



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP C07d 33/48

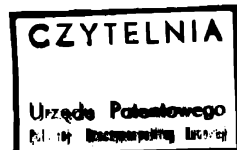
Zgłoszono: 26.08.74 (P. 173678)

Pierwszeństwo: 28.08.73 Węgry

Int. Cl.² C07D 215/54

Zgłoszenie ogłoszono: 01.08.75

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek
Gyára R. T., Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania pochodnych 6,7-dwualkoksychinoliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania estrów kwasu 6,7-dwualkoksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3 o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza niższą grupę alkilową, R² nasyconą lub nienasyconą grupę alkilową o 4—12 atomach węgla i R³ oznacza niższą grupę alkilową lub aralkilową.

Związki o ogólnym wzorze 1 stanowią znane środki kokcydiozostatyczne.

Pochodne kwasu 6,7-dwualkoksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3 wytwarzano dotychczas z pochodnych 3,4-dwualkoksyaniliny, czyli grupy dwualkoksyłowe znajdowały się bezpośrednio w pierścieniu benzenowym.

Według brytyjskiego opisu patentowego nr 1 188 364 i francuskiego opisu patentowego nr 1 531 495 kondensuje się przykładowo 4-decyloksy-3-etoksyanilinę z estrem kwasu etoksymetylenomalonowego /EMME/ i przez zamknięcie pierścienia otrzymanego związku otrzymuje 6,7-dwualkoksychinolinę.

Według opisu patentowego RFN nr 1 954 189 wywołuje się reakcję zamknięcia pierścienia estru kwasu 3,4-dwuizobutoksyanilinometylomalonowego.

Według opisu patentowego RFN nr 2 058 002 w celu otrzymania 6,7-dwualkoksychinoliny poddaje się reakcji 3,4-dwualkoksyanilinę z estrem kwasu ortomrówkowego i kwasem p-toluenosulfonowym. Pochodne estru 6,7-dwu-alkoksy-4-hydroksychinoliny można według opisu patentowego Stanów

2

Zjednoczonych Ameryki nr 3 665 005 otrzymać z estru kwasu 6,7-dwualkoksy-4-chlorochinolinokarboksylowego-3.

Według przytoczonych klasycznych metod pochodne kwasu 6,7-dwualkoksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3 zawsze wytwarza się z pochodnych 3,4-dwualkoksyaniliny.

Niespodziewanie stwierdzono, że pochodne kwasu 6,7-dwualkoksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3 o ogólnym wzorze 1 w którym R¹, R² i R³ mają wyżej podane znaczenie można wytwarzać za pomocą alkilowania związku o ogólnym wzorze 2, w którym R¹ i R³ mają wyżej podane znaczenie.

Zasadnicza wada wytwarzania czynnych kokcydiozo-statycznie 4-hydroksy-3-karboalkoksychinolin polega na tym, że związki te otrzymuje się przez cyklizowanie termiczne w temperaturze około 250°C, przy czym ulegają zanieczyszczeniu produktami rozkładu i są trudne do oczyszczania. Związki te są na ogół nierozpuszczalne i ich powtórna krystalizacja przynosi wysokie straty.

Alkilowanie sposobem według wynalazku prowadzi się w rozpuszczalniku, który równocześnie może służyć do oczyszczania produktu. Dogodna temperatura reakcji wynosi na przykład 100°C, ponieważ w tym przypadku można pracować na łaźni wodnej.

Dla produktu jest bardzo ważne to, że ostatni stopień syntezy nie jest reakcją termicznego zamknięcia pierścienia, lecz reakcją alkilowania pro-

wadzoną w niewysokiej temperaturze. Związki o wzorze ogólnym 2 mogą występować zarówno w postaci keto jak i enolowej.

We wzorze ogólnym 1 R^1 oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową korzystnie o 1—4 atomach węgla, szczególnie korzystnie metylową lub etylową.

R^2 oznacza grupę alkilową o 4—12 atomach węgla, korzystnie butylową lub n-decylową.

R^3 może oznaczać nienasyconą grupę alkilową, korzystnie allilową.

R^4 oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, korzystnie etylową lub grupę aralkilową, korzystnie benzylową.

Alkilowanie związków o wzorze ogólnym 2 prowadzi się za pomocą wysokowrzącego środka alkilującego, korzystnie halogenku alkilu. Mogą być również stosowane inne wysokowrzące środki alkilujące, takie jak kwas p-toluenosulfonowy.

Alkilowanie prowadzi się korzystnie w obecności środka wiążącego kwas, na przykład w obecności wodoru sodu. Można jednak stosować inne środki wiążące kwas, takie jak węglan wapnia.

W jednej z korzystnych postaci reakcję sposobem według wynalazku prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym, korzystnie w dwumetyloformamidzie. Reakcję można prowadzić w temperaturze 100°C w kąpeli wodnej, możliwe jednak są temperatury w zakresie 50—154°C, gdyż 154°C jest temperaturą wrzenia dwumetyloformamidu, a poniżej 50°C reakcja przebiega bardzo wolno.

Przykład I. 1,38 g /0,005 mola/ estru etylowego kwasu 6-hydroksy-7-etoksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3 zawieszają się w 60 ml gorącego dwumetyloformamidu. Do zawiesiny dodaje się w temperaturze 50°C 0,5 g /0,01 mola/ zawiesiny olejowej wodoru sodu i przepłukuje 10 ml dwumetyloformamidu. Po dodaniu 1,32 g /0,006 mola/ bromku n-decyłu mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w kąpeli wodnej do temperatury 100°C i miesza w tej temperaturze w ciągu 20 godzin. Następnie mieszaninę odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość przepłukuje się 40 ml wody i ustawia się pH za pomocą rozcieńczonego kwasu solnego na wartość neutralną. Wytrącony osad sączy się i przemywa wodą. Otrzymuje się 1,47 g płaskowej barwy estru etylowego kwasu 6-n-decyloksy-7-etoksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3, o temperaturze topnienia 230—232°C. Wydajność: 71%. Produkt przekrystalizowany z dwumetyloformamidu ma temperaturę topnienia 242—244°C.

Przykład II. W sposób opisany w przykładzie

I wytwarza się ester benzylowy kwasu 6-decyloksy-7-etoksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3. Suchy produkt ma temperaturę topnienia 198°C.

Przez przekrystalizowanie temperatura topnienia wzrasta do 202—203°C.

Analiza:

Obliczono: C 72,62% H 7,78% N 2,92%

Znaleziono: C 72,78% H 7,93% N 3,04%

Przykład III. 2,76 g /0,01 mola/ estru etylowego kwasu 6-hydroksy-7-etoksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3 miesza się na gorąco ze 120 ml dwumetyloformamidu i do mieszaniny dodaje się w temperaturze 50°C 1 g /0,02 mola/ zawiesiny olejowej wodoru sodu, po czym przemywa 20 ml dwumetyloformamidu. Po dodaniu 1,64 g /0,012 mola/ bromku n-butylu mieszaninę reakcyjną ogrzewa się powoli w kąpeli wodnej do temperatury 100°C i miesza w tej temperaturze w ciągu 30 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, suchą pozostałość przemywa wodą i ustala neutralną wartość pH za pomocą rozcieńczonego kwasu solnego. Wydzielony stały produkt sączy się i płucze wodą. Otrzymuje się 3,1 g estru etylowego kwasu 6-n-butoksy-7-etoksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 220°C. Wydajność 93,2%. Produkt przekrystalizowany ma temperaturę topnienia 257°C.

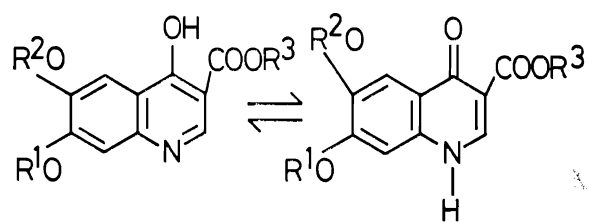
Przykład IV. W sposób analogiczny do wyżej opisanego prowadzi się allilowanie bromkiem allilu. Czas reakcji wynosi w tym przypadku 50 godzin. Otrzymuje się ester etylowy kwasu 6-alliloksy-7-etoksy-4-hydroksychinolino-karboksylowego-3 o temperaturze topnienia 220°C.

Wydajność wynosi 91,5%. Po przekrystalizowaniu z dwumetyloformamidu produkt ma temperaturę topnienia 233°C.

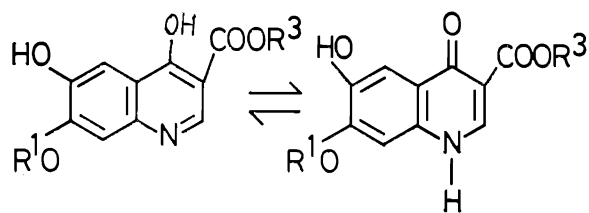
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania estrów kwasu 6,7-dwualkoksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3 o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza niższą grupę alkilową, R^2 oznacza nasyconą lub nienasyconą grupę alkilową o 4—12 atomach węgla, R^3 oznacza niższą grupę alkilową lub aralkilową, znamienny tym, że związki o ogólnym wzorze 2, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, alkiluje się w środowisku dwupolarnego, bezprotonowego rozpuszczalnika, w obecności wodoru sodu, za pomocą halogenków alkilu.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że alkilowanie prowadzi się w podwyższonej temperaturze.



Wzór 1



Wzór 2