



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 46153

Kl. 12 q, 10

May & Baker Limited

Dagenham, Wielka Brytania

Sposób wytwarzania nowych związków dwuazoaminowych

Patent trwa od dnia 25 lipca 1960 r.

Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania nowego szeregu związków dwuazoaminowych oraz ich soli, odpowiednich między innymi do stosowaniu przy zwalczaniu pierwotniaków z rodziny Babesiidae.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku odpowiadają jednemu z dwóch podstawowych wzorów 1 i 2, w których R_1 oznacza grupę amidynową w pozycji meta lub para; R_2, R_3, R_4 są jednakowe lub różne, oznaczają atom wodoru lub niższą grupę alkilową, R_5 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową lub grupę aryłową, R_6 — niższą grupę alkilową, X — grupę —CH— lub —N— i Y — anion, taki jak jon chlorku lub bromku.

Określenie „niższy alkil” stosuje się do grup alkilowych, zawierających do 6 atomów węgla.

Trzeba zaznaczyć, że jeżeli symbol R_2 oznacza atom wodoru, to związki o wzorze 1 i 2 mogą występować w dwóch tautomerycznych postaciach, przy czym grupą centralną może być —NH—N=N— lub —N=N—NH—.

Według wynalazku, związki o wzorach 1 i 2

można otrzymywać odpowiednio albo przez sprzęganie pochodnej dwuazowej aminy o wzorze ogólnym 3 ze związkiem o wzorze ogólnym 4 lub też przez sprzęganie pochodnej dwuazowej aminy o wzorze ogólnym 6 ze związkiem o wzorze ogólnym 5, przy czym podane symbole zostały określone powyżej.

Związki według wynalazku wykazują aktywność w stosunku do pierwotniaków z rodziny Babesiidae. Również chlorowodorek chlorku 4-amino-6-(m-amidynofenyłodwuazoamino)-1,2-dwumetylochinazoliny i jego homolog 4-metyloaminowy wykazują aktywność w stosunku do *B. rodhaini*, pasożyta myszy i *B. canis* — pasożyta psa. Sole 4-amino-6-(m-amidynofenyłodwuazoamino)-1-metylochinazoliny i 4-amino-6-(p-amidynofenyłodwuazoamino)-1,2-dwumetylochinazoliny są również aktywne w stosunku do tych dwóch organizmów. W serii chinoliny chlorok 4-amino-6-(p-amidynofenyłodwuazoamino)-1,2-dwumetylochinoliny i jego izomer m-amidyno-, jak również chlorowodorek chlorku 4-amino-6-(m-amidynofenyłodwuazoamino)-1-metylo-

2-fenylocholinoliny są jednakowo skuteczne w zastosowaniu do *B. rodhani* myszy i *B. canis* młodego psa. Jest oczywiste, że wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych związków, które mają zastosowanie w preparatach farmaceutycznych, jako środki terapeutyczne. Przy stosowaniu w lecznictwie związki o wzorach 1 i 2 można używać pod postacią soli addycyjnych z kwasami, przy czym ma się rozumieć, że stosowane są w praktyce sole, których aniony w dawkach terapeutycznych są stosunkowo nieaktywne w stosunku do organizmów zwierzęcych, tak aby właściwości farmakologiczne głównego składnika nie były niweczone ubocznymi efektami, właściwymi tym anionom; innymi słowy używa się soli tylko nietoksycznych. Stosowanymi solami addycyjnymi mogą być chlorowcowodorki (na przykład chlorowodorki), 8-chloroteofiliniany, fosforany, azotany, sarszany, maleiniany, fumarany, cytryniany, winiany, metylosulfoniany, etano-dwusulfoniany. Można je otrzymać sposobami znanymi, na przykład przez przeprowadzenie przez kolumnę jonowymienną, zawierającą odpowiedni jon, roztworu chlorowodorku chlorku w odpowiednim rozpuszczalniku i następne wyizolowanie uzyskanej soli po częściowym lub całkowitym odparowaniu rozpuszczalnika, albo przez działanie wodnym roztworem chlorowodorku chlorku na wodny roztwór równoważnej ilości soli sodowej nietoksycznego kwasu i następne wyosobnienie soli przez odsączenie. Sól można następnie oczyścić przez krystalizację lub za pomocą każdej ze znanych metod stosowanych obecnie w praktyce.

Przytoczone przykłady ilustrują wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 9 g chlorowodorku p-aminobenzamidyny, rozpuszczonego w 12,75 ml stężonego kwasu solnego i 45 ml wody dwuazuje się w temperaturze 0 — 10°C, działając 3,6 g azotynu sodowego, rozpuszczonego w 15 ml wody.

Do roztworu dwuazowanego w trakcie mieszania dodaje się 12,75 g chlorku 4,6-dwuamino-1,2-dwumetylocholinoliny (rozpuszczonego w 57 ml normalnego kwasu solnego) po usunięciu nadmiaru kwasu azotowego przez dodanie kwasu amidoulfonowego, a następnie szybko wlewa 63 ml nasyconego wodnego roztworu octanu sodowego, po czym dodaje się 150 ml wody lodowej i pozostawia w temperaturze 5 — 15°C

w ciągu 3 godzin. Następnie dodaje się 45 g chlorku sodowego i ogrzewa masę o konsystencji gumy, która wydzieliła się z 150 ml nasyconej solanki, w ciągu 15 minut na łaźni wodnej. Otrzymuje się stałe granulki, które po odsączeniu i przekrystalizowaniu z wodnego metanolu dają jednowodny chlorowodorek chlorku 4-amino-6 (p-amidynofenyłodwuazoamino) -1,2 dwumetylocholinoliny, w postaci czerwonych igiełek, topniejących w temperaturze 294°C (z rozkładem).

Wyjściowy chlorek 4,6-dwuamino-1,2 dwumetylocholinoliny opisano na przykład w brytyjskim opisie patentowym nr 634.818.

Przykład II. Dwuwodny chlorowodorek chlorku 4-amino-6-(m-amidynofenyłodwuazoamino)-1,2-dwumetylocholinoliny, w postaci czerwonych igiełek, topniejących w temperaturze 249°C (z rozkładem), otrzymuje się sposobem podanym w przykładzie I wychodząc z chlorowodorku m-aminobenzamidyny i chlorku 4,6-dwuamino-1,2-dwumetylocholinoliny.

Przykład III. Pięciowodny chlorowodorek chlorku 4-amino-6-(p-amidynofenyłodwuazoamino)-1,2-dwumetylochinaszolinoliny, w postaci czerwonych igiełek, topniejących w temperaturze 257—260°C (z rozkładem), otrzymuje się sposobem podanym w przykładzie I, wychodząc z chlorowodorku p-aminobenzamidyny i chlorku 4,6-dwuamino-1,2 dwumetylochinaszolinoliny.

Wyjściowy chlorek 4,6-dwuamino-1,2-dwumetylochinaszolinoliny można otrzymać w następujący sposób, przy czym w punktach a) — e) podano poszczególne fazy jego wytwarzania:

a) 4-merkaptio-2-metylo-6-nitrochinazolina

Do 2 litrów bezwodnego ksylenu dodaje się zawiesiny 103 g dokładnie sproszkowanej 4-hydroksy-2-metylo-6-nitrochinazolinoliny (przygotowanej według Bogert i Cook, J. Amer. Chem. Soc. 1906, 28, 888), a następnie 113 g pięciosiarczku fosforu. Mieszając zawiesinę ogrzewa się ją pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, ochładza do 15°C i ekstrahuje 350 ml wody zalkalizowanej dodaniem 70 g wodorotlenku sodowego. Oddziela się warstwę wodną, zakwasza ją dodając 2 n kwasu octowego, odsącza osad, przemywa go wodą i suszy w temperaturze 90°C. Otrzymuje się 100 g 4-merkaptio-2-metylo-6-nitrochinazolinoliny, w postaci czerwonej substancji stałej, topniejącej w temperaturze 246 — 249°C

(z rozkładem), którą w tej postaci można stosować w następnym stadium procesu.

Po przekrystalizowaniu z benzenu związek ten występuje w postaci czerwonych słupków, topniejących w temperaturze 253 — 255°C (z rozkładem).

b) 4-metylotio-2-metylo-6-nitrochinazolina

50 ml siarczanu dwumetylu działa się na roztwór 100 g 4-merkaptio-2-metylo-6-nitrochinazoliny w 2 litrach n/2 roztworem wodorotlenku sodowego. Po energicznym mieszanii w ciągu 3 godzin odsącza się osad, przemycza go n/10 roztworem wodorotlenku sodowego i suszy w temperaturze 90°C. Po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymuje się 66 g 4-metylotio-2-metylo-6-nitrochinazoliny w postaci czerwonych igiełek, topniejących w temperaturze 178 — 179°C.

c) 4-amino-2-metylo-6-nitrochinazolina

56 g 4-metylotio-2-metylo-6-nitrochinazoliny i 336 g octanu amonu ogrzewa się do temperatury 190°C w ciągu 30 minut. Po oziębieniu dodaje się 1 litr wody lodowej odsącza stały produkt, przemycza wodą, 2 n roztworem wodorotlenku sodowego i suszy na żelu krzemionkowym. Otrzymuje się 44 g 4-amino-2-metylo-6-nitrochinazoliny pod postacią stałych, żółtych granulek, o temperaturze topnienia 325 — 330°C, używanej w tym stanie do następnego stadium procesu. Po przekrystalizowaniu z metanolu powstają żółte igiełki, topniejące w temperaturze 331 — 333°C.

d) p-toluenosulfonian 4-amino-1,2-dwumetylo-6-nitrochinazolina.

Mieszaninę z 20 g 4-amino-2-metylo-6-nitrochinazoliny i 24 g p-toluenosulfonianu metylu stapia się w temperaturze 145°C w ciągu 1 godziny. Po ochłodzeniu rozciera się surowy produkt z acetonem, przesącza i przekrystalizowuje pozostałość z 600 ml wody. Otrzymuje się 24 g p-toluenosulfonianu 4-amino-1,2-dwumetylo-6-nitrochinazoliny w postaci żółtych płytek, topniejących w temperaturze 297°C (z rozkładem). Przez dodanie ogrzanego wodnego roztworu soli do mieszaniny lodu i stężonego amoniaku otrzymuje się zasadę. Po działaniu na zasadę 2 n kwasem solnym uzyskuje się chlorek 4-amino-1,2-dwumetylo-6-nitrochinazoliny, w postaci

białych igiełek, topniejących w temperaturze 257 — 260°C (z rozkładem)).

e) chlorek 4,6-dwuamino-1,2-dwumetylochinazoliny.

W obecności 4,6 g tlenku platyny, redukuje się katalitycznie 46 g chlorku 4-amino-1,2-dwumetylo-6-nitrochinazoliny w 930 ml wody, przy małym nadciśnieniu. Proces redukcji ukończony jest po 3 godzinach. Następnie przesącza się, do przesącza dodaje chlorku sodowego, odźwiela osad i przekrystalizowuje go z wody. Otrzymuje się chlorek 4,6-dwuamino-1,2-dwumetylochinazoliny w postaci żółtych igiełek, topniejących w temperaturze 319 — 320°C (z rozkładem).

Przykład IV. Uwodniony chlorowodorek chlorku 4-amino-6-(p-amidynofenylodwuazoamino)-1,2-dwumetylochinazoliny, w postaci pomarańczowych igiełek, topniejących w temperaturze 241°C (z rozkładem), otrzymuje się sposobem podanym w przykładzie I, wychodząc z chlorowodoru m-aminobenzamidyny i chlorku 4,6-dwuamino-1,2-dwumetylochinazoliny, otrzymywanego sposobem podanym w przykładzie III.

Przykład V. Uwodniony chlorowodorek chlorku 4-metyloamino-6-(m-amidynofenylodwuazoamino)-1,2-dwumetylochinazoliny, w postaci żółtych pryzmatów, topniejących w temperaturze 243 — 244°C (z rozkładem), otrzymuje się sposobem podanym w przykładzie I, wychodząc z chlorowodoru m-aminobenzamidyny i chlorku 4-metyloamino-6-amino-1,2-dwumetylochinazoliny.

Wyjściowy chlorek 4-metyloamino-6-amino-1,2-dwumetylochinazoliny można otrzymać w sposób następujący:

Do roztworu 25 g 4-metylotio-2-metylo-6-nitrochinazoliny w 150 ml dwumetyloformamidu wtryskuje się metyloaminę w temperaturze 140°C w ciągu 2 godzin. Czerwony roztwór ochładza się, rozcieńcza wodą i oddziela osad. 4-metyloamino-2-metylo-6-nitrochinazolina krystalizuje z etanolu w postaci żółtych igiełek topniejących w temperaturze 226 — 227°C.

Przez stopienie jej z p-toluenosulfonianem metylu otrzymuje się metylo-p-toluenosulfonian 4-metyloamino-6-nitro-1,2-dwumetylochinazoliny, topniejący w temperaturze 289 — 290°C (z rozkładem). Katalityczna redukcja odpowiedniego chlorku, w obecności tlenku platyny, powoduje powstanie chlorku 4-metyloamino-6-ami-

no-1,2-dwumetylochinasoliny, topniejącego w temperaturze 313 — 315°C (z rozkładem).

Przykład VI. Sposobem podanym w przykładzie I otrzymuje się uwodniony chlorowodorek chlorku 4-amino-6- (m-amidynofenylodwuazoamino) -1-metylochinasoliny, w postaci pomarańczowych kryształów, topniejących w temperaturze 245°C (z rozkładem), jeżeli stosuje się jako produkt wyjściowy chlorowodorek m-aminobenzamidyny i chlorek 4,6-dwuamino-1-metylochinasoliny.

Wyjściowy chlorek 4,6-dwuamino-1-metylochinasoliny, topniejący w temperaturze 344 — 346°C (z rozkładem), można otrzymać wychodząc z 4-amino-6-nitrochinazoliny (opisanej przez Morley i Simpson, J. Chem. Soc. 1948, 360) według sposobu podobnego do opisanego dla chlorku 4,6-dwuamino-1,2-dwumetylochinasoliny (odpowiedni jodek opisano w brytyjskim opisie patentowym nr 696.692).

Przykład VII. Dwuwodny chlorowodorek chlorku 4-amino-6- (m-amidynofenylodwuazoamino)-1-metylo-2-fenylchinoliny, w postaci pomarańczowych słupków, topniejących w temperaturze 265°C (z rozkładem), otrzymuje się sposobem podanym w przykładzie I,

wychodząc z chlorowodoru m-aminobenzamidyny i chlorowodoru chlorku 4,6-dwuamino-1-metylo-2-fenylchinoliny, opisanej na przykład w brytyjskim opisie patentowym nr 794.043.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych związków dwuazoaminowych o wzorach 1 i 2, w których R_1 oznacza grupę amidynową w pozycji meta lub para, R_2 , R_3 , R_4 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru lub niższą grupę alkilową, R_5 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową albo arylową, R_6 — niższą grupę alkilową, X — grupę — CH — lub — N —, a Y oznacza anion oraz ich soli, znamieny tym, że sprzęga się pochodną dwuazowej aminy o wzorze ogólnym 3 ze związkiem o wzorze ogólnym 4 lub też sprzęga się pochodną dwuazową aminą o wzorze ogólnym 6 ze związkiem o wzorze ogólnym 5, przy czym podane symbole zostały określone powyżej.

May & Baker Limited

Zastępca: inż. Józef Felkner
rzecznik patentowy

