



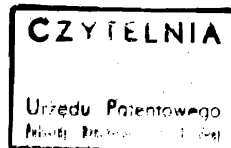
Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 86 12 16 /P. 263015/

Pierwszeństwo ----

Zgłoszenie ogłoszono: 88 09 01

Opis patentowy opublikowano: 1990 03 31



Int. Cl.⁴ C07D 471/04

Twórcy wynalazku: Łukasz Kaczmarek, Paweł Nantka-Namirski,
Wanda Peczyńska-Czoch, Marian Mordarski,
Jadwiga Wieczorek

Uprawniony z patentu: Polska Akademia Nauk, Instytut Chemii
Organicznej, Warszawa /Polska/

SPOSÓB WYTWARZANIA POCHODNYCH 6H-INDOLO [2,3-b] CHINOLINY

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych 6H-indolo [2,3-b] chinoliny o wzorze 1, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 i R_9 są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru, grupę alkilową lub alkoksylową o 1-4 atomach węgla pierwszo-, drugo- lub trzeciorzędową, grupę trifluorometylową, grupę hydroksylową lub atom fluorowca, ewentualnie w postaci soli czwartorzędowych o wzorze 2, w którym R_1 do R_9 mają wyżej podane znaczenie, R_{10} oznacza grupę alkilową o 1-4 atomach węgla pierwszo-, drugo- lub trzeciorzędową, grupę trifluorometylową, zaś X^- oznacza resztę kwasową, korzystnie Cl^- , Br^- , J^- , HSO_4 , CH_3SO_4 .

Te nowe związki o charakterze potencjalnych interkalatorów DNA stanowią izomery strukturalne benzo f-O-karboliny, która wykazuje wysoką aktywność cytostatyczną w badaniach in vivo na mysim nowotworze Sa 180/80% zahamowania wzrostu nowotworu w dawce 100 mg/kg/ /Ł.Kaczmarek, P.Nantka-Namirski, Pol.J.Pharmacol, Pharm.33, 121/1981//.

W związku z powyższym związki wytwarzane sposobem według wynalazku posiadają potencjalne właściwości przeciwnowotworowe, a ponadto stanowią materiał wyjściowy do otrzymywania pochodnych o wysokiej aktywności cytostatycznej, bakteriostatycznej i przeciwgrzybiczej /opis patentowy Polski nr 144539/.

Sposób wytwarzania pochodnych według wynalazku polega na tym, że 2-fluorowco-pochodną chinoliny o wzorze 3, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i R_9 mają wyżej podane znaczenie, zaś Y oznacza atom fluorowca, poddaje się kondensacji z pochodną o-nitroaniliny o ogólnym wzorze 4, w którym R_5 , R_6 , R_7 i R_8 mają wyżej podane znaczenie, po czym powstałą pochodną o wzorze 5 redukuje się do pochodnej o ogólnym wzorze 6, w którym R_1 do R_9 mają wyżej podane znaczenie. Następnie diazuje się ją do pochodnej benzotriazolu o wzorze 7, poddaje rozkładowi w podwyższonej temperaturze, a po zaprzestaniu wydzielania się azotu wyodrębnia się produkt w znany sposób.

Sole czwartorzędowe o wzorze 2 otrzymuje się w wyniku reakcji związków o wzorze 1 z pochodną o wzorze $R_{10}X$, w którym R_{10} oznacza grupę alkilową o 1-4 atomach węgla

pierwszo-, drugo- lub trzeciorzędową, grupę trifluorometylową, zaś X oznacza resztę kwasową - korzystnie Cl^- , Br^- , J^- , HSO_4^- , CH_3SO_4^- .

Według wynalazku, termiczny rozkład triazolu o wzorze 7, w którym $\text{R}_1 - \text{R}_9$ mają podane wyżej znaczenie, najdogodniej jest prowadzić w kwasie polifosforowym lub oleju parafinowym w zakresie temperatur 120 - 350°C.

Niżej podane przykłady ilustrują sposób według wynalazku.

P r z y k ł a d I. Mieszaninę 2-chlorolepidyny /10,6 g, 0,06 mola/ i 4-metylo-2-nitroaniliny /9,2g, 0,06 mola/ stopiono i ogrzewano mieszając w temperaturze 150 - 160°C przez 10 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę rozpuszczono we wrzącym etanolu, dodano roztwór amoniaku i pozostawiono do ochłodzenia w lodówce. Wydzielone czerwone kryształy 2-/4-metylo-2-nitroanilino/lepidyny /wzór 5, $\text{R}_7 = \text{R}_9 = \text{CH}_3$ / odsączono, wydajność 17,5 g /ilościowa/. Czerwone kryształy, temperatura topnienia 151 - 153°C /z etanolu/.

IR /KBr, cm^{-1} /: 3330, 1525.

Analiza: dla $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ /293,3/;

Obliczono: 69,61% C; 5,15% H; 14,32% N.

Oznaczono: 69,41% C; 4,89% H; 14,33% N.

- 2-/4-metylo-2-nitroanilino/lepidynę /14,7g, 0,05 mola/ dodano porcjami mieszając i chłodząc do roztworu 60g chlorku cynawego w mieszaninie 36% HCl /100 cm^3 / i etanol /10 cm^3 /, a następnie całość ogrzewano na łaźni wodnej 1 godzinę. Po ochłodzeniu mieszaninę poreakcyjną pozostawiono przez noc w lodówce, odsączono wydzielony kompleks cynowy produktu i mieszano go z nadmiarem 20% Na OH. Wydzielony produkt odsączono i rekrytalizowano z wodnego etanolu. Otrzymano 11,0 g /78%/ - beżowych kryształów 2-/3-amino-4-metyloanilino/lepidyny /wzór 6, $\text{R}_7 = \text{R}_9 = \text{CH}_3$ /. Po krystalizacji otrzymano kremowe kryształy, temperatura topnienia 75 - 77°C /etanol-woda/. IR /KBr, cm^{-1} /: 3360-3200, 1610, 1565, 1515, 1485, 1405, 1395, 750.

Analiza: dla $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3 \times 1\text{H}_2\text{O}$ /281,3/;

Obliczono: 72,57% C; 6,81% H, 14,94% N.

Oznaczono: 73,15% C; 6,62% H; 15,11% N.

- 2-/2-amino-4-metyloanilino/lepidynę /8,4g, 0,03 mola/ rozpuszczono w mieszaninie 36% HCl-H₂O-etanol 1:1:1 /75 cm^3 / i mieszając w temperaturze 0-5°C wkraplano do roztworu NaNO₂ /2,3 g, 0,033 mola/ w wodzie /50 cm^3 /. Całość mieszano w temperaturze 0-5°C przez 30 min, po czym pozostawiono przez noc i odsączono produkt. Po rekrytalizacji z etanolu otrzymano bezbarwne kryształy 2-/5-metylo-1-benzotriazolo/lepidyny /wzór 7, $\text{R}_7 = \text{R}_9 = \text{CH}_3$ / o temperaturze topnienia 150-152°C, wydajność 8,1g /98%/.

IR /KBr, cm^{-1} /: 1600, 1425, 1050, 910.

Analiza: dla $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4$ /274,3/;

Obliczono: 74,43% C; 5,14% H; 20,42% N.

Oznaczono: 74,23% C; 4,99% H; 20,45% N.

- 2-/5-metylo-1-benzotriazolo/lepidynę /5,5 g, 0,02 mola/ dodano do kwasu polifosforowego /30 cm^3 / i ogrzewano mieszaninę w temperaturze 130-140°C w ciągu 30 min. oraz 200°C w ciągu 20 min. Po ochłodzeniu mieszaninę rozpuszczono w etanolu /50 cm^3 / i ogrzewano na łaźni wodnej z roztworem kwasu pikrynowego /5g/ w 75% etanolu /150 cm^3 /. Wytworzony osad odsączono, przemyto wodą i ogrzewano w 8% NaOH /250 cm^3 /. Po ochłodzeniu odsączono produkt, przemyto kolejno wodą, 15% HCl i amoniakiem, po czym rekrytalizowano z pirydyny: kremowe kryształy 9-11-dimetylo-6H-indolo[2,3-b] chinoliny /wzór 1, $\text{R}_7 = \text{R}_9 = \text{CH}_3$ / o temperaturze topnienia powyżej 300°C, wydajność 2,5 g /51%/.

IR /KBr, cm^{-1} /: 3150 - 2850, 1595, 750.

¹H NMR /100 MHz, CF₃COOH, δ ppm/: 8,41 /d, 1H, J=7/, 8,03-7,62 /m, 4H/, 7,37 /s, 2H/, 3,28 /s, 3H/, 2,53 /s, 3H/.

MS /-70 eV, m/e/: 246 /100%/.

Analiza: dla $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2$ /246,3/;

Obliczono: 82,90% C; 5,73% H; 11,37% N.

Oznaczono: 82,71% C; 5,53% H; 11,32% N.

- 9,11-dimetylo-6H-indolo [2,3-b] chinolinę /2,5 g, 0,01 mola/, jodek metylu /4 cm³/ i etanol /25 cm³/ ogrzewano w zamkniętej rurze w temperaturze 100-105°C w ciągu 12 godzin. Po ochłodzeniu do mieszaniny dodano eter, odsączono produkt, przemyto eterem i rekrytalizowano z mieszaniny metanol-eter. Otrzymano żółte kryształy jodku 5,9,11-trimetylo-6H-indolo [2,3-b] chinolinowego /wzór 2, R₇ = R₉ = R₁₀ = CH₃/ o temperaturze topnienia 275-285°C /rozkład/ z wydajnością 3,8g /98%.

Analiza: dla C₁₈H₁₇N₂J /388,2/;

Obliczono: 55,68% C; 4,41% H; 7,22% N.

Oznaczono: 55,10% C; 4,20% H; 7,00% N.

P r z y k ł a d II. Otrzymywano z 2-chlorolepidyny /10,6g, 0,06 mola/ i 4-metoksy-2-nitroaniliny /10,1g, 0,06 mola/ oraz wyodrębniono, jak w przykładzie I, ciemnoczerwone kryształy 2-/4-metoksy-2-nitroanilino/lepidyny /wzór 5, R₇ = OCH₃, R₉ = CH₃/, temperatura topnienia 148-150°C /etanol/, wydajności 13,3g /72%.

IR /KBr, cm⁻¹/: 3400, 1605.

Analiza: dla C₁₇H₁₅N₃O₃ /309,3/;

Obliczono: 66,01% C; 4,98% H; 13,58% N.

Oznaczono: 65,74% C; 4,74% H; 13,46% N.

- Otrzymywano z 2-/4-metoksy-2-nitroanilino/lepidyny /15,5 g, 0,05 mola/ oraz wyodrębniono, jak w przykładzie I 2-/2-amino-4-metoksylanilino/lepidynę /wzór 6, R₇ = CH₃, R₉ = CH₃/, wydajność 13,0g /99%. Związek użyto dalej do następnego przekształcenia bez charakteryzacji.

- Otrzymywano z 2-/2-amino-4-metoksylanilino/lepidyny /8,4g, 0,03 mola/ oraz wyodrębniono jak w przykładzie I kremowe kryształy 2-/5-metoksy-1-benzotriazolo/lepidyny /wzór 7, R₇ = OCH₃, R₉ = CH₃/, temperatura topnienia 163-165°C /etanol/ wydajność 8,1 g /93%.

IR /KBr, cm⁻¹/: 1500, 1310.

Analiza: dla C₁₇H₁₄N₄O /290,3/;

Obliczono: 70,33% C; 4,86% H; 19,29% N.

Oznaczono: 70,13% C; 4,78% H; 19,27% N.

- 2-15-metoksy-1-benzotriazolo/lepidynę /5,8g, 0,02 mola/ dodano do kwasu polifosforowego /30 cm³/ i ogrzewano w temperaturze 120-130°C w ciągu 30 min. i w temperaturze 180°C w ciągu 1 min, po czym wyodrębniono jak w przykładzie I żółte igły 9-metoksy-11-metylo-6H-indolo [2,3-b] chinoliny /wzór 1, R₇ = OCH₃, R₉ = CH₃/, temperatura topnienia 283-285°C /pirydyna/, wydajność 1,2 g /23%.

IR /KBr, cm⁻¹/: 3250-2700, 1670, 1490.

¹H NMR/100 MHz, CF₃COOH, δ ppm/: 8,45 /d, 1H, J=9/, 7,75-8,03 /m, 4H/, 7,59 /d, 1H, J=9/, 7,31/d, 1H, 4,05 /s, 3H/, 3,27 /s, 3H/.

MS /-70 eV, m/e/: 262 /77%/, 247 /100%.

Analiza: dla C₁₇H₁₄N₄O /262,3/;

Obliczono: 77,85% C; 5,38% H; 10,68% N.

Oznaczono: 77,97% C; 5,23% H; 10,71% N.

- Otrzymano z 9-metoksy-11-metylo-6H-indolo [2,3-b] chinoliny /2,6g, 0,01 mola/ i jodku metylu /4 cm³/, oraz wyodrębniono jak w przykładzie I, żółte kryształy jodku 9-metoksy-5,11-dimetylo-6H-indolo [2,3-b] chinolinowego /wzór 2, R₇ = OCH₃, R₉ = R₁₀ = CH₃/, temperatura topnienia 235-245°C /rozkład/, /metanol-eter/, wydajność 3,5 g/87%.

Analiza: dla C₁₈H₁₇N₂OJ /404,2/.

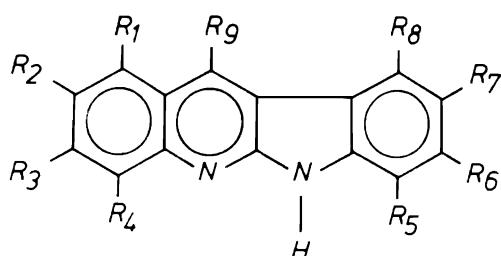
Obliczono: 53,48% C; 4,24% H; 6,93% N.

Oznaczono: 52,99% C; 4,16% H; 7,11% N.

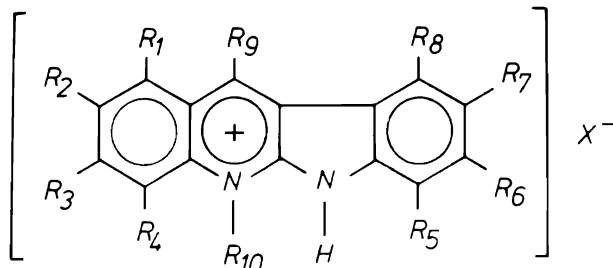
Z a s t r z e ż e n i a p a t e n t o w e

1. Sposób wytwarzania pochodnych 6H-indolo [2,3-b]chinoliny o ogólnym wzorze 1, w którym $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$ są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru, grupę alkilową lub alkoksyłową o 1-4 atomach węgla pierwszo-, drugo- lub trzeciorzędową, grupę trifluorometylową, hydroksylową lub atom fluorowca, ewentualnie w postaci soli czwartorzędowych; z n a m i e n n y t y m, że 2-fluorowcopochodną chinoliny o wzorze 3, w którym R_2, R_3, R_4 i R_9 mają wyżej podane znaczenie, zaś Y oznacza atom fluorowca poddaje się kondensacji z pochodną o-nitroaniliny o ogólnym wzorze 4, w którym R_5, R_6, R_7 i R_8 mają wyżej podane znaczenie, po czym powstaje pochodną o wzorze 5, w którym R_1 do R_9 mają wyżej podane znaczenie, redukuje się do pochodnej o ogólnym wzorze 6, w którym R_1 do R_9 mają wyżej podane znaczenie, następnie diazuje się roztworem NaNO_2 , zaś otrzymaną pochodną triazolu o wzorze 7, w którym R_1 do R_9 mają wyżej podane znaczenie poddaje się rozkładowi w podwyższonej temperaturze, a po zakończeniu wydziałania się azotu wyodrębnia się produkt w znany sposób i ewentualnie przeprowadza go w sól czwartorzędową.

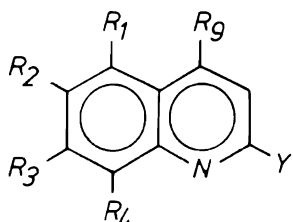
2. Sposób według zastrz.1, z n a m i e n n y t y m, że pochodną triazolu o wzorze 7, w którym R_1 do R_9 mają wyżej podane znaczenie poddaje się rozkładowi w kwasie poliofosforowym lub oleju parafinowym, korzystnie w temperaturze powyżej 100°C .



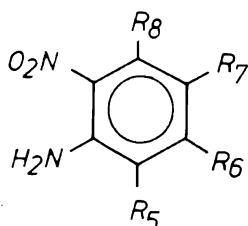
WZÓR 1



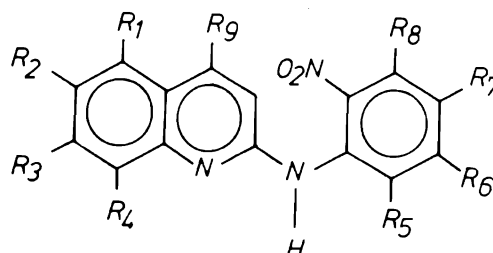
WZÓR 2



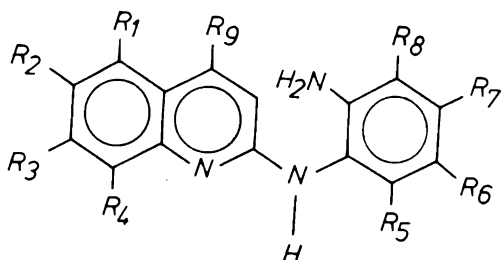
WZÓR 3



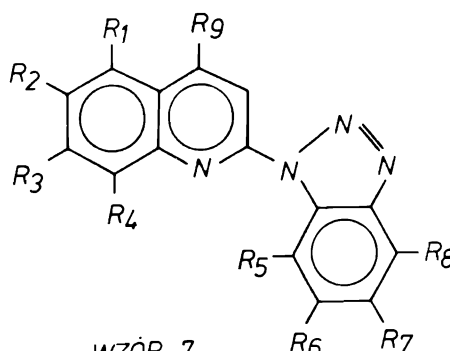
WZÓR 4



WZÓR 5



WZÓR 6



WZÓR 7