



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 27.01.1975 (P. 177583)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 25.09.1976

Opis patentowy opublikowano: 15.06.1978

MKP C07d 51/78

Int. Cl.²
C07D 241/52

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Pfizer Inc., Nowy Jork (Stany Zjednoczone
Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych 1,4-dwutlenków 6(7)-cyjano-2-karboksyamido-3-metylochinoksaliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 1,4-dwutlenków 6(7)-cyjano-2-karboksyamido-3-metylochinoksaliny o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru lub rodniki alkilowe o 1—4 atomach węgla, 2-hydroksyetylowe, 3-hydroksypropylowe lub rodniki o wzorach $CH_2CH_2NR_3R_4$ lub $CH_2CH_2CH_2NR_3R_4$, w których R_3 i R_4 oznaczają rodniki alkilowe o 1—3 atomach węgla i addycyjnych soli tych związków z kwasami. Związki o wzorze 1 wykazują czynność przeciwbakteryjną oraz czynność stymulowania wzrostu zwierząt.

1,4-Dwutlenki chinoksaliny stanowią dobrze znaną klasę związków chemicznych, a o niektórych z nich wiadomo, że wykazują czynność przeciwbakteryjną i/lub czynność stymulowania wzrostu zwierząt. Opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 660 398 i brytyjski opis patentowy nr 1 308 370 dotyczą 1,4-dwutlenków 2-karboksyamidochinoksaliny, a dokładniej, związków zawierających podstawniki w pozycjach 5, 6, 7 lub 8.

Opisy te nie dotyczą jednak 1,4-dwutlenków 2-karboksyamidochinoksaliny podstawionych w skondensowanym pierścieniu benzenowym grupą cyjanową. Landquist i Stacey w Journal of the Chemical Society (London), 2822 (1953) opisali otrzymywanie 1,4-dwutlenków 6-cyjano-2,3-dwumetylochinoksaliny.

Korzystną grupą związków wytwarzanych sposobem według wynalazku są 1,4-dwutlenki chino-

2

ksaliny o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają rodniki alkilowe o 1—4 atomach węgla. Dalszą korzystną grupą związków wytwarzanych sposobem według wynalazku są związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru.

Szczególnie cenne, z uwagi na właściwości przeciwbakteryjne i właściwości stymulowania wzrostu są następujące związki wytworzone sposobem według wynalazku: 1,4-dwutlenek 6(7)-cyjano-2-karboksyamido-N,N-3-trójmetylochinoksaliny, 1,4-dwutlenek 6(7)-cyjano-2-karboksyamido-3-metylochinoksaliny, 1,4-dwutlenek 6(7)-cyjano-2-karboksyamido-N-3-dwumetylochinoksaliny, 1,4-dwutlenek 6(7)-cyjano-N-etylo-2-karboksyamido-3-metylochinoksaliny i 1,4-dwutlenek 6(7)-cyjano-N-(2-[N,N-dwumetyloamino]-etylo)-2-karboksyamido-3-metylochinoksaliny.

Sposób według wynalazku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru lub rodniki alkilowe o 1—4 atomach węgla, 2-hydroksyetylowe, 3-hydroksypropylowe lub rodniki o wzorach $CH_2CH_2NR_3R_4$ lub $CH_2CH_2CH_2NR_3R_4$, w których R_3 i R_4 oznaczają rodniki alkilowe o 1—3 atomach węgla polega na tym, że na związek o wzorze 2 działa się związkiem o wzorze 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie lub estrem acetylooctowym o wzorze $CH_3COCH_2COOR_5$, w którym R_5 oznacza niższy rodnik alkilowy, rodnik fenyłowy, podstawiony fenyłowy, benzyłowy lub podstawiony benzyłowy,

przy czym liczba podstawników przy rodniku wynosi do 3, a podstawnikami są niższe rodniki alkiłowe, niższe grupy alkoksylowe, grupy wodorotlenowe lub nitrowe, albo atomy chloru, bromu lub fluoru i aminą o wzorze 4, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie lub enaminę estru acetylooctowego.

W razie potrzeby otrzymane związki o wzorze 1 można przeprowadzić w dopuszczalne w farmacji sole.

W sposobie wytwarzania nowych 1,4-dwutlenków chinoksaliny o wzorze 1 według wynalazku na 1-tlenek 5-cyjanofurazanu o wzorze 5 działa się acetoacetamidem o wzorze 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, w obecności zasadowego katalizatora.

Reakcję zwykle przeprowadza się kontaktując odczynniki w odpowiednim układzie rozpuszczalników, w temperaturze 0–100°C, korzystnie 20–60°C. Odpowiednimi rozpuszczalnikami są takie, które rozpuszczają co najmniej jeden z reagentów i są obojętne w stosunku do substratów i produktów reakcji. Przykładami takich rozpuszczalników są aromatyczne węglowodory, takie jak benzen, toluen i ksylen, eter, takie jak eter dwuetylowy, czterowodorofuran, dioskan i dwualkiłowe eter glikolu etylenowego, niższe alkanole, takie jak metanol, etanol i izopropanol, chlorowcowane węglowodory, takie jak chloroform, chlorek metylenu i 1,2-dwuchloroetan, trzeciorzędowe amidy, takie jak N,N-dwumetyloformamid, N,N-dwumetyloacetamid i N-metylopirolidon, acetonitryl i mieszaniny tych związków.

Czas reakcji jest zależny od różnych czynników, takich jak reaktywność, stężenie reagentów i temperatura reakcji. Jest oczywiste, że reakcja zachodzi szybciej w wyższej temperaturze, a więc czas reakcji w wyższej temperaturze jest stosunkowo krótszy, podczas gdy w niższej temperaturze reakcja zachodzi wolniej i dla uzyskania wysokiej wydajności produktu konieczne jest prowadzenie reakcji w ciągu dłuższego czasu. Przy uwzględnieniu wszystkich tych czynników, czas reakcji w temperaturze około 25°C wynosi zwykle 2–24 godzin.

W reakcji można stosować wiele różnych katalizatorów zasadowych, takich jak przykładowo amoniak, pierwszorzędowe aminy, takie jak metyloamina, etyloamina, butyloamina, cykloheksyloamina, anilina lub benzyloamina, drugorzędowe aminy, takie jak dwuetyloamina, dwumetyloamina, morfolina, piperydyna, N-metyloanilina i pirolo, trzeciorzędowe aminy, takie jak trójetyloamina, N-metylomorfolina, N,N-dwumetyloanilina, pirydyna i chinolina, alkoholany, takie jak metanolan sodu, etanolan sodu i etanolan potasu, wodorotlenki, takie jak wodorotlenek sodu, potasu lub wapnia, oraz wodoroki, takie jak wodorek sodu lub potasu. Ilość użytego katalizatora zasadowego nie jest wartością krytyczną. Stosować go można w ilościach od 0,01 równoważnika molowego do nadmiaru kilku moli w stosunku do 1-tlenku benzofurazanu. W tych przypadkach, gdy zasadowy katalizator jest ciekły w temperaturze reakcji, można go stosować w takim nadmiarze,

by nie było konieczne użycie innego rozpuszczalnika.

Związki o wzorach 5 i 3 zwykle kontaktuje się ze sobą w ilościach mniej więcej równomolowych, lecz również użycie jednego z nich w znacznym nadmiarze prowadzi do powstania związku o wzorze 1. Jeżeli to jest pożądane, rozpuszczalnikiem reakcji może być związek o wzorze 3, pod warunkiem że jest on ciekły w temperaturze reakcji.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku izoluje się z mieszaniny reakcyjnej zwykłymi sposobami. Przykładowo, w tych przypadkach, gdy produkt wytrąca się w czasie reakcji można go izolować przez odsączenie. Alternatywnie, jeżeli produkt nie wytrąca się samorzutnie, można pod koniec reakcji wywołać jego wytrącenie przez wprowadzenie do środowiska reakcji czynnika nie stanowiącego jej rozpuszczalnika, takiego jak heksan lub woda.

Inny sposób odzyskiwania produktu polega na odparowaniu rozpuszczalników i rozdział pozostałości między wodą a nierozpuszczalny w wodzie rozpuszczalnik organiczny. Warstwy rozdziela się w celu odzyskania produktu i odparowuje się zawierającą go fazę.

Acetamidy o wzorze 3 można łatwo i dogodnie otrzymywać działając dwuketenem na aminę o wzorze NHR_1R_2 , znanymi sposobami (na przykład R. N. Lacey, „Advances in Organic Chemistry, Methods and Results”, Interscience Publishers, Inc. New York, 1960, tom II, str. 248–249).

Związki o wzorze 1 można wytwarzać w reakcji dwustopniowej obejmującej działanie dwuketenem na odpowiednią aminę w rozpuszczalniku spośród wyżej wymienionych i bezpośrednie działanie na roztwór otrzymanej w ten sposób pochodnej acetoacetamidu 1-tlenkiem 5-cyjanobenzo-furazanu. W drugim etapie stosuje się uprzednio podany czas i temperaturę reakcji. W tym przypadku zasadowy katalizator można dodawać oddzielnie przed drugim etapem reakcji lub alternatywnie można w pierwszym etapie użyć aminy o wzorze NHR_1R_2 w nadmiarze w stosunku do dwuketonu; nieprzereagowana amina spełnia rolę katalizatora w etapie drugim.

Związki o wzorze 1, można wytwarzać zastępując acetoacetamid ekwimolarną ilością enaminy otrzymanej w wyniku reakcji acetoamidu z pierwszorzędową lub, korzystnie z drugorzędową aminą. Enaminy te otrzymuje się znanymi sposobami (na przykład Szmuszkowicz, „Advances in Organic Chemistry, Methods and Results”, Interscience Publishers, Inc., New York, 1963, tom IV, str. 1–113).

Typowymi przykładami amin, które mogą być w tym celu stosowane są: morfolina, pirolidyna, N-metylocykloheksyloamina i dwualkiłaminy, takie jak dwumetyloamina, dwuetyloamina i dwubutyloamina. W tym wykonaniu sposobem według wynalazku nie jest konieczne dodawanie zasadowego katalizatora poza aminą biorącą udział w reakcji syntezy enaminy.

Związek o wzorze 1 wytwarza się przez zastąpienie acetoamidu o wzorze 3 funkcjonalnym

ekwiwalentem tego związku, takim jak mieszanina aminy o wzorze HNR_1R_2 i estru acetoctowego o wzorze $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOR}_3$, w którym R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy, rodnik fenylowy, podstawiony fenylowy, benzylowy, lub podstawiony benzylowy, przy czym liczba podstawników przy rodniku wynosi do 3, a podstawnikami są niższe rodniki alkilowe, niższe grupy alkoksylowe, grupy wodorotlenowe lub nitrowe albo atomy chloru, bromu lub fluoru.

Ester i aminę stosuje się zwykle w ilościach równomolowych; można jednak stosować nadmiar jednego z reagentów. Jeżeli stosuje się nadmiar aminy o wzorze HNR_1R_2 , to zwykle nie jest konieczne wprowadzanie dodatkowego katalizatora zasadowego.

1-Tlenek 5-cyjanobenzofurazanu otrzymuje się działając na 4-chloro-3-nitrobenzonitryl związkiem dysocjującym na jon azydkowy i następnie poddając pirolizie otrzymany 4-azydo-3-nitrobenzonitryl. Reakcję otrzymywania 4-azydo-3-nitrobenzonitrylu prowadzi się przy mniej więcej równomolowych ilościach 4-chloro-3-nitrobenzonitrylu i związku dysocjującego na jon szydkowy w polarnym rozpuszczalniku organicznym, takim jak na przykład acetonitryl, N,N-dwumetyloformamid, N,N-dwumetyloacetamid, N-metylopirolidon, dwumetylosulfotlenek lub niższy alkanol, taki jak metanol, etanol lub izopropanol, w temperaturze 0–30°C, w ciągu od kilku, na przykład 4 do około 24 godzin.

Typowo stosowanymi związkami dysocjującymi na jon azydkowy są sole metali kwasu azotowodorowego, takie jak azydek sodu, potasu lub amonu, aminowe sole kwasu azotowodorowego, takie jak azydek etyloamoniowy, dwubutyloamoniowy, morfoliniowy, trójetyloamoniowy, pirydyniowy, i N,N-dwumetyloaniliniowy oraz azydki trójalkilosililowe, takie jak azydek trójetylosililowy.

Konwersji w 1-tlenek benzofuranu dokonuje się ogrzewając roztwór otrzymanego 4-azydo-3-nitrobenzonitrylu, w temperaturze 40–160°C, w koryźnie 60–100°C, w ciągu kilku godzin.

Izolacji 1-tlenku 5-cyjanobenzofurazanu można dokonać przez odparowanie rozpuszczalnika. Jeżeli syntezę 4-azydo-3-nitrobenzonitrylu, przeprowadza się w organicznym rozpuszczalniku mieszącym się z wodą, to po zakończeniu konwersji w 4-azydo-3-nitrobenzonitryl można rozcieńczyć mieszaninę reakcyjną nadmiarem wody i ekstrahować produkt do nie mieszącego się z wodą rozpuszczalnika organicznego. Tak otrzymany roztwór 4-azydo-3-nitrobenzonitrylu ogrzewa się następnie w celu przeprowadzenia pirolizy, dokładnie tak, jak opisano powyżej, a następnie odparowuje się rozpuszczalnik, otrzymując 1-tlenek cyjanobenzofurazanu.

Odpowiednimi do tego celu nie mieszącymi się z wodą rozpuszczalnikami są estry, takie jak octan etylu i octan butylu, aromatyczne węglowodory, takie jak benzen, toluen i ksylen i chlorowcowane węglowodory, takie jak chloroform i chlorek metylenu.

Choć 1-tlenek cyjanobenzofurazanu definiuje się jako 1-tlenek 5-cyjanobenzofurazanu, to praktycz-

nie istnieje on w postaci dynamicznej mieszaniny tautomerów 5- i 6-cyano o wzorach 5 i 2, jak to przedstawiono na schemacie. Z tego powodu sposobem według wynalazku otrzymuje się związek o wzorze 1 w postaci mieszaniny 1,4-dwutlenków 6- i 7-cyjanochinoksaliny. Stosunek ilościowy obu izomerów jest zmienny i zależy od szeregu czynników, takich jak na przykład struktura reagentów, temperatura reakcji, rozpuszczalnik reakcji i sposób izolacji produktu reakcji.

W pewnych przypadkach otrzymuje się mniej więcej równe ilości obu izomerów, podczas gdy w innych jeden z izomerów znacznie przeważa. W razie potrzeby izomery można rozdzielić konwencjonalnymi sposobami, takimi jak na przykład frakcjonowana krystalizacja lub chromatografia.

W wielu przypadkach nie dokonuje się identyfikacji izomerów i mówiąc w opisie o przeciwbakteryjnych 1,4-dwutlenkach chinoksaliny ma się na myśli izomer 6-cyano lub 7-cyano, albo mieszaninę tych izomerów.

Czynność przeciwbakteryjną in vitro 1,4-dwutlenków chinoksaliny wytwarzanych sposobem według wynalazku można wykazać techniką dwukrotnych rozcieńczeń seryjnych bulionem — wyciągiem z mózgu i serca (difco). Bulion inokuluje się bakteriami i badanym 1,4-dwutlenkiem chinoksaliny, a następnie inkubuje w ciągu nocy w warunkach anerobowych. Następnego dnia wynik próby odczytuje się wizualnie. Najmniejszym stężeniem hamującym (MIC) badanego związku jest najniższe stężenie zapobiegające zmetnieniu to jest, wstrzymujące wzrost mikroorganizmu.

Czynność in vitro pewnej liczby związków otrzymanych sposobem według wynalazku przedstawiono w tablicy.

1,4-Dwutlenki chinoksaliny otrzymane sposobem według wynalazku wykazują również czynność przeciwbakteryjną in vivo. W celu oznaczenia tej czynności, badany związek podaje się dootrzewnowo myszom zakażonym bakteriami chorobotwórczymi. Badany związek podaje się w reżimie wielokrotnego dozowania doustnie (PO) lub podskórnie (SC). Inokulum bakterii wynosi od 1–10 ilości potrzebnej do uśmiercenia 100% myszy w warunkach próby. Po zakończeniu próby ocenia się aktywność związku, licząc zwierzęta, które przeżyły.

Wyniki podano również w tablicy, która przedstawia zdolność związków otrzymanych sposobem według wynalazku do ochrony myszy przed śmiertelną dawką *Streptococcus pyogenes* i *Escherichia coli*.

Związki o wzorze 1, w których R_1 bądź R_2 oznacza grupę o wzorze $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_3\text{R}_4$ lub $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_3\text{R}_4$ tworzą z kwasami sole addycyjne. Sole te otrzymuje się znanymi sposobami, takimi jak na przykład zmieszanie roztworu zasady 1,4-dwutlenku chinoksaliny w odpowiednim rozpuszczalniku (na przykład wodzie, acetonie, metanolu, etanolu lub butanolu) z roztworem zawierającym molowy równoważnik odpowiedniego kwasu. Jeżeli sól wytrąca się, to wyodrębnia się ją przez sączenie.

Aktywność przeciwbakteryjna związków o wzorze 1

Związek	MIC g/ml		Procent ochrony *)		
	Strep pyogenes	Esch. coli	Strep. Esch., pyogenes coli		
			SC	PO	SC
1,4-dwutlenek 6(7)-cyjano-2-karboksy-amido-3-metylochinoksaliny	<0,39	<0,39	100	90	80
1,4-dwutlenek 6(7)-cyjano-N-3-dwumetylo-2-karboksyamidochinoksaliny	0,78	<0,39	100	100	90
1,4-dwutlenek 6(7)-cyjano-2-karboksy-amido-N,N-3-trójmetylochinoksaliny	<0,39	6,25	100	90	0
1,4-dwutlenek 6(7)-cyjano-N-etylo-2-karboksyamido-3-metylochinoksaliny	<0,39	1,56	100	100	0
1,4-dwutlenek 6(7)-cyjano-N-(2-hydroksyetylo)-2-karboksyamido-3-metylochinoksaliny	6,25	6,25	90	100	30
1,4-dwutlenek 6(7)-cyjano-N-[(2-N,N-dwumetyloamino)-etylo]-2-karboksy-amido-3-metylochinoksaliny	<0,39	3,12	70	100	0

*) Dawka badanego związku wynosi w przypadku próby ochrony przeciwko Strept. pyogenes 50 mg/kg wagi ciała, a w przypadku próby ochrony przeciwko E. coli 25 mg/kg wagi ciała.

Alternatywnie, można ją uzyskać przez odparowanie rozpuszczalnika lub, w przypadku gdy rozpuszczalnikiem jest woda, przez liofilizację. W przypadku zastosowań w lecznictwie, korzystne jest stosowanie soli dopuszczalnych w farmacji, lecz w przypadku innych zastosowań związki otrzymane sposobem według wynalazku mogą mieć również postać innych soli.

Zastosowania poza lecznictwem obejmują izolację i oczyszczanie określonych związków i wymianę między dopuszczalnymi w farmacji solami i ich odpowiednimi nie będącymi solami. Szczególnie cennymi solami są siarczany, chlorowodoriki, bromowodoriki, azotany, fosforany, cytryniany, winiany, nadchlorany, sulfosalicylany i p-toluenosulfoniany.

Czynność przeciwbakteryjna in vitro czyni 1,4-dwutlenki chinoksaliny otrzymane sposobem według wynalazku cennymi przemysłowymi środkami przeciwbakteryjnymi, które mogą być stosowane na przykład do uzdatniania wody, przeciwdziałaniu powstawania śluzowatych osadów, konserwacji farby i drewna oraz dezynfekcji miejscowej.

W przypadku stosowania do dezynfekcji miejscowej, często wygodnie jest zmieszać składnik czynny z nietoksycznym nośnikiem, takim jak olej roślinny lub mineralny lub krem zmiękczający. Można go również rozpuszczać i rozpraszać w ciekłych rozcieńczalnikach lub rozpuszczalnikach, takich jak woda, alkanole, glikole lub ich mieszaniny. W większości przypadków odpowiednim stężeniem składnika czynnego w preparacie jest 0,01—10% wagowych.

Czynność przeciwbakteryjna in vivo czyni 1,4-dwutlenki chinoksaliny otrzymane sposobem według wynalazku użytecznymi w leczeniu zakażeń bakteryjnych u zwierząt. Szczególnie użyteczne są

te związki jako czynniki stymulujące wzrost zwierząt, zwłaszcza świń, bydła i drobiu.

W przypadku stosowania w tym celu, związki wytworzone sposobem według wynalazku podaje się doustnie lub pozajelitowo, to jest domięśniowo lub podskórnie, w dawkach 1—100 mg/kg wagi ciała. Z reguły odpowiednie są dawki 5—50 mg/kg wagi ciała. Związki można podawać bez domieszek lub zmieszane z różnymi rozcieńczalnikami i nośnikami, według standardowej praktyki weterynaryjnej.

W przypadku podawania dojelitowego, związki otrzymane sposobem według wynalazku można mieszać z takimi nośnikami, jak woda, izotoniczny roztwór soli, izotoniczny roztwór dekstrozy, roztwór Ringera lub rozcieńczalniki niewodne, takie jak oleje roślinne, olej z nasion bawełny, olej sezamowy, olej kukurydziany lub dwumetylosulfotlenek.

W celu nadania preparatom odpowiednich właściwości farmakologicznych, do preparatów dodaje się czynniki buforujące, czynniki lokalne uśmierzające i/lub sole nieorganiczne.

W przypadku doustnego stosowania 1,4-dwutlenki chinoksaliny otrzymane sposobem według wynalazku można mieszać z różnymi rozcieńczalnikami wodnymi, niewodnymi i stałymi i nadawać im postać kapsułek, tabletek, pastylek, suchych preparatów, zawiesin, roztworów i dyspersji.

Szczególnie cennym zastosowaniem otrzymanych związków jest wykorzystanie ich właściwości stymulowania wzrostu zwierząt. Dodatek małych ilości jednego lub większej liczby 1,4-dwutlenków chinoksaliny do diety zwierząt przeżywających i nie przeżywających, to jest 1—100, a korzystnie 5—50 części na milion, w ciągu dłuższego czasu, a zwłaszcza w okresie ich aktywnego wzrostu, powoduje zwiększenie szybkości wzrostu i poprawia efektywność wykorzystania paszy, to znaczy zmniejsza ilość kilogramów paszy potrzebnych do wywołania przyrostu jednego kilograma wagi.

Zwierzętami, którym można podawać w tym celu związki wytworzone sposobem według wynalazku są przykładowo kury, kaczki, indyki, bydło, owce, psy, koty, świny, szczury, myszy, konie, kozy, muły, króliki, norki i tym podobne.

Korzystny wpływ na szybkość wzrostu i sprawność wykorzystania paszy jest większy od normalnie osiąganego przy zastosowaniu diety zawierającej wszystkie składniki odżywcze, witaminy, sole mineralne i inne czynniki potrzebne do maksymalnego, zdrowego wzrostu tych zwierząt. W ten sposób zwierzęta szybciej i przy mniejszym wydatku paszy osiągają wymiary rynkowe. 1,4-dwutlenki chinoksaliny można dodawać zwierzętom do paszy lub w równoważnej ilości do wody.

Sposób według wynalazku jest zilustrowany przykładami.

Przykład I. 1,4-dwutlenek 6(7)-cyjano-2-karboksyamido-3-metylochinoksaliny. 1-tlenek 5-cyjanobenzofurazanu.

Do roztworu 48,0 g (0,263) mola) 4-chloro-3-nitrobenzonitrylu [Le Fevre & Turner, J. Chem. Soc., London, 1113 (1927)] (w 360 ml dwumetylosulfotlenku dodaje się porcjami, mieszając w temperaturze pokojowej 17,0 g 90,263 mola) azydku sodu. Otrzymany roztwór miesza się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, a następnie wylewa do 2400 ml wody. Wodny roztwór ekstrahuje się 1000 ml octanu etylu, a organiczny ekstrakt przeemywa wodą i suszy bezwodnym siarczanem sodu. Wysuszony roztwór zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem do mniej więcej połowy objętości, a następnie w ciągu 3 godzin utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po zakończeniu ogrzewania roztwór oziębia się do temperatury pokojowej i pod zmniejszonym ciśnieniem odpedza się pozostały rozpuszczalnik, otrzymując 41,2 g (wydajność 97%) 1-tlenku 5-cyjanobenzofurazanu o temperaturze topnienia 73–76°C.

Analiza elementarna dla $C_7H_3N_3O_2$:
wartości obliczone: C 52,2% H 1,9% N 26,1%
wartości znalezione: C 52,1% H 2,3% N 25,8%

Do roztworu 500 mg (0,0031 mola) 1-tlenku 5-cyjanobenzofurazanu i 310 mg (0,0031) acetoacetamidu [Chick & Wilsmore, J. Chem. Soc., London, 1978 (1910)] w 10 ml czterowodorofuranu dodaje się, mieszając, w temperaturze 5°C 4 krople wodnego roztworu metyloaminy, w ciągu 4 godzin, co godzinę 1 kroplę. Następnie całość miesza się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej. Po upływie tego czasu wytrąca się krystaliczny osad. Osad odsącza się i przeemywa czterowodorofuranem, otrzymując 410 mg (wydajność 54%) 1,4-dwutlenku 6(7)-cyjano-2-karboksyamido-3-metylochinoksaliny, o temperaturze topnienia 232–236°C (z rozkładem).

Analiza elementarna dla $C_{11}H_8N_4O_3$:
wartości obliczone: C 54,1% H 3,3% N 22,9%
wartości znalezione: C 53,8% H 3,4% N 22,4%

Przykład II. 1,4-dwutlenek 6(7)-cyjano-2-karboksyamido-N,N-3-trójmetylochinoksaliny.

1,61 g (0,01 mola) 1-tlenku-5-cyjanobenzofurazanu i 1,29 g (0,01 mola) N,N-dwumetyloacetoacetamidu poddaje się reakcji sposobem opisanym w

przykładzie I, otrzymując 1,07 g (wydajność 40%) 1,4-dwutlenku 6(7)-cyjano-2-karboksyamido-N,N-3-trójmetylochinoksaliny o temperaturze topnienia 186–190°C.

Analiza elementarna dla $C_{13}H_{12}N_4O_3$:
wartości obliczone: C 57,4% H 4,5% N 29,6%
wartości znalezione: C 56,8% H 4,5% N 29,5%

Przykład III. Postępując w sposób opisany w przykładzie I, z tym, że acetoacetamid zastępuje się równomolową ilością N-metyloacetoacetamidu, N-etyloacetoacetamidu, N-(n-butylo)-acetoacetamidu, N,N-dwuetiloacetoacetamidu lub N-metylo-N-(n-propylo)-acetoacetamidu, otrzymuje się odpowiednio 1,4-dwutlenek 6(7)-cyjano-2-karboksyamido-N-3-dwumetylochinoksaliny, 1,4-dwutlenek 6(7)-cyjano-N-etylo-2-karboksyamido-3-metylochinoksaliny, 1,4-dwutlenek 6(7)-cyjano-N-(n-butylo)-2-karboksyamido-3-metylochinoksaliny, 1,4-dwutlenek 6(7)-cyjano-N,N-dwuetilo-2-karboksyamido-3-metylochinoksaliny i 1,4-dwutlenek 6(7)-cyjano-2-karboksyamido-N,N-3-dwumetylo-N-(n-propylo)-chinoksaliny.

Przykład IV. 1,4-dwutlenek 6(7)-cyjano-2-karboksyamido-N,3-dwumetylochinoksaliny.

Do oziębionego do temperatury 5°C roztworu 0,84 g (0,01 mola) dwuketenu w 50 ml acetonitrylu wkrapla się, mieszając 2,3 ml (0,011 mola) 4,78 n roztworu metyloaminy w metanolu. W czasie wkrapiania utrzymuje się temperaturę roztworu poniżej 10°C. Następnie roztwór ponownie doprowadza się do temperatury 5°C i wkrapla do niego roztwór 1,61 g (0,01 mola) 1-tlenku 5-cyjanobenzofurazanu w 20 ml acetonitrylu, utrzymując temperaturę poniżej 10°C. Po zakończeniu tej operacji mieszaninę reakcyjną doprowadza się do temperatury pokojowej i miesza w ciągu nocy. Wytrącony osad odsącza się, otrzymując 1,3 g surowego produktu o temperaturze topnienia 203–204°C (z rozkładem). Rekrystalizacja z metanolu daje 0,65 g 1,4-dwutlenku 6(7)-cyjano-2-karboksyamido-N,3-dwumetylochinoksaliny o temperaturze topnienia 218–220°C.

Analiza elementarna dla $C_{12}H_{10}N_4O_3$:
wartości obliczone: C 55,8% H 3,9% N 21,7%
wartości znalezione: C 55,2% H 4,1% N 21,2%

Przykład V. Postępując w sposób opisany w przykładzie IV, z tym, że metyloaminę zastępuje równomolową ilością odpowiedniej aminy, otrzymuje się następujące związki o wzorze 6.

1,4-dwutlenek 6(7)-cyjano-N-etylo-2-karboksyamido-3-metylochinoksaliny o temperaturze topnienia 206–207°C,

Analiza elementarna:
wartości obliczone: C 57,4% H 4,5% N 20,6%
wartości znalezione: C 56,9% H 4,6% N 20,8%

1,4-dwutlenek 6(7)-cyjano-N-(2-hydroksypropylo)-2-karboksyamido-3-metylochinoksaliny o temperaturze topnienia 185–186°C,

Analiza elementarna:
wartości obliczone: C 52,5% H 4,4% N 18,8%
wartości znalezione: C 52,7% H 4,3% N 19,2%

(związek analizowano w postaci półwodzianu), oraz 1,4-dwutlenek 6(7)-cyjano-N-(2-dwumetyloamino-propylo)-2-karboksyamido-3-metylochinoksaliny o temperaturze topnienia 169–171°C,

Analiza elementarna:

wartości obliczone: C 57,1% H 5,4% N 22,3%

wartości znalezione: C 56,7% H 5,5% N 22,9%

Przykład VI. Chlorowodorek 1,4-dwutlenku 6(7)-cyjano-2-karboksyamido-3-metylo-N-(2-dwumetyloaminoetylo)chinoksaliny.

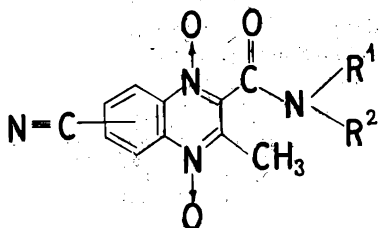
Do 100 ml 0,2 n kwasu solnego dodaje się, mieszając w temperaturze pokojowej 3,15 g (0,01 mola) dokładnie utartego 1,4-dwutlenku 6(7)-cyjano-2-karboksyamido-3-metylo-N-(2-dwumetyloaminoetylo)chinoksaliny. W ciągu dalszych 5 minut kontynuuje się mieszanie, a następnie mieszaninę liofilizuje, otrzymując związek tytułowy.

Przykład VII. p-Toluenosulfonian 1,4-dwutlenku 6(7)-cyjano-2-karboksyamido-3-metylo-N-(3-dwumetyloaminopropilo)chinoksaliny.

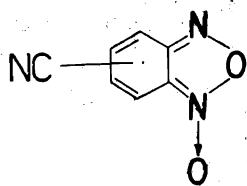
Do roztworu 329 mg 1,4-dwutlenku 6(7)-cyjano-2-karboksyamido-3-metylo-N-(3-dwumetyloaminopropilo)chinoksaliny w 30 ml etanolu wkrapla się, mieszając, w temperaturze pokojowej, roztwór 172 mg kwasu p-toluenosulfonowego w 10 ml etanolu. Połączone roztwory odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując związek tytułowy.

Zastrzeżenia patentowe

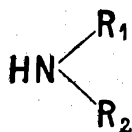
1. Sposób wytwarzania nowych 1,4-dwutlenków 6(7)-cyjano-2-karboksyamido-3-metylochinoksaliny o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, rodniki alkilowe o 1—4 atomach węgla, 2-hydroksyetylowe, 3-hydroksypropylowe lub rodniki o wzorach $CH_2CH_2NR_3R_4$ albo $CH_2CH_2CH_2NR_3R_4$, w których R_3 i R_4 oznaczają rodniki alkilowe o 1—3 atomach węgla, ewentualnie w postaci addycyjnych soli tych związków z kwasami, **znamienny tym**, że na związek o wzorze 2 działa się związkiem o wzorze 3, w którym R_1 i R_2



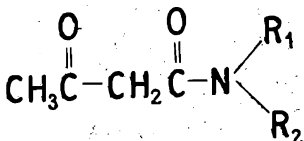
Wzór 1



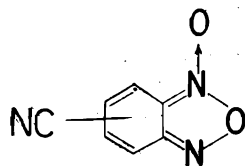
Wzór 2



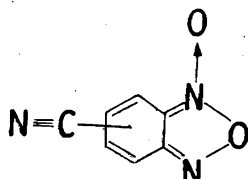
Wzór 4



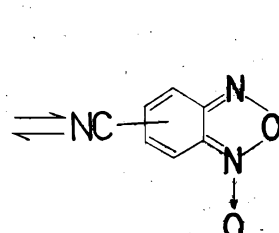
Wzór 3



Wzór 5

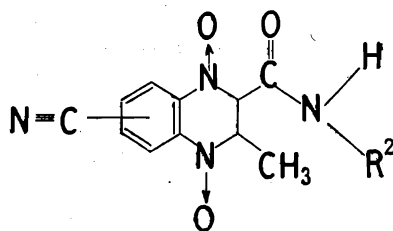


Wzór 5



Wzór 2

Schemat



Wzór 6

mają wyżej podane znaczenie i ewentualnie otrzymany związek przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.

2. Sposób wytwarzania nowych 1,4-dwutlenków 6(7)-cyjano-2-karboksyamido-3-metylochinoliny o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, rodniki alkilowe o 1—4 atomach węgla, 2-hydroksyetylowe, 3-hydroksypropylowe lub rodniki o wzorach $CH_2CH_2NR_3R_4$ albo $CH_2CH_2CH_2NR_3R_4$, w których R_3 i R_4 oznaczają rodniki alkilowe o 1—3 atomach węgla, ewentualnie w postaci addycyjnych soli tych związków z kwasami, **znamienny tym**, że na związek o wzorze 2 działa się estrem acetoctowym o wzorze $CH_3COCH_2COOR_5$, w którym R_5 oznacza niższy rodnik alkilowy, rodnik fenyłowy, podstawiony fenyłowy, benzyłowy lub podstawiony benzyłowy, przy czym liczba podstawników przy rodniku wynosi do 3, a podstawnikami są niższe rodniki alkilowe, niższe grupy alkoksylowe, grupy wodorotlenowe lub nitrowe albo atomy chloru, bromu lub fluoru oraz aminą o wzorze 4, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie i ewentualnie otrzymany związek przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.

3. Sposób wytwarzania nowych 1,4-dwutlenków 6(7)-cyjano-2-karboksyamido-3-metylochinoliny o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, rodniki alkilowe o 1—4 atomach węgla, 2-hydroksyetylowe, 3-hydroksypropylowe lub rodniki o wzorach $CH_2CH_2NR_3R_4$ albo $CH_2CH_2CH_2NR_3R_4$, w których R_3 i R_4 oznaczają rodniki alkilowe o 1—3 atomach węgla, ewentualnie w postaci addycyjnych soli tych związków z kwasami, **znamienny tym**, że na związek o wzorze 2 działa się enaminą estru acetylooctowego i ewentualnie otrzymany związek przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.