



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

57822

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 p, 10/01

Zgłoszono: 20.IV.1967 (P 120 132)

Pierwszeństwo: 20.IV.1966 Niemiecka
Republika
Federalna

MKP C 07 d 51/48

Opublikowano: 30.VIII.1969

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Johannes Keck, dr Josef Nickl, dr Friedrich-Wilhelm Koss, dr Eckhard Schraven, dr Gerwin Beisenherz

Właściciel patentu: dr Karl Thomae G.m.b.H., Biberach (Niemiecka Republika Federalna)

Sposób wytwarzania nowych podstawionych chlorowcem czterowodorochinazolin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych chlorowcopodstawionych czterowodorochinazolin o wzorze ogólnym 1, w którym Hal oznacza atom chloru lub bromu, R_1 atom wodoru, chloru lub bromu, R_2 niższy rodnik alkilowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, rodnik hydroksyalkilowy, alkoksyalkilowy, dwualkiloaminoalkilowy, cykloalkilowy, hydroksycykloalkilowy, pirydiloalkilowy lub aralkilowy, a R_3 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy lub aryłowy, jak również ich fizjologicznie przyswajalnych soli addycyjnych z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi.

Według wynalazku związki o wzorze 1 otrzymuje się przez redukcję związku o wzorze 3, w którym X oznacza dwa atomy wodoru lub jeden atom tlenu, a Hal, R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, za pomocą wodorków metali, jak np. wodorku litowo-glinowego.

Redukcję prowadzi się w środowisku obojętnych, organicznych rozpuszczalników, jak na przykład w eterze lub czterowodorofuranie. Reakcja przebiega na ogół gwałtownie w temperaturze wrzenia stosowanych rozpuszczalników. Po zakończeniu reakcji pozostały wodorek metalu rozkłada się, a produkt reakcji oddziela znanymi sposobami.

Związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_3 oznacza atom wodoru, a pozostałe podstawniki mają znaczenie wyżej podane, otrzymuje się również przez redukcję związku o wzorze 5, w którym Hal,

2

R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, za pomocą wodorków metali, korzystnie wodorku litowoglinowego. Redukcję prowadzi się w środowisku obojętnego organicznego rozpuszczalnika, np. w eterze, w temperaturze nie przekraczającej temperatury wrzenia stosowanego rozpuszczalnika. Po reakcji nadmiar wodorku metalu rozkłada się np. za pomocą estru kwasu octowego i wody, oraz niewielkiej ilości ługu alkalicznego, a produkt reakcji wydziela się np. przez ekstrakcję za pomocą chloroformu.

Związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_3 oznacza atom wodoru, a pozostałe podstawniki mają znaczenie wyżej podane, otrzymuje się także przez reakcję aldehydu mrówkowego z 2-aminochlorowcobenzyloaminą o wzorze 2, w którym Hal, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, przy czym korzystnie stosuje się sól addycyjną związku o wzorze 2.

Reakcję prowadzi się korzystnie w środowisku rozpuszczalnika, przy czym jako rozpuszczalnik stosuje się np. alkohol lub mieszaninę alkohol-woda, w temperaturze nie przekraczającej temperatury wrzenia stosowanych rozpuszczalników.

Związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_3 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, R_1 oznacza atom chloru lub bromu, a pozostałe podstawniki mają znaczenie wyżej podane, otrzymuje się ponadto przez chlorowanie lub bromowanie 1,2,3,4-czterowodorochinazolin o wzorze 4, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, a R_3 oznacza atom

wodoru lub rodnik alkilowy. Chlorowanie lub bromowanie prowadzi się konwencjonalnymi metodami, w środowisku obojętnego organicznego rozpuszczalnika, korzystnie w środowisku kwasu octowego lodowatego lub chloroformu.

Otrzymane związki o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie za pomocą organicznych lub nieorganicznych kwasów znanymi sposobami w fizjologicznie przyswajalne sole addycyjne z kwasami. Korzystnie stosuje się kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas mlekowy, kwas cytrynowy, kwas winowy, kwas malonowy, kwas szczawiowy.

Związki wyjściowe o wzorze 2 otrzymuje się analogicznie do sposobu opisanego w wyłożonym opisie patentowym Niemieckiej Republiki Federalnej nr 1 211 207. Związki wyjściowe o wzorze 3, w którym X oznacza atom tlenu, otrzymuje się np. sposobem opisanym przez B. R. Bakera I. Org. Chem. 17, 48 (1952) poprzez amid kwasu antranilowego, który pod wpływem kwasu karboksylowego w warunkach odwadniających, ulega reakcji zamknięcia pierścienia. Inny sposób opisał E. Marchetti w Ann. Chim. (Rzym), 52, 836 (1962) — polega on na tym, że 2-metylo-3,1-benzoksazynon-4 poddaje się reakcji z aminami, przy czym tworzące się produkty przejściowe cyklizuje się za pomocą środków odszczepiających wodę.

Związki wyjściowe o wzorze 3, w którym X oznacza dwa atomy wodoru, otrzymuje się poddając reakcji podstawiony chlorowcem bromek 2-acyloaminobenzylu z pierwszorzędowymi aminami w środowisku rozpuszczalnika takiego jak alkohol. Inne sposoby polegają na cyklizującym acylowaniu 2-amino-benzylamin z pomocą kwasu karboksylowego (Gabriel i Colman, Ber. 37, 3643 (1904), lub na redukcji N-acylo-2-nitrobenzylaminy, przy czym w powstających N-acylo-2-aminobenzylaminach samorzutnie następuje zamknięcie pierścienia (Gabriel i Jansen, Ber. 23, 2807 (1890), Ber. 24, 3091 (1891).

Związki wyjściowe o wzorze 4 otrzymuje się przez reakcję o-aminobenzylaminy i aldehydu mrówkowego.

Związek wyjściowy o wzorze 5 otrzymuje się przez reakcję 2-aminochlorowcobenzylaminy o wzorze 2 z fosgenem. Reakcję prowadzi się w środowisku obojętnego organicznego rozpuszczalnika, korzystnie aromatycznego węglowodoru, jak np. toluen lub ksylen, w temperaturze bliskiej temperatury wrzenia stosowanych rozpuszczalników, korzystnie w temperaturze 50—100°C.

W przypadku otrzymania racematów można je ewentualnie rozszcześcić na ich optycznie czynne antypody w znany sposób, np. za pomocą optycznie czynnych kwasów, przez krystalizację frakcjonowaną. W przypadku powstania mieszanin diastereomerów można je rozdzielić np. metodami chromatograficznymi.

Związki o wzorze 1 działają przeciwgorączkowo, uspokajająco na kaszel, jak również sekretolitycznie.

Poniższe przykłady objaśniają bliżej wynalazek.

Przykład I. 6,8-dwubromo-3-(trans-p-hydroksycykloheksylo)-1,2,3,4-czterowodorochinazolina.

1,5 g chlorku N-(trans-p-hydroksy-cykloheksylo)-(2-amino-3,5-dwubromobenzyl)-amoniowego rozpuszcza się w 20 cm³ metanolu i po dodaniu 40% roztworu formaliny gotuje się w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu roztwór rozcieńcza się niewielką ilością eteru, po czym 6,8-dwubromo-3-(trans-p-hydroksycykloheksylo)-1,2,3,4-czterowodorochinazolina wykrystalizowuje jako chlorowodorek, który przekrystalizowuje się z metanolu-eteru. Temperatura topnienia 219—221°C (z rozkładem).

Przykład II. a) 3-cykloheksylo-6,8-dwubromo-1,2,3,4-czterowodorochinazolon-2.

1,2 g chlorku N-cykloheksylo-(2-amino-3,5-dwubromobenzyl)-amoniowego miesza się z 0,9 g trójetyloaminy i 50 cm³ absolutnego toluenu. Po 1 godzinie dodaje się 5,7 g 4,6% roztworu fosgeny w absolutnym toluenie i mieszaninę podgrzewa w ciągu 2 godzin do temperatury około 70°C. Po ochłodzeniu wytrącony chlorek trójetyloamoniowy odsysa się w kolbie próżniowej i przesącz trzykrotnie wytrząsa każdorazowo za pomocą 50 cm³ wody. Następnie organiczną fazę suszy się nad siarczanem sodu, zagęszcza za pomocą wodnej pompki próżniowej i pozostałość przekrystalizowuje z etanolu.

b) 3-cykloheksylo-6,8-dwubromo-1,2,3,4-czterowodorochinazolina.

0,3 g sproszkowanego wodorku litowoglinowego, zawieszonego w niewielkiej ilości absolutnego eteru, powoli poddaje się reakcji z roztworem 1 g 3-cykloheksylo-6,8-dwubromo-1,2,3,4-czterowodorochinazolonu-2 wytworzonego według przykładu I w 100 cm³ absolutnego eteru i gotuje przez 3 godziny pod chłodnicą zwrotną. Po rozkładzie nadmiaru wodorku litowoglinowego octanem etylu, wodą i 5n wodorotlenkiem sodu, fazę organiczną oddziela się, a składnik nieorganiczny ekstrahuje chloroformem. Połączone organiczne roztwory osusza się nad siarczanem sodu i następnie zagęszcza. Przez przekrystalizowanie pozostałości z alkoholu etylowego/wody otrzymuje się najpierw nieco materiału wyjściowego. Przesącz zagęszcza się, pozostałość rozpuszcza w octanie etylu i przez wprowadzenie gazowego chlorowodoru doprowadza do krystalizacji 3-cykloheksylo-6,8-dwubromo-1,2,3,4-czterowodorochinazolinę w postaci chlorowodoru, który przekrystalizowuje się z metanolu-octanu etylu. Temperatura topnienia 246—248°C (z rozkładem).

Przykład III. 7-chloro-2-metylo-3-n-propylo-1,2,3,4-czterowodorochinazolina.

Do zawiesiny złożonej z 1,25 g wodorku litowoglinowego w 100 cm³ czterowodorofuranu dodaje się, stale mieszając, roztwór 7,3 g 7-chloro-2-metylo-3-n-propylo-3,4-dwuwodorochinazolinę (temperatura topnienia chlorowodoru 271—272°C) w 60 cm³ tego samego rozpuszczalnika, gotuje 3 godziny pod chłodnicą zwrotną i odstawia na noc. Następnie miesza się osad z estrem etylowym kwasu octowego, następnie z 1,2 cm³ wody, 1,2 cm³ 2n wodorotlenku sodu i znowu z 3,6 cm³ wody, odsącza osad tlenków nieorganicznych i przesącz odparowuje; pozostałość rozdziela się na dwie warstwy: wodną i eterową, zaś roztwór eterowy ponownie przemywa się wodą, suszy i odparowuje. Roztwór

tej pozostałości w alkoholu zadaje się roztworem bezwodnego kwasu solnego w alkoholu, aż do reakcji kwaśnej.

Przy ochładzaniu krystalizuje chlorowodorek 7-chloro-2-metylo-3-n-propylo-1,2,3,4-czterowodorochinazoliny. Temperatura topnienia 179–180°C.

Przykład IV. 3-cykloheksylo-6,8-dwubromo-1,2,3,4-czterowodorochinazolina.

4,3 g cykloheksylo-1,2,3,4-czterowodorochinazoliny (temperatura topnienia 79–82°C) rozpuszcza się w 15 cm³ kwasu octowego lodowatego i zadaje 1,9 cm³ bromu w 15 cm³ kwasu octowego lodowatego.

Wytrącone po krótkim czasie kryształy zostają odsączone i wymyte kwasem octowym lodowatym.

Przez dodatek wodorotlenku sodowego otrzymuje się 3-cykloheksylo-6,8-dwubromo-1,2,3,4-czterowodorochinazolinę, której chlorowodorek ma tę samą temperaturę topnienia (246–248°C), jak produkt otrzymany na drodze opisanej w przykładzie II b).

Przykład V. 6-chloro-3-cykloheksylo-1,2,3,4-czterowodorochinazolina.

Do wrzącej zawiesiny złożonej z 4,5 g wodoru litowoglinowego w 100 cm³ absolutnego czterowodorofuranu wkrapla się, stale mieszając, w ciągu dwóch godzin — roztwór 10 g 6-chloro-3-cykloheksylo-3,4-dwuwodorochinazolonu-4.

Po gotowaniu w ciągu jednej godziny, rozkłada się nadmiar środka redukującego za pomocą dodatku octanu etylu. Następnie dolewa się 4,5 cm³ wody, 4,5 cm³ 2n wodorotlenku sodu i znowu 14 cm³ wody, odsącza się od nieorganicznych wodorotlenków i odparowuje przesącz do suchości. Pozostałość rozpuszcza się w cykloheksanie, z czego wytrąca się powstały jako produkt uboczny — krystaliczny cykloheksyloamid kwasu 2-metyloamino-5-chlorobenzoowego (temperatura topnienia — 191°C).

Lug pokrystaliczny odparowuje się, a pozostałość rozdziela się między 2n kwas solny i eter.

Z części kwaśnej wykrystalizowuje chlorowodorek 6-chloro-3-cykloheksylo-1,2,3,4-czterowodorochinazoliny, który oczyszcza się przez przekrystalizowanie z roztworu alkoholoeterowego. Temperatura topnienia — 180°C.

Przykład VI. 6,8-dwubromo-3-(cis-m-hydroksycykloheksylo)-1,2,3,4-czterowodorochinazolina.

Otrzymywana jest według metody opisanej w przykładzie I z chlorku N-(cis-m-hydroksycykloheksylo)-(2-amino-3,5-dwubromobenzylo)-amoniowego i aldehydu mrówkowego. Temperatura topnienia chlorowodoroku 223,5–225°C (rozkład).

Przykład VII. 6,8-dwubromo-3-(trans-m-hydroksycykloheksylo)-1,2,3,4-czterowodorochinazolina.

Otrzymywana jest według metody opisanej w przykładzie I z chlorku N-(trans-m-hydroksycykloheksylo)-(2-amino-3,5-dwubromobenzylo)-amoniowego i aldehydu mrówkowego. Temperatura topnienia chlorowodoroku 214–216°C.

Przykład VIII. 3-etylo-6,8-dwubromo-1,2,3,4-czterowodorochinazolina.

Otrzymywana jest według metody opisanej w

przykładzie I z bromku N-etylo-(2-amino-3,5-dwubromobenzylo)-amoniowego i aldehydu mrówkowego. Temperatura topnienia bromowodoroku 197–201°C.

Przykład IX. 6,8-dwubromo-3n-propylo-1,2,3,4-czterowodorochinazolina.

Otrzymywana jest według metody opisanej w przykładzie I z bromku N-propylo-(2-amino-3,5-dwubromobenzylo)-amoniowego i aldehydu mrówkowego. Temperatura topnienia bromowodoroku 197–200°C.

Przykład X. 6,8-dwubromo-3-izopropylo-1,2,3,4-czterowodorochinazolina.

Otrzymywana jest według metody opisanej w przykładzie I z bromku N-izopropylo-(2-amino-3,5-dwubromobenzylo)-amoniowego i aldehydu mrówkowego. Temperatura topnienia bromowodoroku 208–210°C.

Przykład XI. 3-n-butylo-6,8-dwubromo-1,2,3,4-czterowodorochinazolina.

Otrzymywana jest według metody opisanej w przykładzie I z bromku N-butylo-(2-amino-3,5-dwubromobenzylo)-amoniowego i aldehydu mrówkowego. Temperatura topnienia bromowodoroku 189–191°C.

Przykład XII. 6,8-dwubromo-3-izobutylo-1,2,3,4-czterowodorochinazolina.

Otrzymywana jest według metody opisanej w przykładzie I z bromku N-izobutylo-(2-amino-3,5-dwubromobenzylo)-amoniowego i aldehydu mrówkowego. Temperatura topnienia bromowodoroku 198–199°C.

Przykład XIII. 3-II-rzęd.butylo-6,8-dwubromo-1,2,3,4-czterowodorochinazolina.

Otrzymywana jest według metody opisanej w przykładzie I z bromku N-II-rzęd.butylo-(2-amino-3,5-dwubromobenzylo)-amoniowego i aldehydu mrówkowego. Temperatura topnienia bromowodoroku 206–207°C.

Przykład XIV. 6-chloro-3-izopropylo-1,2,3,4-czterowodorochinazolina.

Otrzymywana z N-izopropylo-(2-amino-5-chlorobenzylo)-aminy i aldehydu mrówkowego w obecności kwasu solnego, według metody opisanej w przykładzie I. Temperatura topnienia 89–90°C.

Przykład XV. 6-chloro-3-izobutylo-1,2,3,4-czterowodorochinazolina.

Otrzymywana jest według metody opisanej w przykładzie I z N-izo-butylo-N-(2-amino-5-chlorobenzylo)-aminy i aldehydu mrówkowego w obecności kwasu solnego. Temperatura topnienia szczawianu 188–189°C.

Przykład XVI. 3-benzylo-6-chloro-1,2,3,4-czterowodorochinazolina.

Otrzymywana jest według metody opisanej w przykładzie I z N-benzylo-(2-amino-5-chlorobenzylo)-aminy i aldehydu mrówkowego w obecności kwasu solnego. Temperatura topnienia szczawianu 180°C.

Przykład XVII. 3-etylo-7-chloro-2-metylo-1,2,3,4-czterowodorochinazolina.

Otrzymywana jest według metody opisanej w przykładzie III z 3-etylo-7-chloro-2-metylo-3,4-dwuwodorochinazoliny (temperatura topnienia chlorowodoroku 280–281°C). Temperatura topnienia

chlorowodoru pochodnej czterowodorochinazoli-
ny: 173—176°C.

Przykład XVIII. 6,8-dwubromo-3-γ-metoksy-
propylo-1,2,3,4-czterowodorochinazolina.

Otrzymywana jest według metody opisanej w
przykładzie I z bromku N-γ-metoksy-(2-amino-
3,5-dwubromobenzyl)-amoniowego i aldehydu
mrówkowego. Temperatura topnienia chlorowodoru
169—173°C.

Przykład XIX. 6,8-dwubromo-3-β-hydrokso-
etylo-1,2,3,4-czterowodorochinazolina.

Otrzymywana jest według metody opisanej w
przykładzie I z bromku N-β-hydroksoetylo-(2-amino-
3,5-dwubromobenzyl)-amoniowego i aldehydu
mrówkowego. Temperatura topnienia bromowodoru
175—180°C.

Przykład XX. 3-β-N,N-dwuetyloaminoetylo-
-6,8-dwubromo-1,2,3,4-czterowodorochinazolina.

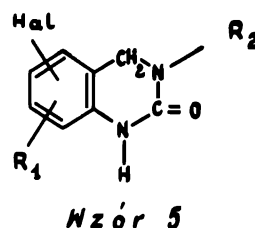
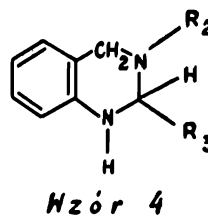
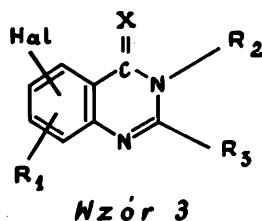
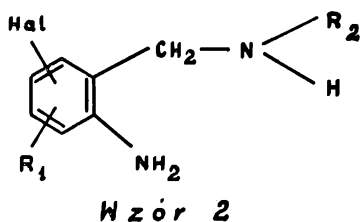
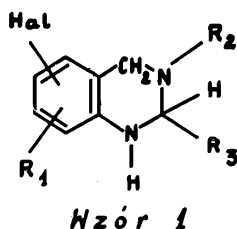
Otrzymywana jest według metody opisanej w
przykładzie I z winianu N-β-N',N'-dwuetyloamino-
etylo-(2-amino-3,5-dwubromobenzyl)-amoniowego
i aldehydu mrówkowego. Temperatura topnienia
dwuchlorowodoru 217—219°C.

Przykład XXI. 3-(γ-N,N-dwuetyloaminopro-
pylo)-6,8-dwubromo-1,2,3,4-czterowodorochinazolina.

Otrzymywana jest według metody opisanej w
przykładzie I ze szczawianu N-γ-N',N'-dwuetylo-
aminopropylo-(2-amino-3,5-dwubromobenzyl)-amo-
niowego i aldehydu mrówkowego. Temperatura
topnienia dwuszczawianu 177,5—179°C (rozkład).

Przykład XXII. 6,8-dwubromo-3-α-pikolilo-
-1,2,3,4-czterowodorochinazolina.

Otrzymywana jest według metody opisanej w
przykładzie I z chlorku N-(2-amino-3,5-dwubromo-
benzyl)-α-pikoliloamoniowego i aldehydu mrów-
kowego. Temperatura topnienia chlorowodoru
189—192°C (rozkład).



Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych podstawionych
chlorowcem czterowodorochinazolin o ogólnym
wzorze 1, w którym Hal oznacza atom chloru lub
bromu, R₁ atom wodoru, chloru albo bromu, R₂
niższy rodnik alkilowy o prostym lub rozgałęzio-
nym łańcuchu, rodnik hydroksyalkilowy, alkoksy-
alkilowy, dwualkiloaminoalkilowy, cykloalkilowy,
hydrokso-cykloalkilowy, pirydyloalkilowy lub ar-
alkilowy, a R₃ oznacza atom wodoru, rodnik alki-
lowy lub arylowy, **znamienny tym**, że związek
o wzorze 3, w którym X oznacza dwa atomy wo-
doru albo atom tlenu, a Hal, R₁, R₂ i R₃ mają
wyżej podane znaczenie, redukuje się za pomocą
wodorków metali, albo redukuje się za pomocą
wodorków metali związek o wzorze 5, w którym
Hal, R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, przy
czym otrzymuje się związki o wzorze 1, w którym
R₃ oznacza atom wodoru, a Hal, R₁ i R₂ mają
wyżej podane znaczenie, albo 2-aminochlorowco-
benzylaminę o wzorze 2, w którym Hal, R₁ i R₂
mają wyżej podane znaczenie, lub korzystnie jej
sól addycyjną z kwasem, poddaje się reakcji
z aldehydem mrówkowym, przy czym otrzymuje
się związki o wzorze 1, w którym R₃ oznacza atom
wodoru, a Hal, R₁ i R₂ mają wyżej podane zna-
czenie, albo czterowodorochinazolinę o wzorze 4,
w którym R₃ oznacza atom wodoru lub rodnik
alkilowy, a R₂ ma wyżej podane znaczenie, chlo-
ruje się lub bromuje, przy czym otrzymuje się
związki o wzorze 1, w którym R₃ oznacza atom
wodoru lub rodnik alkilowy, R₁ — atom chloru
lub bromu, a Hal i R₂ mają wyżej podane znacze-
nie, a następnie otrzymane związki o wzorze 1
ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne
z kwasami.