4-hydroxy-4-phenyl-6-chloro-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (VI) II 2 g, 2-piperidinoethylamine 4 ml と乾燥キシレン 30 ml の混合物を水分分離器を付して 16 hr 還流攪拌す。冷却後析出結晶をろ取、MeOH より再結晶、mp 202—203° の結晶 787 mg を得。Anal. Calcd. $C_{21}H_{24}O_2N_3Cl$: C, 65.36; H, 6.27; N, 10.89. Found: C, 65.28; H, 6.70; N, 10.49. UV λ_{max}^{EtOH} mμ (log ε): 253 (4.22), 297 (3.28).

9-Chloro-10b-phenyl-2,3,6,10b-tetrahydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5(1H)-one (VIIa) II 500 mg, ethylenediamine 1.5 ml と乾燥キシレン 20 ml の混合物を 15 hr 還流攪拌す。冷却後析出結晶をろ取、ベンゼン-

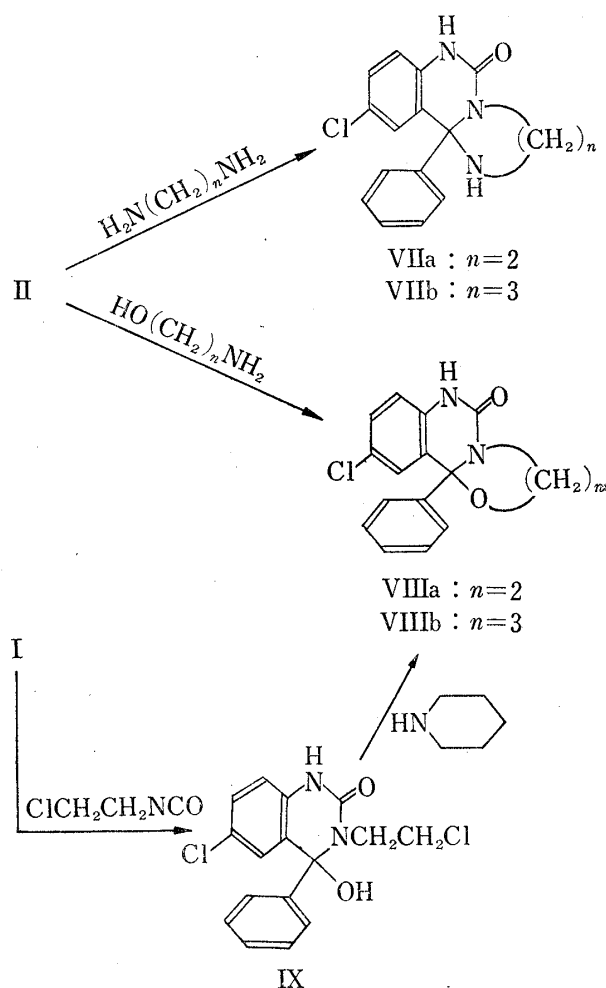
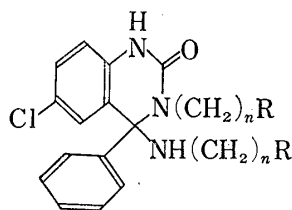


Chart 2

TABLE I. 3-(3-Aminoalkyl)-4-(3-aminoalkylamino)-4-phenyl-6-chloro-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one Derivatives



Compound No.	n	R	mp(°C)	Formula	Analysis (%)							
					Calcd.				Found			
					C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
Va	3		178—179	C ₃₀ H ₄₂ ON ₅ Cl	68.74	8.08	13.36	6.76	68.79	8.20	13.23	6.48
Vb	3		186—187	C ₂₈ H ₃₈ ON ₅ Cl	67.79	7.72	14.11	7.14	68.08	7.59	13.77	6.79
Vc	3		195	C ₂₈ H ₃₈ O ₃ N ₅ Cl	63.68	7.25	13.26	6.71	64.07	7.24	13.34	6.47
Vd	2		183—184	C ₂₆ H ₃₄ ON ₅ Cl	66.72	7.32	14.96	7.57	67.02	7.36	14.97	7.12

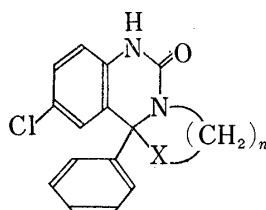
CHCl₃ より再結晶 mp 280° の白色結晶 380 mg (78%) を得. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 256 (4.08), 298 (3.30).

10-Chloro-11b-phenyl-1,2,3,4,7,11b-hexahydro-6-pyrimido[1,2-c]quinazolin-6-one (VIIb) II 500 mg, trimethylenediamine 1.5 ml と乾燥キシレン 20 ml の混合物を VIIa の場合と同様に反応処理後, ベンゼン-CHCl₃ より再結晶, mp 279° の白色結晶 430 mg (83%) を得. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 260 (4.10), 300 (3.32).

9-Chloro-10b-phenyl-2,3,6,10b-tetrahydro-5H-oxazolo[3,2-c]quinazolin-5-one (VIIIa) a) II 600 mg, 2-aminoethanol 3 ml と乾燥キシレン 20 ml の混合物を VIIa の場合と同様に反応処理後, ベンゼンより再結晶, 100° で減圧乾燥, mp 219—220° の白色結晶 530 mg (84%) を得.

b) X 3 g, ピペリジン 5 g と EtOH 50 ml の混合物を 5 hr 還流攪拌す. 冷却後析出結晶を濾取, ベンゼンより再結晶, 30° 以下で減圧乾燥; decomp. 220° の無色プリズム晶 500 mg を得. Anal. Calcd. C₁₉H₁₆O₂N₂Cl: C, 67.15; H, 4.75; N, 8.25; Cl, 10.43. Found: C, 67.06; H, 4.72; N, 8.13; Cl, 10.32. 本品は VIIIa·½ ベンゼンである. 濾液を減圧濃縮, 残留物を Al₂O₃ クロマトで精製後, ベンゼン-ヘキサンより再結晶, 30° 以下で減圧乾

TABLE II. Tricyclic Quinazolinone Derivatives



Compound No.	X	n	mp(°C)	Formula	Analysis (%)							
					Calcd.				Found			
					C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
VIIa	NH	2	280	C ₁₆ H ₁₄ ON ₃ Cl	64.11	4.71	14.02	11.82	64.04	4.69	13.86	11.68
VIIb	NH	3	279	C ₁₇ H ₁₆ ON ₃ Cl	65.07	5.14	13.39	11.30	65.25	5.19	13.64	11.05
VIIIa	O	2	219—220	C ₁₆ H ₁₃ O ₂ N ₂ Cl	63.92	4.36	9.31	11.79	63.89	4.36	9.36	11.70
VIIIb	O	3	202—203	C ₁₇ H ₁₅ O ₂ N ₂ Cl	64.86	4.80	8.90	11.26	65.26	5.06	8.85	11.21

燥, decomp. 205° の無色プリズム晶を得. *Anal.* Calcd. $C_{22}H_{19}O_2N_2Cl$: C, 69.74; H, 5.05; N, 7.40; Cl, 9.36. Found: C, 69.54; H, 5.06; N, 7.45; Cl, 9.37. 本品は VIIIa・ベンゼンである. 上記の2つの結晶はいずれも 100° で減圧乾燥すれば VIIIa となり, a) で得たものと IR 一致.

10-Chloro-11b-phenyl-3,4,7,11b-tetrahydro-2H,6H[1,3]oxazino[3,2-c]quinazolin-6-one (VIIIb) II 1 g, 3-aminopropanol 2.5 ml と乾燥キシレン 30 ml の混合物を VIIa の場合と同様に反応処理, ベンゼンより再結晶, 30° で減圧乾燥, mp $199-200^{\circ}$ の結晶 400 mg を得. *Anal.* Calcd. $C_{20}H_{18}O_2N_2Cl$: C, 67.89; H, 5.13; N, 7.92; Cl, 10.02. Found: C, 67.86; H, 5.23; N, 7.89; Cl, 9.99. 本品は VIIIb・ベンゼンであり 120° で減圧乾燥すると VIIIb になる. UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 224 (4.31), 255 (4.15), 300 (3.37).

3-Chloroethyl-4-hydroxy-4-phenyl-6-chloro-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (IX) I 2.3 g, 2-chloroethylisocyanate 4.2 g と乾燥 CH_2Cl_2 40 ml を 13.5 hr 還流攪拌し1夜室温で放置す. 濾過後濾液にベンゼンを加えて冷却し, 析出結晶を濾取, mp $171-174^{\circ}$ の無色プリズム晶 620 mg を得. *Anal.* Calcd. $C_{16}H_{14}O_2N_2Cl_2$: C, 56.99; H, 4.18; N, 8.31; Cl, 21.03. Found: C, 56.47; H, 4.31; N, 8.36; Cl, 21.44. UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 253.5 (4.18), 297 (3.31).

謝辞 本研究にあたり御鞭撻を頂いた当研究所長 砂川玄俊博士, 元素分析ならびに物理恒数の測定を担当された物理化学研究室内の諸氏に深謝します.