



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 30.11.77 (P. 202532)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 18.06.79

Opis patentowy opublikowano: 30.11.1981

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl.² C07D 221/18

Twórca wynalazku: Marian Bała

Uprawniony z patentu: Polska Akademia Nauk Instytut Farmakologii,
Kraków (Polska)

Sposób otrzymywania nowych pochodnych 2,3-benzo-4-azafluorenonu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania nowych pochodnych 2,3-benzo-4-azafluorenonu o wzorze 1, w którym R oznacza atom chloru, grupę wodorotlenową, niższą grupę alkoksylową, zwłaszcza metoksyłową lub grupę fenoksyłową.

Wymienione pochodne są związkami drobnokrystalicznymi o żółtym zabarwieniu lub bezbarwne. W wodzie są nierozpuszczalne. Badania farmakologiczne wykazały, że posiadają one działanie przeciwbólowe, co sprawdzono w teście gorącej płytki i fenylobenzochinonowym u myszy. Wykazują one również działanie przeciwpalne na karageninowy obrzęk łapy szczura. Ze względu na powyższe właściwości mogą one znaleźć zastosowanie jako środki terapeutyczne.

Sposobem według wynalazku pochodne o wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie, otrzymuje się na drodze reakcji pochodnej kwasu 2-fenylo-chinolino-3-karboksylowego o wzorze 2, w którym R oznacza atom chloru lub grupę hydroksylową, a R' oznacza atom chloru, grupę etoksyłową lub aminową, z kwasem polifosforowym o zawartości najkorzystniej około 82% P₂O₅. Proces prowadzi się w temperaturze podwyższonej korzystnie w zakresie 130—160°C.

Jeżeli sposobem według wynalazku jako produkt końcowy otrzyma się związek o wzorze 1, w którym R oznacza grupę hydroksylową, wówczas pochodną tę można ewentualnie przeprowadzić w pochodną 1-chlorową na drodze reakcji z chłorkiem tionylu. Otrzymany jako produkt reakcji związki o wzorze 1, w którym R oznacza atom chloru można również ewentualnie przekształcić

2

w znany sposób w pochodną 1-alkoksylową lub 1-fenoksyłową przez ogrzewanie odpowiednio z alkoksylanem sodowym w metanolu lub z fenolem.

Właściwości przedstawicieli związków otrzymywanych 5 sposobem według wynalazku przytoczone są w tablicy.

Tablica

Nr	Związek o wzorze 1 w którym R oznacza grupę	Temperatura topnienia	Postać krystaliczna	Temperatura topnienia soli °C
1	-CL	201	bezbarwne igły (benzen)	—
2	-OH	> 400	żółte igły (DMF)	sól sodowa > 400
3	-OCH ₃	152—154	bezbarwne igły (cykloheksan)	—
4	-OC ₆ H ₅	244	bezbarwne płytki (toluen)	—

Przykłady ilustrują sposób według wynalazku.

Przykład I. Chlorek kwasu 4-chloro-2-fenylo-chinolino-3-karboksylowego (0,1 mola) ogrzewano z 10-krotną wagowo ilością kwasu polifosforowego o za-

wartości 82% P_2O_5 przez 3 godziny w temperaturze 130—140°C. Następnie mieszaninę reakcyjną wiano do wody i zobojętniono stężonym amoniakiem. Wydzielony produkt oczyszczono przez krystalizację z acetonu i ksylenu. Otrzymano 1-chloro-2,3-benzo-4-azofluorennon z wydajnością 78 %.

Przykład II. Amid kwasu 4-chloro-2-fenyl-chinolino-3-karboksylowego (0,1 mola) ogrzewano z 10 krotną wagowo ilością kwasu polifosforowego (82% P_2O_5) przez 3 godziny w temperaturze 140—150°C. Produkt wydzielono i oczyszczono jak w przykładzie I. Otrzymano 1-chloro-2,3-benzo-4-azofluorennon z wydajnością 52%.

Przykład III. Ester etylowy kwasu 4-hydroksy-2-fenyl-chinolino-3-karboksylowego (0,1 mola) ogrzewano z 10 krotną ilością kwasu polifosforowego (82% P_2O_5) przez 3 godziny w temperaturze 150—160°C. Mieszaninę poreakcyjną po ochłodzeniu wiano do wody i odsączono osad. Osad rozpuszczono na gorąco w 80% etanolu z dodatkiem 20% wodnego roztworu KOH. Po ochłodzeniu z roztworu wykryształizowała sól potasowa produktu. Sól rozłożono 10% kwasem solnym. Otrzymano 1-hydroksy-2,3-benzo-4-azofluorennon z wydajnością 60%.

Przykład IV. 1-chloro-2,3-benzo-4-azofluorennon (0,01 mola) otrzymany według przykładu I wprowadzono do roztworu 0,01 mola metalicznego sodu w 50 ml absolutnego metanolu i ogrzewano do wrzenia przez 1 godzinę. Roztwór wiano do wody i odsączono wytrącony osad. Produkt oczyszczono przez krystalizację z cykloheksanu. Otrzymano 1-metoksy-2,3-benzo-4-azofluorennon z wydajnością 80%.

Przykład V. 1-chloro-2,3-benzo-4-azofluorennon (0,02 mola) otrzymany według przykładu II ogrzewano do wrzenia przez 2 godziny w 25 g fenolu. Po ochłodze-

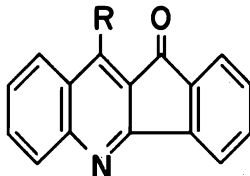
niu dodano do mieszaniny reakcyjnej 100 ml etanolu i wiano roztwór do 500 ml 50% wodorotlenku potasu. Odsączony osad suszono i krystalizowano z ksylenu. Otrzymano 1-fenoksy-2,3-benzo-4-azofluorennon z wydajnością 46%.

Przykład VI. 1-Hydroksy-2,3-benzo-4-azofluorennon (0,1 mola) otrzymany według przykładu III ogrzewano w 200 ml chlorku tionylu. Po oddestylowaniu około 100 ml nadmiaru rozpuszczalnika pozostałość wlewało do 500 g lodu. Wytrącony osad po odsączeniu rozcierano w stężonym amoniaku i oczyszczono jak w przykładzie I. Otrzymano 1-chloro-2,3-benzo-4-azofluorennon z wydajnością 70%.

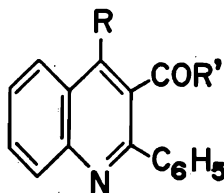
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania nowych pochodnych 2,3-benzo-4-azofluorennonu o wzorze 1, w którym R oznacza atom chloru, grupę wodorotlenową, niższą grupę alkoksylową, zwłaszcza metoksylową lub grupę fenoksylową, **znamienny tym**, że pochodną kwasu 2-fenylchinolino-3-karboksylowego o wzorze 2, w którym R oznacza atom chloru lub grupę hydroksylową, a R' oznacza atom chloru, grupę etoksylową lub aminową poddaje się reakcji z kwasem polifosforowym, a otrzymany związek o wzorze 1, jeżeli R oznacza grupę hydroksylową ewentualnie przeprowadza się w pochodną 1-chlorową na drodze reakcji z chlorkiem tionylu i związek o wzorze 1, w którym R oznacza atom chloru ewentualnie przeprowadza się w znany sposób w pochodną 1-alkoksylową lub 1-fenoksylową.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że produkt we wzorze 1, w którym R oznacza atom chloru przekształca się w pochodną 1-alkoksylową lub 1-fenoksylową przez ogrzewanie odpowiednio z alkoksylanem sodowym w alkoholu lub z fenolem.



Wzór 1



Wzór 2