

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(11) 183 173

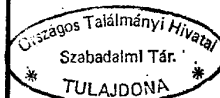
A bejelentés napja: (22) 80. 06. 24.

(21) (1559/80)

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₃
C 07 D 471/04

A közzététel napja: (41) (42) 83. 07. 28.

Megjelent: (45) 87. 02. 20.



Feltaláló(k): (72)

dr. Kökösi József, vegyész, 25 %, Budaörs, dr. Hermecz István, 25 %, dr. Mészáros Zoltán, 10 %, dr. Horváth Ágnes, 10 %, vegyészmérnökök, Vasváriné dr. Debreczy Lelle, vegyész, 10 %, dr. Szász György, gyógyszerész, 10 %, dr. Breining Tibor, vegyészmérnök, 10 %, Budapest

Szabadalmaz: (73)

CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt.,
Budapest

(54)

ELJÁRÁS 6-HIDRAZONO-PIRIDO[2,1-b]KINAZOLIN-11-ONOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az I általános képletű 6-hidrazono-pirido[2,1-b]kinazolin-11-onok és sóik előállítására – mely képletben

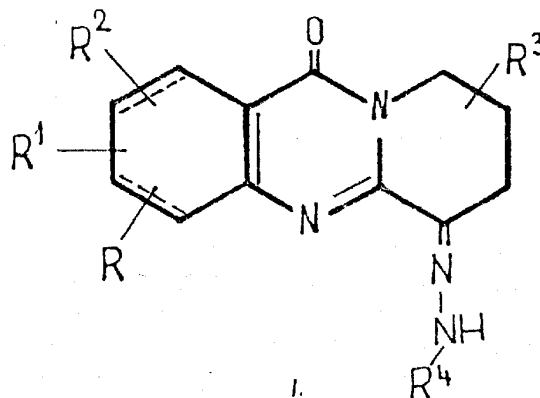
- R jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1–4 szénatomos alkoxi-, 2–5 szénatomos alkoxi-karbonil-, karboxi- vagy nitro-csoport;
 R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkoxi-csoport;
 R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkoxi-csoport;
 R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil-csoport;
 R^4 jelentése hidrogénatom vagy adott esetben 1–2 azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituált fenil-csoport, amely szubsztituensek halogénatom(ok), 1–4 szénatomszámú alkil-, 1–4 szénatomszámú alkoxi-, fenil-, fenoxi-, hidroxi-, 1–4 szénatomos alkanoil-, 2–5 szénatomos alkoxi-karbonil-, karboxi-, ciano-, 2–4 szénatomos dialkil-amino-, nitro-, trifluor-metil-csoport(ok) lehetnek, vagy naftil- vagy piridil-csoport;

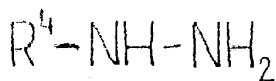
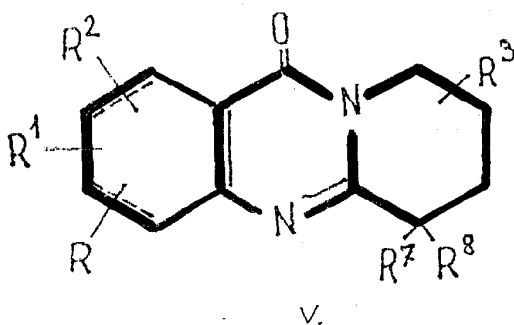
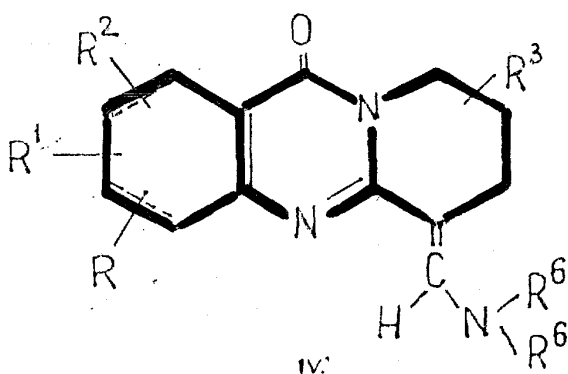
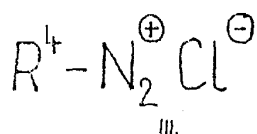
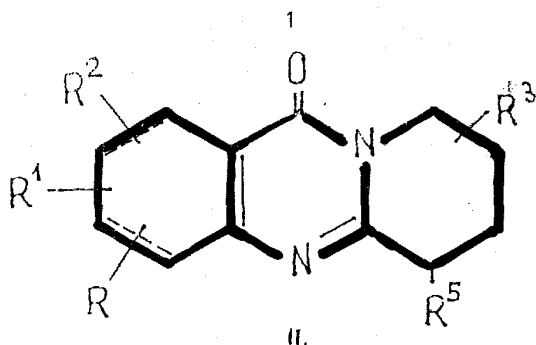
a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kettős kötést jelent – oly módon, hogy

a) R^4 helyén adott esetben 1–2 azonos vagy különböző szubsztituenssel helyettesített fenil-csoportot, naftil- vagy piridil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására valamely (II) általános képletű vegyületet – mely képletben R, R^1 , R^2 , R^3 és a

szaggatott vonal jelentése a tárgyi körben megadott, és R^5 jelentése hidrogénatom vagy formil-csoport – valamely (III) általános képletű diazóniumsóval (mely képletben R^4 jelentése a hidrogénatom kivételével a tárgyi körben megadott) reagáltatunk, vagy

b) R^4 helyén adott esetben 1–2 azonos vagy különböző szubsztituenssel helyettesített fenil-csoportot, naftil- vagy piridil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, valamely (IV) általános képletű vegyületet (mely képletben R, R^1 , R^2 , R^3 , és a szaggatott vonal jelentése a tárgyi körben megadott és R^6 jelentése 1–4 szénatomos alkil-csoport) valamely (III) általános képletű diazóniumsóval (mely képletben R^4 jelentése az a) eljárásban megadott) reagáltatunk, vagy





c) valamely (V) általános képletű vegyületet (mely képletben R , R^1 , R^2 , R^3 és a szaggatott vonal jelentése a tárgyi körben megadott, R^7 jelentése hidrogénatom vagy halogénatom és R^8 jelentése halogénatom) valamely (VI) általános képletű hidrazin-származékkal (mely képletben R^4 jelentése a tárgyi körben megadott) reagáltatunk.

Jelen találmányunk tárgya eljárás új (I) általános képletű 6-hidrazono-pirido[2,1-b]kinazolin-11-onok és sóik előállítására.

Ezek az új vegyületek alkaloidok előállításánál mint 5 kiindulási vegyületek nyerhetnek alkalmazást.

A pirido[2,1-b]kinazolin-11-onok részben mint alkaloidok (Chem. Comm. 1965, 267; Austral. J. Chem. 1966, 151; Chem. Ber. 1935, 68, 2221; J. Chem. Soc. 1956, 4694; Chem. Ber. 1962, 95, 2182), részben mint 10 kedvező farmakológiai tulajdonságokkal (J5-2077-093 számú japán, 2.812.585 számú NSZK, 847. 011 és 849.542 számú belga szabadalmi leírások) rendelkező vegyületek ismeretesek. Bejelentésünkben szereplő (I) általános képletű vegyületek újak, irodalomból ismeretlen pirido[2,1-b]kinazolin-11-on származékokat (Mosby: Heterocyclic Systems with bridgehead nitrogen atoms: 2. kötet, 1153–1159 oldalak; Interscience Publishers, Inc., New York, 1961.) képviselnek.

A találmány szerinti eljárással az (I) általános képletű 20 új pirido[2,1-b]kinazolin-11-onokat és sóikat – mely képletben

R jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1–4 szénatomos alkoxi-, 2–5 szénatomos alkoxi-karbonil-, karboxi- vagy nitro-csoport;

25 R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkoxi-csoport,

R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkoxi-csoport,

30 R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil-csoport,

R^4 jelentése hidrogénatom vagy adott esetben 1–2 azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituált fenil-csoport, amely szubsztituensek halogénatom(ok), 1–4 szénatomszámú alkil-, 1–4 szénatomszámú alkoxi-, fenil-, fenoxi-, hidroxi-, 1–4 szénatomos alkanol-, 2–5 szénatomos alkoxi-karbonil-, karboxi-, ciano-, 2–4 szénatomos dialkil-amino-, nitro-, trifluorometil-csoport(ok) lehetnek, naftil- vagy piridil-csoport,

40 a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kettős-kötést jelent – oly módon állíthatjuk elő, hogy

a) R^4 helyén adott esetben 1–2 azonos vagy különböző szubsztituenssel helyettesített fenil-csoportot – amely szubsztituensek halogén atom(ok), 1–4 szénatomszámú alkil-, 1–4 szénatomszámú alkoxi-, fenil-, fenoxi-, hidroxi-, 1–4 szénatomos alkanol-, 2–5 szénatomos alkoxi-karbonil-, karboxi-, ciano-, 2–4 szénatomos dialkil-amino-, nitro-, trifluorometil-csoport(ok) 50 lehetnek –, naftil- vagy piridil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására valamely (II) általános képletű vegyület – mely képletben R , R^1 , R^2 , R^3 és a szaggatott vonal jelentése a tárgyi körben megadott és R^5 jelentése hidrogénatom- vagy formil-csoport – valamely (III) általános képletű diazóniumsóval (mely képletben R^4 jelentése a hidrogénatom kivételével a tárgyi körben megadott) reagáltatunk, vagy

b) R^4 helyén adott esetben 1–2 azonos vagy különböző szubsztituenssel helyettesített fenil-csoportot – amely szubsztituensek halogén atom(ok), 1–4 szénatomszámú alkil-, 1–4 szénatomszámú alkoxi-, fenil-, fenoxi-, hidroxi-, 1–4 szénatomos alkanol-, 2–5 szénatomos alkoxi-karbonil-, karboxi-, ciano-, 2–4 szénatomos dialkil-amino-, nitro-, trifluorometil-csoport(ok) 65 lehetnek –, naftil- vagy piridil-csoportot tartalmazó (I)

általános képletű vegyületek előállítására, valamely (IV) általános képletű vegyületet (mely képletben R , R^1 , R^2 , R^3 és a szaggatott vonal jelentése a tárgyi körben megadott és R^6 jelentése 1–4 szénatomszámú alkil-csoport) valamely (III) általános képletű diazóniumsóval (mely képletben R^4 jelentése az a) eljárásban megadott) reagáltatunk, vagy

c) valamely (V) általános képletű vegyületet (mely képletben R , R^1 , R^2 , R^3 és a szaggatott vonal jelentése a tárgyi körben megadott, R^7 jelentése hidrogénatom vagy halogénatom és R^8 jelentése halogénatom) valamely (VI) általános képletű hidrazin-származékkal (mely képletben R^4 jelentése a tárgyi körben megadott) reagáltatunk, majd kívánt esetben egy ily módon kapott egy savas csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet bázissal képezett sójává alakítunk, egy (I) általános képletű vegyületet savval képezett addíciós sóvá alakítunk, egy (I) általános képletű vegyületet savval vagy bázissal képezett sójából felszabadítunk.

Az a) eljárásunk szerinti diazokapcsolási reakciót az irodalomból ismert módokon (Parmerter: Org. Reactions 1959, 10 pl-142; Phillips: Org. Reactions 1959, 10, 143–178. o.) valósíthatjuk meg.

Eljárásunk előnyös foganatosítási módja szerint a reakciót 50°C -nál alacsonyabb hőmérsékleten előnyösen -10°C és 20°C között végezzük. A komponensek adagolását kétféleképpen végezhetjük el: az adott (II) általános képletű vegyületet adagoljuk egy adott (III) általános képletű diazónium-só oldatához, vagy a fordított sorrendet alkalmazhatjuk. A komponenseket előnyösen ekvimoláris mennyiségben alkalmazhatjuk, azonban adott esetben valamely komponenst kis feleslegben is vehetjük.

A reakciót előnyösen vizes közegben, kívánt esetben vízzel elegyedő iners szerves oldószer jelenlétében végezhetjük. Iners szerves oldószerként alkánkarbonsavakat (előnyösen ecetsavat, propionsavat) savamidokat (előnyösen N,N-dimetil-formamidot), alkoholokat (előnyösen metanolt, etanolt, propanolt, izo-propanolt) ketonokat (előnyösen acetont, metil-etil-ketont), aromás bázisokat (előnyösen piridint) alkalmazhatunk. A reakciót előnyösen savmegkötőszer jelenlétében végezhetjük. Savmegkötőszerként alkáli-alkanoátokat (előnyösen nátrium-acetátot, kálium-acetátot) vagy alkálifém-hidroxidokat (előnyösen nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot) vagy alkálil-karbonátokat (előnyösen nátrium-karbonátot, kálium-karbonátot, nátrium-hidrogén-karbonátot) alkalmazunk.

A b) eljárásunk előnyös foganatosítási módja meg- egyezik az a) eljárásnál ismertettekkel.

A c) eljárásunk szerint az (I) általános képletű vegyületek valamely képviselőjét, (melyben R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és a szaggatott vonal jelentése a fent megadott) egy (V) általános képletű vegyület és egy (VI) általános képletű hidrazin reagáltatásával kapjuk. (V) általános képletű vegyületként előnyösen olyan származékokat alkalmazhatunk, amelyek halogénatomként R^8 és R^9 helyén klóratomot vagy brómatomot tartalmaznak. Az (V) és (VI) általános képletű vegyületeket előnyösen iners oldószer jelenlétében reagáltatjuk. Iners oldószerként alkanolokat (előnyösen metanolt, etanolt, propanolt, izo-propanolt, alkánkarbonsavakat (előnyösen ecetsavat, propionsavat), savamidokat (előnyösen N,N-dimetil-formamidot) aromás bázisokat (előnyösen piridint) alkalmazhatunk. A felsorolt oldószereket adott esetben

vízzel elegyíthetjük és ekkor víz és vízzel elegyedő szerves oldószer elegyében hajtjuk végre a reakciót. Kívánt esetben a reakcióban savmegkötőt is alkalmazhatunk. Savmegkötőszerként az a) eljárásnál ismertetett anyagokat alkalmazhatjuk. Eljárhatunk azonban oly módon is, hogy savmegkötőként az alkalmazott (VI) általános képletű hidrazin feleslegét alkalmazzuk. Eljárásunk előnyös megvalósításakor 1 mól (V) általános képletű vegyületre 1–8 mól, különösen előnyös módon 2,5–4,5 mól (VI) általános képletű hidrazint veszünk. A reakciót 0°C és 160°C közötti hőmérsékleten előnyösen 60°C és 120°C között, oldószer alkalmazásakor előnyösen az oldószer vagy oldószerelegy forráspontján végezzük. A reakcióidő, a reagáló vegyületektől függően 30 perctől 10 óráig változhat.

Az a), b) vagy c) eljárásnál a keletkezett (I) általános képletű vegyületek a reakcióelegyből kiválnak, vagy vízzel történő hígításkor kiválnak és így szűréssel, centrifugálással vagy egyéb szokásos módszerekkel a reakcióelegyből kinyerhetők.

Az (I) általános képletű vegyületek szerves vagy szervetlen savakkal sókat képeznek (például hidrokloridot, hidrobromidot, szulfátot, foszfátot, perklorátot, maleátot, acetátot).

Legalább egy karboxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek bázisokkal sókat képeznek, (például alkálifém-sók mint nátrium- vagy káliumsók; alkáliföldfém-sók mint kalcium- vagy magnéziumsók; szerves aminokkal képezett sók mint trietil-amin-, etanol-amin-sók).

A találmányunk szerinti (I) általános képletű vegyületeknek optikai és geometriai izomerjei, valamint tautomerjei is léteznek. Optikai izomeriára akkor van lehetőség, ha az (I) általános képletben R^3 jelentése hidrogénatomtól eltérő. A geometriai izomerek szerkezetét az (IA) és (IB) általános képletek mutatják be. A lehetséges tautomerek szerkezetét az A-reakciósmán szemléltettük. Találmányunk szerinti eljárás során az (I) általános képletű vegyületek tautomerjeinek, illetve izomerjeinek elegye keletkezik.

Egy kapott (I) általános képletű vegyületet savval vagy bázissal képezett sójából önmagában ismert módon felszabadíthatunk.

Egy kapott (I) általános képletű vegyületet szervetlen vagy szerves savval képezett addíciós sójává alakíthatunk. A sóképzést ismert módon a megfelelő (I) általános képletű vegyület és molekvivalens vagy feleslegben alkalmazott megfelelő sav iners szerves oldószerben történő reagáltatásával végezhetjük el.

Egy karboxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket megfelelő bázissal (például alkálifém-hidroxiddal, alkáliföldfém-hidroxiddal, szerves aminnal) önmagában ismert módon bázissal képezett sóikká alakíthatunk.

A kiindulási anyagként felhasznált vegyületek túlnyomó többsége ismert. A (II), (IV), és (V) általános képletű kiindulási vegyületek irodalomból ismertek. (J5 2077.093, Kokai Tokyo Koho 78.130.435 számú japán szabadalmi leírások; 849.542 és 847.011 számú belga szabadalmi leírások; 2.812.585 és 2.812.586 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírások, Mosby: Heterocyclic Systems with bridgehead nitrogen atoms; 2. kötet, 1153–1159 oldalak; Interscience Publishers, Inc., New York, 1961; Him. Ceterocikl. Soed.

1976, 1564–1569; 1979 684–691) vagy a fenti hivatkozásokban megadott módokon állíthatók elő.

Az (I) általános képletű vegyületek közbelső termékek Rutecarpin alkaloid és Rutecarpin analógok előállításánál.

Eljárásunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk.

1–22. példa

0.01 mól. R_1 jelentésének megfelelő aromás vagy aromás heterociklusos primer amin származékot 5 ml 1:1 hígítású 28 vegyesszázalékos sósav-oldattal elegyítünk és -5°C -ra hűtjük. Állandó kevertetés és hűtés mellett 0.69 g (0.01 mól) nátriumnitrit 5 ml vízzel készült oldatát lassan csepegtetjük hozzá. Becsepegtetés után a reakcióelegyet fél órát kevertetjük -5°C és 0°C között, azután az elegy kémhatását nátrium-acetát

hozzáadagolásával pH = 4-re állítjuk. Az elegyet 5 ml jégcettel hígítjuk és 2.0 g (0.01 mól) 11-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-11H-pirido[2,1-b]kinazolin 10 ml 50 térfogat-százalékos ecetsavval készült oldatát csepegtetjük hozzá. 5 Becsepegtetés után 3 órát kevertetjük a reakcióelegyet -5°C és 0°C közötti hőmérsékleten. Másnapig hűtőben állni hagyjuk. A kivált kristályokat szűrjük és vízzel mossuk. A kapott 6-fenilhidrazono-11-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-11H-pirido[2,1-b]kinazolinokat szükség esetén n-propanolos átkristályosítással tisztítjuk. Az előállított vegyületeket lásd az 1. számú táblázatban.

23–24. példa

15 Az 1–22. példánál megadott módon dolgozva, de kiindulási anyagként 11-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-11H-pirido[2,1-b]kinazolin helyett 11-oxo-1,2,3,4,6,7,8,9-oktahidro-20-11H-pirido[2,1-b]kinazolin alkalmazunk.

20 Az előállított vegyületeket lásd a 2. számú táblázatban.

1. számú táblázat

Példa R	Előállított (I) általános képletű vegyület				Op. $^\circ\text{C}$	Hozam %	Összegképlet	ANALÍZIS (%)					
	R^1	R^2	R^3	R^4				Számított			Talált		
	C	H	N	C	H	N							
1. H	H	H	H	Ph	182–184	90	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$	71.03	5.29	18.41	70.97	5.27	18.28
2. H	H	H	H	4-Cl-Ph	191–192	94	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{OCl}$	63.81	4.46	16.53	64.01	4.57	16.25
3. H	H	H	H	4-Me-Ph	187–188	88	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$	71.67	5.69	17.59	72.13	5.60	17.48
4. H	H	H	H	4-Br-Ph	180–183	84	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{OBr}$	56.41	3.94	14.61	56.24	3.85	14.51
5. H	H	H	H	4- CF_3 -Ph	195–197	83	$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{OF}_3$	61.28	4.06	15.04	61.89	4.12	14.86
6. H	H	H	H	4-PhO-Ph	178–180	83	$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$	72.71	5.08	14.13	72.50	4.96	14.07
7. H	H	H	H	3-Cl-Ph	181–183	89	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{OCl}$	63.81	4.46	16.53	63.53	4.58	16.65
8. 3-Cl	H	H	H	Ph	219–222	65	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{OCl}$	63.81	4.46	16.53	63.84	4.56	16.71
9. 3-Cl	H	H	H	4-Cl-Ph	227	64	$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OCl}_2$	58.08	3.79	15.05	58.04	3.73	14.72
10. H	H	H	9-Me	Ph	185–186	75	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$	71.67	5.69	17.59	71.52	5.66	17.53
11. H	H	H	H	1-naftil	192–193	86	$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$	70.57	4.84	14.96	70.55	4.84	14.40
12. H	H	H	H	2-naftil	220	96	$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$	70.57	4.84	14.96	70.33	4.65	14.87
13. H	H	H	H	4-Ac-Ph	255	81	$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$	69.34	5.23	16.17	69.33	5.35	16.28
14. 3-Cl	H	H	H	4-Me-Ph	231	64	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{OCl}$	58.72	4.65	14.42	58.88	4.78	15.18
15. H	H	H	H	4-HO-Ph	225 (B)	84	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}$	60.59	4.80	15.70	60.69	4.85	15.86
16. H	H	H	H	4-MeO-Ph	223	92	$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}$	61.53	5.16	15.10	62.10	5.23	14.90
17. H	H	H	H	4- NO_2 -Ph	250 (b)	92	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_3\text{Cl}$	56.17	4.18	18.19	56.04	4.19	18.89
18. H	H	H	H	4-F-Ph	245	90	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OFCI}$	60.25	4.49	15.61	60.59	4.46	15.02
19. H	H	H	H	4-HOOC-Ph	298 (b)	91	$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\cdot\text{HCl}$	59.30	4.45	14.55	59.39	4.60	14.52
20. H	H	H	H	3-piridil	188	23	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}\cdot\text{HCl}$	59.74	4.72	20.49	59.97	4.65	20.51
21. H	H	H	H	4-CN-Ph	217	82	$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}\cdot\text{HCl}$	62.38	4.41	19.14	62.24	4.50	19.32
22. 2-MeO	3-MeO	H	H	H	230 (b)	66	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$	65.92	5.53	15.37	65.72	5.26	15.21

2. számú táblázat

Példa	Előállított (I) általános képletű vegyület					Op. °C	Hozam %	Összegképlet	Analízis (%)					
	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				C	Számított H	N	C	Talált H	N
23.	H	H	H	H	Ph	205–208	85	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O	70,10	6,53	18,16	69,93	6,51	18,07
24.	H	H	H	9-Me	Ph	190–193	83	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O	70,78	6,87	17,37	70,55	6,91	17,27

25. példa

10,8 g (0,03 mól) 6,6-dibrom-6,7,8,9-tetrahydro-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]kinazolin és 13,0 g (0,12 mól) fenil-hidrazint 120 ml etanolban 4 órát forralunk. Lehűtés után a kivált kristályokat szűrjük. Az anályug be- párlásakor újabb kristályleválás történik, szűrjük és kevés alkohollal mossuk. Az egyesített, kiszűrt terméket 8,4 g (0,06 mól) nátrium-acetátot tartalmazó 150 ml vízben szuszpendáljuk, majd szűrjük és vízzel mossuk. 8,4 g (81 %) 6-fenilhidrazono-6,7,8,9-tetrahydro-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]kinazolin kapunk, amely izo-propanolból átkristályosítva 177–179 °C-on olvad, és az 1. példa szerint készült termékkel elkeverve nem ad olvadáspont-csökkenést.

26. példa

3,74 g (0,01 mól) 6,6-dibrom-9-metil-11-oxo-6,7,8,9-tetrahydro 11H-pirido[2,1-b]kinazolin és 4,32 g (0,04 mól) fenilhidrazint 40 ml etanolban 10 órát forralunk. Lehűtés után a kivált kristályokat szűrjük. A kiszűrt terméket 100 ml 2,72 g (0,02 mól) nátrium-acetátot tartalmazó vízben átsuszpendáljuk, szűrjük és vízzel mossuk. 2,4 g (75 %) narancssárga színű 6-fenilhidrazono-9-metil-11-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-11H-pirido[2,1-b]kinazolin kapunk, amely etanolos átkristályosítás után 185–187 °C-on olvad.

Analízis a C₁₉H₁₈N₄O összegképlet alapján:

Számított: C 71,67 %; H 5,69 %; N 17,59 %;

Talált: C 71,62 %; H 5,58 %; N 17,59 %.

27. példa

2,79 g (0,01 mól) 6-brom-11-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-11H-pirido[2,1-b]kinazolin és 2,16 g (0,02 mól) fenilhidrazint 30 ml etanolban 6 órát melegítünk 80 °C-on. Azután az etanolt harmadára besűkítjük. Hűtőben kristályosodni hagyjuk. A levált sárga kristályokat szűrjük, vízzel és etanollal mossuk. 2,1 g (69 %) 6-fenilhidrazono-11-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-pirido[2,1-b]kinazolin kapunk, amely izo-propanolból átkristályosítva 179–180 °C-on olvad, és akár az 1., akár a 25.) példa szerinti készült termékkel elkeverve nem ad olvadáspont-csökkenést.

Analízis a C₁₈H₁₆N₄O összegképlet alapján:

15 Számított: C 71,03 %; H 5,29 %; N 18,41 %;
Talált: C 70,88 %; H 5,25 %; N 18,38 %.

28. példa

0,93 g (0,9 ml, 0,01 mól) anilint 5 ml 1:1 hígítású 38 vegyesszázalékos sósavban oldjuk és –5 °C-ra hűtjük. Állandó hűtés és kevertetés mellett 0,69 g (0,01 mól) nátrium-nitrit 5 ml vízzel készült oldatát csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet fél órát kevertetjük –5 °C és 0 °C közötti hőmérsékleten, azután az oldat kémhatását pH = 4-re állítjuk nátrium-acetát hozzáadagolásával, majd 10 ml ecetsavval hígítjuk. A diazóniumsó oldatához –5 °C-ra lassú ütemben hozzácsepegtetjük 2,55 g 6-(dimetilamino-metilén)-11-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-11H-pirido[2,1-b]kinazolin 25 ml dimetil-formaniddal készült oldatát. A reakcióelegyet 3 órát kevertetjük 0 °C-on, majd hűtőben 1 éjszaka állni hagyjuk. Másnap vízzel hígítjuk és a levált kristályokat szűrjük és vízzel mossuk. 2,61 g (86 %) 6-fenilhidrazono-6,7,8,9-tetrahydro-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]kinazolin kapunk, amely izo-propanolból átkristályosítva 182–184 °C-on olvad, és az 1. példa szerint készült termékkel elkeverve nem ad olvadáspont-csökkenést.

Analízis a C₁₈H₁₆N₄O összegképlet alapján:

Számított: C 71,03 %; H 5,29 %; N 18,41 %;

Talált: C 70,93 %; H 5,24 %; N 18,33 %.

29. példa

0,93 g (0,01 mól) anilint 5 ml 1:1 hígítású 38 vegyesszázalékos sósavban oldunk és –5 °C-ra hűtünk. Állandó hűtés és kevertetés mellett 0,69 g (0,01 mól) nátrium-nitrit 5 ml vízzel készült oldatát csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet fél órát kevertetjük –5 °C és 0 °C közötti hőmérsékleten, azután az oldat kémhatását nátrium-acetát hozzáadagolásával pH = 4-re állítjuk és 10 ml ecetsavval hígítjuk. A reakcióelegyet 2,28 g (0,01 mól)

6-formil-11-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-11H-pirido[2,1-b]kinazolin 30 ml ecetsavval készült oldatát csepegtetjük lassú ütemben. 1 órát kevertetjük 0 °C alatti hőmérsékleten, azután egy éjszaka hűtőben állni hagyjuk. A levált kristályokat szűrjük és vízzel mossuk. 3,1 g (91 %) 6-fenilhidrazono-6,7,8,9-tetrahydro-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]kinazolin-hidrokloridot kapunk, amely 255 °C-on olvad.

Analízis a $C_{18}H_{17}N_4OCl$ összegképlet alapján:

Számított: C 63,60 %; H 5,04 %; N 16,48 %; Cl 10,16 %;

Talált: C 63,44 %; H 4,98 %; N 16,59 %; Cl 10,11 %.

30–33. példa

Az 1–22. példában megadott módon járva el és kiindulási pirido[2,1-b]kinazolin származékként a 30. példában 2,3,4-trimetoxi-11-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-11H-pirido[2,1-b]kinazolin, a 31. példában 11-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-11H-pirido[2,1-b]kinazolin-2-karbonsavat, a 32. példában etil-11-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-11H-pirido[2,1-b]kinazolin-2-karboxilátot, a 33. példában 11-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-11H-pirido[2,1-b]kinazolint alkalmazva a 3. számú táblázatban megadott 6-fenilhidrazono-11-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-11H-pirido[2,1-b]kinazolinokat kapjuk. Az átkristályosítást n-propanolból végezzük.

34–44. példa

A 23–24. példánál megadott módon dolgozva 11-oxo-1,2,3,4,6,7,8,9-oktahidro-11H-pirido[2,1-b]kinazolinokat alkalmazva a 4. számú táblázatban megadott 6-fenilhidrazono-4-oxo-1,2,3,4,6,7,8,9-oktahidro-11H-pirido[2,1-b]kinazolinokat állítottunk elő.

A 42. és 43. példánál a diazokapcsolási reakcióelegyből kivált kristályokat 5 vegyes százalékos nátrium-hidroxid oldatban szuszpendáljuk, majd kloroformmal kirázzuk a vizes oldatot. A vízmentes nátrium-szulfáttal szárított kloroformos oldatot bepároljuk és a maradékot kristályosítjuk.

15

3. számú táblázat

Példa	Előállított (I) általános képletű vegyület					Op. °C	Hozam %	Összegképlet	Analízis (%)					
	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				Számított	Talált				
									C	H	N	C	H	N
30.	2-OMe	3-OMe	4-OMe	H	Ph	187–9	77	$C_{21}H_{22}N_4O_4$	63,94	5,62	14,20	64,03	5,88	14,28
31.	2-COOH	H	H	H	Ph	257 (b)	30	$C_{19}H_{16}N_4O_3$	65,51	4,62	16,08	65,55	4,66	16,01
32.	2-COOEt	H	H	H	Ph	201	35	$C_{21}H_{20}N_4O_3$	67,00	5,35	14,88	67,03	5,45	14,85
33.	H	H	H	H	4-EtOOC-Ph	214	92	$C_{21}H_{20}N_4O_3$ HCl	61,09	5,09	13,57	61,25	4,99	13,58

4. számú táblázat

Példa						Op. °C	Hozam %	Összegképlet	Analízis (%)					
	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴				Számított	Talált				
									C	H	N	C	H	N
34.	H	H	H	H	4-Cl-Ph	220	73	$C_{18}H_{19}N_4Cl$	63,06	5,59	16,34	63,24	5,51	16,32
35.	H	H	H	9-Me	4-Cl-Ph	207–208	70	$C_{19}H_{21}N_4OCl$	63,95	5,93	15,70	64,14	6,17	15,78
36.	H	H	H	9-Me	4-NO ₂ -Ph	168–170	79	$C_{19}H_{21}N_5O_3HCl$	56,50	5,49	17,34	56,15	5,44	17,00
37.	H	H	H	H	4-Me-Ph	203–204	46	$C_{19}H_{22}N_4O$	70,78	6,88	17,38	70,63	6,56	17,17
38.	H	H	H	9-Me	4-Me-Ph	187–188	74	$C_{20}H_{24}N_4O$	71,40	7,19	16,65	71,17	6,96	16,72
39.	H	H	H	9-Me	4-Et-Ph	154–155	49	$C_{21}H_{26}N_4O$	71,97	7,48	15,99	71,58	7,52	16,03
40.	H	H	H	9-Me	4-MeO-Ph	161–162	42	$C_{20}H_{24}N_4O_2$	68,16	6,86	15,90	68,43	6,95	15,80
41.	H	H	H	9-Me	2-naftil	177–179	11	$C_{23}H_{24}N_4O$	74,17	6,50	15,04	74,13	6,40	14,72
42.	H	H	H	8-Me	Ph	219	59	$C_{19}H_{22}N_4O$	70,78	6,87	17,37	70,83	6,82	17,40
43.	H	H	H	9-Me	3,5-diCl-Ph	227–228	33	$C_{19}H_{20}N_4OCl_2$	58,33	5,15	14,31	58,40	5,23	14,27
44.	H	H	H	7-Me	Ph	200	59	$C_{19}H_{22}N_4O$	70,78	6,87	17,37	70,91	6,75	17,45

45. példa

0,46 g (0,005 mól) anilint 3 ml 1:1 hígítású 38 vegyesszázalékos sósavban oldunk és -5°C -ra hűtünk. Állandó hűtés és kevertetés mellett 0,35 g (0,005 mól) nátrium-nitrit 3 ml vízzel készült oldatát csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet fél órát kevertetjük -5°C és 0°C közötti hőmérsékleten, azután az oldat kémhatását nátrium-acetát hozzáadásával $\text{pH} = 4$ -re állítjuk. A reakcióelegybe 1,23 g (0,005 mól) 6-formil-11-oxo-1,2,3, 4,6,7,8,9-oktahidro-11H-pirido[2,1-b]kinazolin 15 ml 75 térfogatszázalékos ecetsavban készült oldatát csepegtetjük lassú ütemben 3 órát kevertetjük 0°C alatti hőmérsékleten, azután egy éjszaka hűtőben állni hagyjuk, majd 30 ml vízzel meghígítjuk. A levált kristályokat szűrjük és vízzel mossuk. 1,3 g (73 %) 6-fenilhidrazono-11-oxo-1,2,3,4,6,7,8,9-oktahidro-11H-pirido[2,1-b]kinazolin-hidrokloridot kapunk, amely $242\text{--}244^{\circ}\text{C}$ -on olvad.

Analízis a $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{OCl}$ összegképlet alapján:

Számított: C 63,59 %; H 6,46 %; N 15,61 %; Cl 9,88 %;
Talált: C 63,21 %; H 6,28 %; N 15,75 %; Cl 9,65 %.

46–48. példa

Az 1–22. példa szerint dolgozva azzal a különbséggel, hogy a kiindulási pirido[2,1-b]kinazolinaként a 46. példában 11-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-11H-pirido[2,1-b]kinazolin, aromás aminként pedig a 4-amino-bifenilt; a 47. példában a kiindulási pirido[2,1-b]kinazolinaként metil-11-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-11H-pirido[2,1-b]kinazolin-2-karboxilátot; a 48. példában pedig 2-nitro-11-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-11H-pirido[2,1-b]kinazolin alkalmazunk. (5. táblázat.)

49. példa

A 28. példa szerint dolgozva, azzal a különbséggel, hogy anilin helyett p-dimetilamino-anilint használunk. 6-(4-dimetilamino-fenilhidrazono)-6,7,8,9-tetrahidro-11-oxo-11H-pirido[2,1-b]kinazolin kapunk 27 %-os hozammal.

Analízis a $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$ képlet alapján:

Számított: C 69,14 %; H 6,09 %; N 20,15 %;
Talált: C 69,08 %; H 6,12 %; N 20,25 %.

5

10

15

20

25

50. példa

1,21 g (0,01 mól) 2,6-dimetilanilint 5 ml 1:1 hígítású 18 vegyesszázalékos sósavban oldunk és -5°C -ra hűtjük. Állandó hűtés és kevertetés mellett 0,69 g (0,01 mól) nátrium-nitrit 5 ml vízzel készült oldatát csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet fél órát kevertetjük -5°C és 0°C közötti hőmérsékleten. Azután az oldat kémhatását nátrium-acetát adagolásával $\text{pH} = 4$ -re állítjuk, majd 10 ml ecetsavval hígítjuk. A diazóniumsó oldatához 2,0 g (0,01 mól) 11-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-11H-pirido[2,1-b]kinazolin 10 ml 50 vegyesszázalékos ecetsavval készült oldatát csepegtetjük -5°C és 0°C közötti hőmérsékleten. A reakcióelegyet 3 órát kevertetjük 0°C -on, majd 1 éjszaka hűtőben állni hagyjuk. Másnap a reakcióelegyet vízzel hígítjuk és a levált kristályokat szűrjük, vízzel mossuk. Szárítás után a kiszűrt terméket izo-propanolos átkristályosítással tisztítjuk. 1,5 g (35 %) 6-(2,6-dimetil-fenilhidrazono)-11-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-11H-pirido[2,1-b]kinazolin kapunk, amely $146\text{--}149^{\circ}\text{C}$ -on olvad.

Analízis a $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$ képlet alapján:

Számított: C 72,26 %; H 6,06 %; N 16,85 %;
Talált: C 72,22 %; H 6,00 %; N 16,81 %.

51. példa

1 g 6-fenilhidrazono-11-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-11H-pirido[2,1-b]kinazolin hidrokloridot 30 ml dimetilformamidban oldunk és 1 g nátrium-acetátot adunk az oldathoz. 1 óra kevertetés után az oldatot 50 ml vízzel hígítjuk és a leváló csapadékot kiszűrjük és vízzel mossuk. Szárítás után a terméket etanolos átforralással tisztítjuk. 0,5 g (56 %) 6-fenilhidrazono-11-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-11H-pirido[2,1-b]kinazolin kapunk, amely $182\text{--}184^{\circ}\text{C}$ -on olvad.

40

45

45

50

Analízis a $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ képlet alapján:

Számított: C 71,03 %; H 5,29 %; N 18,41 %;
Talált: C 70,98 %; H 5,34 %; N 18,37 %.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű 6-hidrazono-pirido[2,1-b]kinazolin-11-onok és sóik előállítására – mely képletben

5. számú táblázat

Példa	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Op. $^{\circ}\text{C}$	Hozam %	Összegképlet	Analízis					
									Számított			Talált		
									C	H	N	C	H	N
46.	H	H	H	H	-Ph-Ph	198–199	89	$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$	75,77	5,29	14,72	75,82	5,31	14,66
47.	2-COOCH ₃	H	H	H	-Ph	230–232	92	$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$	66,28	5,00	15,46	66,34	5,05	15,40
48.	2-NO ₂	H	H	H	-Ph	247–248	81	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_3$	61,88	4,32	20,04	62,00	4,40	19,89

- R jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1–4 szénatomos alkoxi-, 2–5 szénatomos alkoxi-karbonil-, karboxi- vagy nitro-csoport;
- R¹ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkoxi-csoport;
- R² jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkoxi-csoport;
- R³ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil-csoport;
- R⁴ jelentése hidrogénatom vagy adott esetben 1–2 azonos vagy különböző szubsztituenssel szubsztituált fenil-csoport, amely szubsztituensek halogénatom(ok), 1–4 szénatomszámú alkil-, 1–4 szénatomszámú alkoxi-, fenil-, fenoxi-, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkanoil-, 2–5 szénatomos alkoxi-karbonil-, karboxi-, ciano-, 2–4 szénatomos dialkil-amino-, nitro-, trifluor-metil-csoport(ok) lehetnek, valamint naftil- vagy piridil-csoport;

a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kettős kötést jelent – *azzal jellemezve*, hogy

a) R⁴ helyén adott esetben 1–2 azonos vagy különböző szubsztituenssel helyettesített fenil-csoportot – amely szubsztituensek halogén atom(ok), 1–4 szénatomszámú alkil-, 1–4 szénatomszámú alkoxi-, fenil-, fenoxi-, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkanoil-, 2–5 szénatomos alkoxi-karbonil-, karboxi-, ciano-, 2–4 szénatomos dialkil-amino-, nitro-, trifluor-metil-csoport(ok) lehetnek – vagy naftil- vagy piridil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására valamely (II) általános képletű vegyületet – mely képletben R, R¹, R², R³ és a szaggatott vonal jelentése a tárgyi körben megadott és R⁵ jelentése hidrogénatom vagy formil-csoport – valamely (III) általános képletű diazóniumsóval (mely képletben R⁴ jelentése a hidrogénatom kivételével a tárgyi körben megadott) reagáltatunk, vagy

b) R⁴ helyén adott esetben 1–2 azonos vagy különböző szubsztituenssel helyettesített fenil-csoportot – amely szubsztituensek halogén atom(ok), 1–4 szénatomszámú alkil-, 1–4 szénatomszámú alkoxi-, fenil-, fenoxi-, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkanoil-, 2–5 szénatomos alkoxi-karbonil-, karboxi-, ciano-, 2–4 szénatomos dialkil-amino-, nitro-, trifluor-metil-csoport(ok) lehetnek – vagy naftil- vagy piridil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, valamely

(IV) általános képletű vegyületet (mely képletben R, R¹, R², R³ és a szaggatott vonal jelentése a tárgyi körben megadott és R⁶ jelentése 1–4 szénatomszámú alkil-csoport) valamely (III) általános képletű diazóniumsóval (mely képletben R⁴ jelentése az a) eljárásban megadott) reagáltatunk, vagy

c) valamely (V) általános képletű vegyületet (mely képletben R, R¹, R², R³ és a szaggatott vonal jelentése a tárgyi körben megadott, R⁷ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom és R⁸ jelentése halogénatom) valamely (VI) általános képletű hidrazin-származékkal (mely képletben R⁴ jelentése a tárgyi körben megadott) reagáltatunk. majd kívánt esetben egy ily módon kapott egy savas csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet bázissal képezett sójává alakítunk, egy (I) általános képletű vegyületet savval képezett addíciós sóvá alakítunk; egy (I) általános képletű vegyületet savval vagy bázissal képezett sójából felszabadítunk.

2. Az 1. igénypont szerint a) és b) eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót 50 °C-nál alacsonyabb hőmérsékleten, előnyösen –10 és 20 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerint a) és b) eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót víz és szerves oldószer elegyében végezzük.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy szerves oldószerként 2–4 szénatomszámú alkánkarbonsavat alkalmazunk.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy alkánkarbonsavként ecetsavat alkalmazunk.

6. Az 1. igénypont szerinti c) eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót 60 °C és 120 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

7. Az 1. igénypont szerinti c) eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót oldószer jelenlétében végezzük.

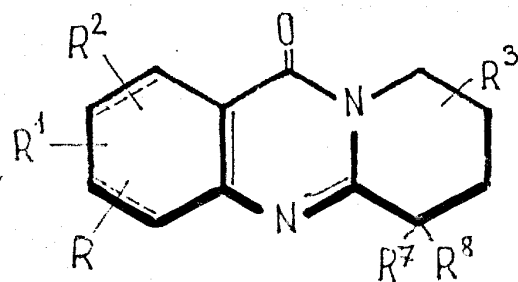
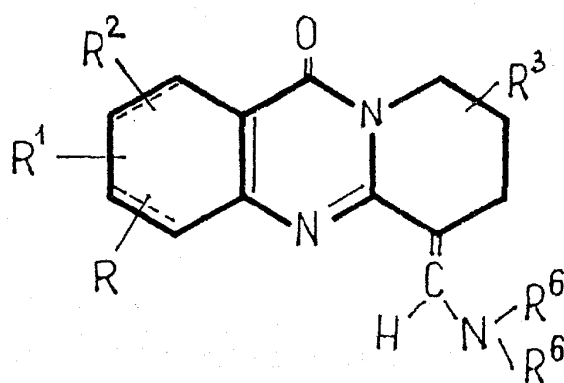
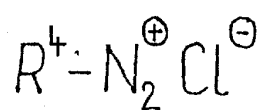
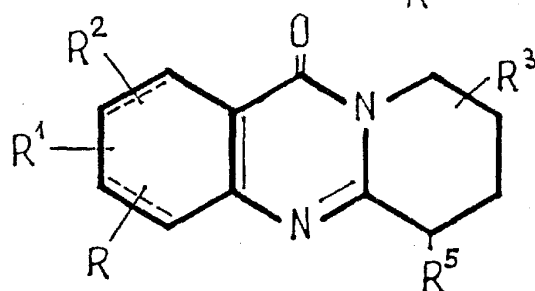
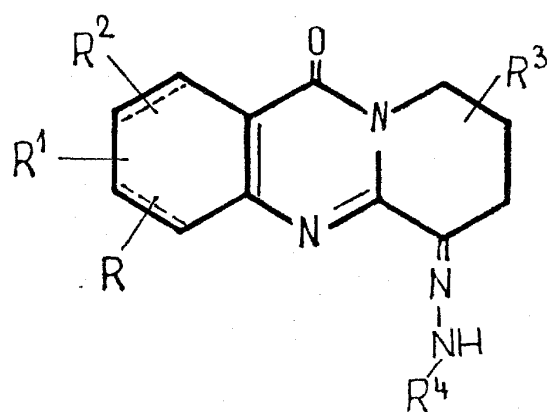
8. A 7. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy szerves oldószerként 1–4 szénatomszámú alkanolt alkalmazunk.

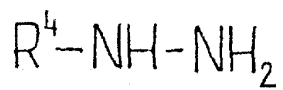
9. Az 1. igénypont szerinti c) eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként R⁷ helyén hidrogénatomot vagy brómatomot, R⁸ helyén brómatomot tartalmazó (V) általános képletű vegyületet alkalmazunk (mely képletben R, R¹, R², R³ és a szaggatott vonal jelentése a fent megadott).

2 db ábra

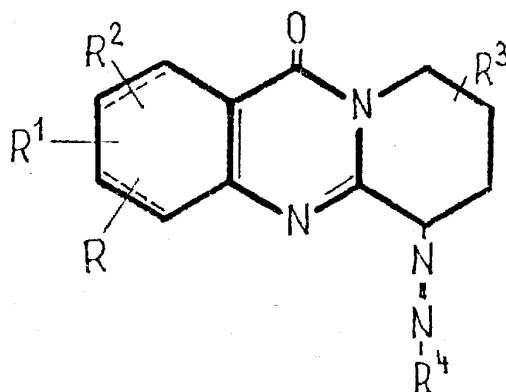
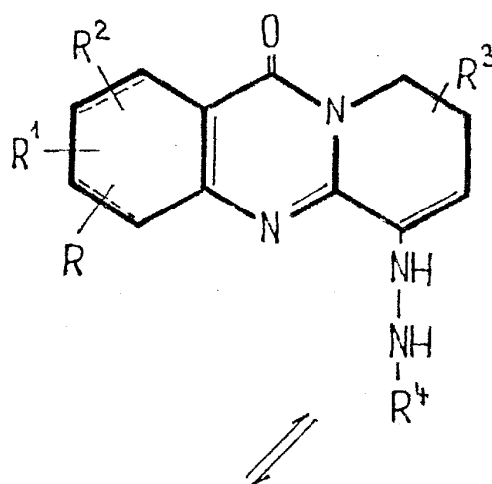
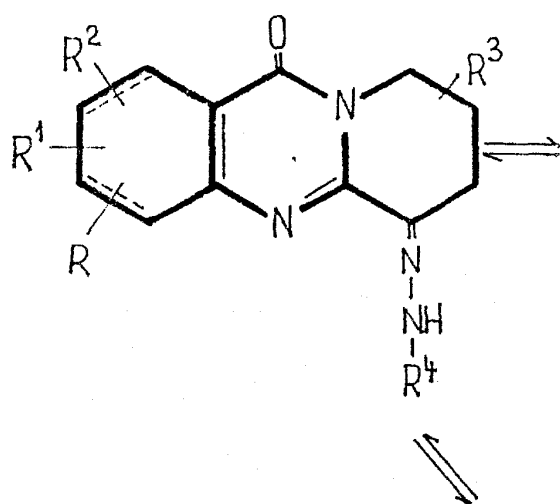
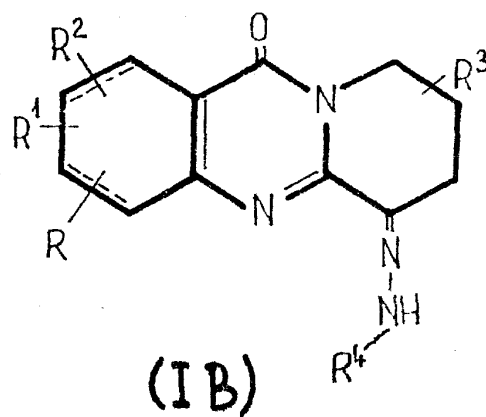
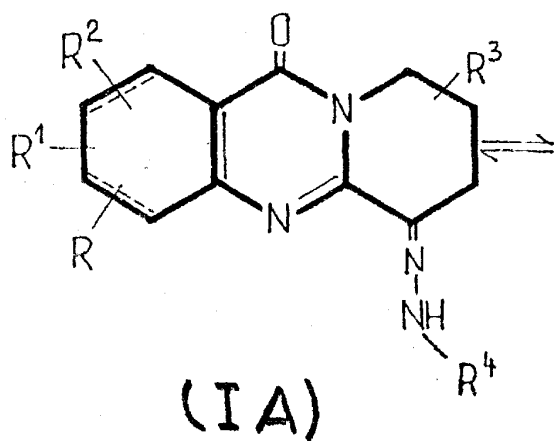
Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Megjelent: a Műszaki Könyvkiadó gondozásában

COPYLUX Nyomdaipari és Sokszorosító Kiszervezet





VI.



A reakció séma