

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 752487 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **752487**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **04.09.1975**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **04.09.1975**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **07.03.1976**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

06.09.1974 GB 7439143

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Pfizer Corporation, Calle 15 1/2, Avenida Santa Isabel, Colon, PANAMA, (PA)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Thomas, Michael Barrie, Great Mongeham, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 •Williams, Michael Trevelyn, Kent, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä kinoksaliini- ja kinatsoliinijohdannaisten valmistamiseksi

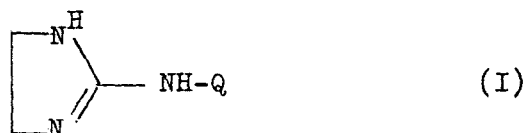
Förfarande för framställning av kinoxalin- och kinzolinderivat

Pfizer Corporation, Calle 15 1/2, Avenida Santa Isabel, Colon, Panama

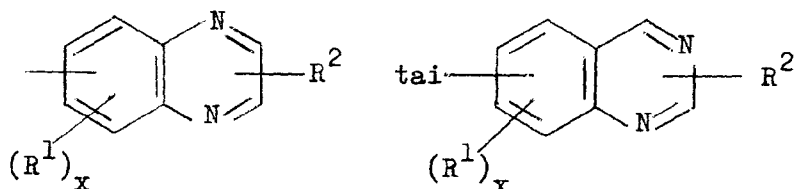
Menetelmä kinoksaliini- ja kinatsoliinijohdannaisten valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av kinoxalin- och kinazolinderivat

Tämä keksintö koskee menetelmää kinoksaliini- ja kinatsoliini-johdannaisten valmistamiseksi, joita on selostettu ja joille on vaadittu patenttisuojaa brittiläisessä patentissa no: 1,381,979.

Keksinnön mukaisesti aikaansaadaan menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on



jossa Q vastaa ryhmää, jonka kaava on:



joissa vapaa valenssi voi olla missä tahansa kinoksaliini- tai kinatsoliinirenkään 5-, 6-, 7- tai 8-asemassa;

$(R^1)_x$ vastaa enintään kolmea valinnaista, missä tahansa jäljellä olevassa 5-, 6-, 7- tai 8-asemissa olevaa substituenttia, kun R^1 :n ollessa halogeeniatomi tai alempialkyyli-, alempialkoksi- tai trifluorimetyyli-ryhmä ja x :n ollessa 0 - 3;

ja R^2 vastaa valinnaista kinoksaliini- tai vastaavasti kinatsoliinirenkään joko 2- tai 3-, tai 2- tai 4-asemassa olevaa substituenttia, R^2 :n ollessa vetyatomi tai alempialkyyli- tai alempialkoksiryhmä;

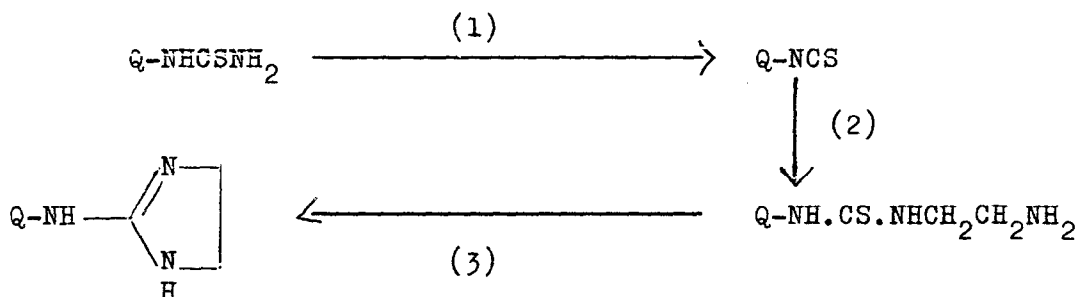
tunnettu siitä, että menetelmässä kuumentetaan tioureido-yhdistettä, jonka kaava on $Q-NHCSNH_2$, jossa Q on edellä määritelty,

vastaavaan isotiosyanaatin valmistamiseksi, jonka kaava on $Q-NCS$, isotiosyanaatin annetaan reagoida etyleenidiamiinin kanssa β -aminoetyyli-tioureido-yhdisteen muodostamiseksi, jonka kaava on $Q-NH.CS.NHCH_2CH_2NH_2$, syklisoidaan β -aminoetyyli-tioureido-yhdiste yhdisteen muodostamiseksi, joka vastaa kaavaa (I), viimeksi mainittu otetaan talteen tuotteena, ja, vaihtoehtoisesti, tuote muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happo-additiosuolaksi.

Ilmaisu "alempi" käytettynä alkyyli- tai alkoksiryhmän yhteydessä tarkoittaa, että ryhmä sisältää 1 - 6 hiiliatomia.

Kaavaa $Q-NHCSNH_2$ vastaavia tioureido-yhdisteitä voidaan valmistaa edellä mainitussa brittiläisessä patentissa selostetulla tavalla, edullisesti antamalla vastaavan kaavan $Q-NH_2$ mukaisen amiinin reagoida bentsoyyli-isotiosyanaatin kanssa vastaavan N-bentsoyyli-tioureido-yhdisteen muodostamiseksi, minkä jälkeen tioureido-yhdiste hydrolysoidaan. Bentsoyyli-isotiosyanaattia voidaan valmistaa in situ bentsoyylikloridista ja ammonium-isotiosyanaatista.

Keksinnön mukainen menetelmä voidaan esittää seuraavalla tavalla:



Vaiheen (1) reaktio voidaan suorittaa kuumentamalla tioureido-yhdistettä sopivassa neutraalissa orgaanisessa liuottimessa. Korkeat lämpötilat ovat yleensä välttämättömät, edullisesti välillä $130 - 170^\circ\text{C}$:n lämpötilat.

Reaktio suoritetaan tyypillisesti kiehuttamalla tioureido-yhdistettä enintään noin 20 tunnin ajan korkealla kiehuvaassa orgaanisessa liuottimessa, johon isotiosyanaatti liukenee, edullisesti klooribentseenissä tai bromibentseenissä. On todettu, että yleensä halutun kaavaa (I) vastaavan tuotteen saannot saadaan paremmiksi, jos isotiosyanaatti-välituotetta ei eristetä, vaan, jos esiin halutaan isotiosyanaatti voidaan eristää esim. haihduttamalla liuos kuiviin tai haihduttamalla osa liuottimesta, minkä jälkeen yhdisteen annetaan kiteytyä jäähtyessään.

Vaiheessa (2) isotiosyanaatin annetaan reagoida ylimäärin (esim. 5 moolia) käytetyn etyleenidiamiinin kanssa sopivassa liuottimessa, esim. pienimolekyylisessä alkanolissa kuten metanolissa, etanolissa, tai isopropanolissa, jossa β -aminoetyyli-yhdiste muodostuu liuoksessa. Reaktio suoritetaan edullisesti lisäämällä isotiosyanaatin kuumaa kloori- tai bromibentseeniliuosta kuumaan, edullisesti kiehuvaan etyleenidiamiinin ja pienimolekyyliseen alkanoliliuokseen. Näissä olosuhteissa β -aminoetyyli-tioureido-yhdiste syklisoituu automaattisesti, jolloin saadaan haluttua kaavaa (I) vastaavaa tuotetta, so. vaiheet (2) ja (3) voidaan suorittaa yhtenä työvaiheena, nimittäin lisäämällä isotiosyanaatin kloori- tai bromibentseeniliuosta etyleenidiamiinin pienimolekyylisen alkanolisen alkanoliliuokseen ja kuumentamalla, edullisesti kiehuttaen, noin 24 tuntia. Lopputuotteen saannon parantamiseksi voi olla välttämätöntä, että syklisointi suoritetaan elohopea- tai kuparioksidikatalysaattorin läsnäollessa, tai liuottimena käytettyyn aineeseen liukenevan orgaanisen elohopea- tai kuparisuolan läsnäollessa, kuten edellä mainitussa patentissa on selostettu. Valmistettaessa ensisijaista yhdistettä, nimittäin 5-bromi-6-[2-imidatsolin-2-yyliamino]-kinoksaliinia, katalysaattorin käytön ei ole todettu olevan välttämätöntä.

Jos β -aminoetyyli-tioureido-yhdiste halutaan eristää, vaihe (2) voidaan suorittaa antamalla isotiosyanaatin reagoida etyleenidiamiinin kanssa huoneen lämpötilassa enintään muutaman tunnin ajan liuottimessa, kuten dietyylieetterissä, bentseenissä, kloroformissa tai dioksaanissa, josta yhdiste saostuu ja voidaan ottaa talteen suodattamalla, minkä jälkeen syklisointivaihe (3) suoritetaan kiehuttamalla eristettyä β -aminoetyyli-tioureido-yhdistettä pienimolekyylisessä alkanolissa.

Kaavaa (I) vastaava tuote otetaan tavallisesti talteen antamalla reaktioseoksen jäähtyä ja sekoittamalla sitä, jolloin tuote saostuu reaktioseoksesta. Voi kuitenkin olla välttämätöntä, että liuottimen annetaan haihtua osittain ennen kuin kiteytyminen tapahtuu, tai jopa haihduttaa reaktioseos täysin kuiviin vakuuissa, jotta haluttu tuote saataisiin talteen. Kun käytetään syklisointikatalysaattoria, reaktioseos on suodattettava ennen kiteyttämistä tai kuivinhaihduttamista, jotta sivutuotteena muodostunut elohopea- tai kuparisulfidi saataisiin poistetuksi.

Tuote voidaan kiteyttää uudelleen vapaana emäksenä tai muuttaa happoadditiosuolaksi antamalla sen reagoida tavalliseen tapaan sopivan hapon kanssa.

Ensisijaisia kaavaa (I) vastaavia yhdisteitä, joita voidaan valmistaa tämän keksinnön mukaisella menetelmällä, ovat yhdisteet joissa $(R^1)_x$ vastaa halogeeniatomia, lähinnä bromiatomia, ja/tai yhdisteet, joissa 2-imidatsolin-2-yyliamino-ryhmä on kinoksaliini- tai kinatsoliinirenkaan 6- tai 7-asemassa. Täsmällisemmin sanoen kun 2-imidatsolin-2-yyliamino-ryhmä on 6-asemassa, $(R^1)_x$ on ainoa halogeeni 5-asemassa, ja kun imidatsoliini-ryhmä on 7-asemassa, $(R^1)_x$ on ainoa halogeeniatomi 8-asemassa.

Kuten aikaisemmin on mainittu, suositeltavin kaavaa (I) vastaava yhdiste on 5-bromi-6[2-imidatsolin-2-yyliamino]kinoksaliini.

Kuten edellä mainitussa patentissa on mainittu, kaavaa (I) vastaavat yhdisteet ovat arvokkaita liikapaineisuutta ehkäiseviä aineita.

Keksinnön mukaista menetelmää valaistaan seuraavan esimerkin avulla, jossa kaikki lämpötilat on ilmoitettu Celsius-asteina.

Esimerkki

Osa A

5-bromi-6-tioureidokinoksaliinin valmistus

Seosta, jossa oli 6-amino-5-bromikinoksaliini-hydrobromidia (2,09 kg) ja deionisoitua vettä (14 l), sekoitettiin 50°C:ssa, suodatettiin lämpimänä, ja kiinteä aine pestiin lämpimällä vedellä (2 x 3,45 l) ja heitettiin pois. Yhdistettyyn suodokseen ja pesuvesiin lisättiin sitten vedetöntä natriumasetaattia (0,843 kg) ja jäädytetty seos uutettiin metyleenikloridilla (5 x 15 l). Yhdistetyt metyleenikloridiuutteet haihdutettiin kuiviin ja jällelle jäänyt 6-amino-5-bromi-kinoksaliini liuotettiin asetoniin (22 l).

Seosta, jossa oli bentsoyylikloridia (0,950 kg), ammoniumtiosyanaattia (0,565 kg) ja asetonia (13 l) sekoitettiin kiehua 15 minuuttia.

Seosta jäädytettiin hiukan ja sekoitettiin lisättäessä 20 minuutin kuluessa 6-amino-5-bromikinoksaliinin asetoniliuos. Saatua suspensiota lämmitettiin paluujäähdyttäjän alla kiehua 45 minuuttia ja sen jälkeen asetoni tislattiin pois lisättäessä deionisoitua vettä (35 l). Vesisuspensio jäädytettiin 10°C:een ja kiinteä aine suodatettiin erilleen ja pestiin vedellä (10 l).

Yhteen kerättyä kiinteätä ainetta sekoitettiin seoksen kanssa, jossa oli 40-prosenttista natriumhydroksidin vesiliuosta (2,95 l) ja deionisoitua vettä (27 l), ja seosta lämmitettiin 90°C:ssa 30 minuuttia. Reaktioliuos jäädytettiin, pH säädettiin arvoon 8 väkevällä suolahapolla, ja

seosta sekoitettiin 10^o:ssa 30 minuuttia tuotteen täydellisen saostumisen varmistamiseksi. Suodattamalla ja pesemällä vedellä (2 x 3 l) saatiin 5-bromi-6-tioureidokinoksaliinia (1,59 kg, 82,0 %) keltaisena kiinteänä aineena, sp. 193 - 197^o (haj.).

Analyysi:

Saatu: C, 38,22 % H, 2,55 % N, 20,00 %

C₉H₇BrN₄S edellyttää: C, 38,18 % H, 2,49 % N, 19,79 %

Osa B

5-bromi-6-(2-imidatsolin-2-yyliamino)kinoksaliinin valmistus

Suspensiota, jossa oli osassa A valmistettua 5-bromi-6-tioureidokinoksaliinia (50 g) bromibentseenissä (500 ml), kiehutettiin 2 tuntia ja seos jäädytettiin huoneen lämpöiseksi. Sitten seos suodatettiin ja suodos lisättiin 40 minuutin kuluessa kiehuvaan liuokseen, jossa oli etyleenidiamiinia (42,5 g) etanolissa (300 ml). Seosta kiehutettiin 2 tuntia ja sen jälkeen tislattiin etanolin poistamiseksi ilmakehän paineessa. Sekoitamalla järeille jäänyttä liuosta 10^o:ssa 30 minuuttia ja sen jälkeen suodattamalla ja pesemällä etanolilla (50 ml), saatiin 5-bromi-6-[2-imidatsolin-2-yyliamino]kinoksaliinia (39,08 g, 75,8 %) keltaisina kiteinä sp. 252^o.

Osa C

5-bromi-6-[2-imidatsolin-2-yyliamino]kinoksaliini-tarttraatin valmistus

Seosta, jossa oli osassa B valmistettua 5-bromi-6-[2-imidatsolin-2-yyliamino]kinoksaliinia (65,4 g), viinihappoa (33,59 g), puuhiiltä (6,54 g) ja deionisoitua vettä (280 ml), lämmitettiin 95^o:ssa 50 minuuttia. Sen jälkeen seos suodatettiin kuumana ja kiinteä aine pestiin kuumalla vedellä (47 ml) ja heitettiin pois. Yhdistettyä suodosta ja pesuvesiä sekoitettiin ja lämmitettiin lisättäessä asetonia (1308 ml) nopeudella, jonka ansiosta seos pysyi lievästi kiehuvana. Seos jäädytettiin ja sitä sekoitettiin 10^o:ssa tuotteen täydellisen saostumisen varmistamiseksi. Suodattamalla ja pesemällä asetonilla (2 x 125 ml) saatiin 5-bromi-6-[2-imidatsolin-2-yyliamino]kinoksaliini-tarttraattia (92,80 g, 93,7 %) valkeina kiteinä, sp. 207,5^o.

Analyysi

Saatu: C, 40,56 %; H, 3,60 %; N, 16,14 %

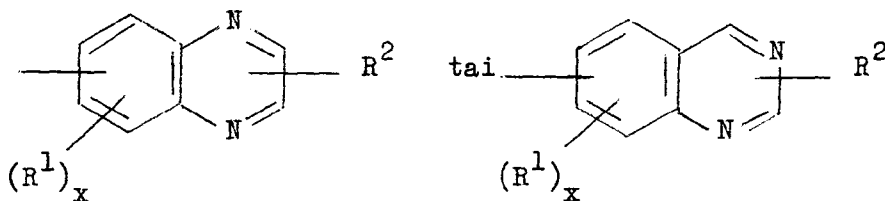
C₁₅H₁₆BrN₅O₆ edellyttää: C, 40,74 %; H, 3,65 %; N, 15,84 %

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on:



jossa Q vastaa ryhmää, jonka kaava on:



joissa vapaa valenssi voi olla missä tahansa kinoksaliini- tai kinotsaliinirenkaan 5-, 6-, 7- tai 8-asemassa;

$(R^1)_x$ vastaa enintään kolmea valinnaista, missä tahansa järellä olevissa 5-, 6-, 7- tai 8-asemissa olevaa substituenttia, kunin R^1 :n ollessa halogeeniatomi tai alempialkyyli-, alempialkoksi- tai trifluorimetyyli-ryhmä ja x :n ollessa 90 - 3;

ja R^2 vastaa valinnaista kinoksaliini- tai vastaavasti kinatsoliinirenkaan joko 2- tai 3-, tai 2- tai 4-asemassa olevaa substituenttia, R^2 :n ollessa vetyatomi tai alempialkyyli- tai alempialkoksiryhmä;

t u n n e t t u siitä, että menetelmässä kuennetaan tioureido-yhdistettä, jonka kaava on $Q-NHCSNH_2$, jossa Q on edellä määritelty, vastaavan isotiosyanaatin valmistamiseksi, jonka kaava on $Q-NCS$, isotiosyanaatin annetaan reagoida etyleenidiamiinin kanssa β -aminoetyyli-tioureido-yhdisteen muodostamiseksi, jonka kaava on $Q-NH.CS.NHCH_2CH_2NH_2$, β -aminoetyyli-tioureido-yhdiste syklisoidaan kaavaa (I) vastaavan yhdisteen muodostamiseksi, viimeksi mainittu tuote otetaan talteen, ja, vaihtoehtoisesti, tuote muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

2. Patenttivaatimuksessa 1 vaadittu menetelmä, jossa $(R^1)_x$ vastaa halogeeniatomia ja/tai jossa 2-imidatsolin-2-yyliamino-ryhmä on kinoksaliini- tai kinatsoliinirenkaan 6- tai 7-asemassa.

3. Patenttivaatimuksessa 2 vaadittu menetelmä, jossa 2-imidatsolin-2-yyliamino-ryhmä on 6-asemassa ja $(R^1)_x$ on ainoa halogeeniatomi 5-asemassa.

4. Patenttivaatimuksessa 2 vaadittu menetelmä, jossa 2-imidatsolin-2-yyliamino-ryhmä on 7-asemassa ja $(R^1)_x$ on ainoa halogeeniatomi 8-asemassa.

5. Missä tahansa edellä olevissa patenttivaatimuksissa vaadittu menetelmä, jossa halogeeniatomi on bromiatomi.

6. Missä tahansa edellä olevissa patenttivaatimuksissa vaadittu menetelmä, jossa tioureido-ryhmä muutetaan vastaavaksi isotiosyanaatiksi kuumentamalla $130 - 170^{\circ}\text{C}$:n lämpötilassa korkealla kiehuvässä orgaanisessa liuottimessa, johon isotiosyanaatti liukenee.

7. Patenttivaatimuksessa 6 vaadittu menetelmä, joka suoritetaan kiehuttamalla klooribentseenissä tai bromibentseenissä.

8. Missä tahansa edellä olevissa patenttivaatimuksissa vaadittu menetelmä, jossa isotiosyanaatti muutetaan β -aminoettyli-tioureido-yhdisteeksi kuumentamalla ylimääräisen etyleenidiamiinin kanssa pienimolekyyli- sessä alkanoli-liuottimessa, jatkamalla kuumentamista, tarpeen vaatiessa, ja valinnaisesti elohopea- tai kuparioksidi-katalysaattorin tai liuottimeen liukenevan orgaanisen elohopea- tai kuparisuolan läsnäollessa β -aminoettyli-tioureido-yhdisteen syklistoimiseksi kaavaa (I) vastaavaksi tuotteeksi.

9. Patenttivaatimuksessa 8 vaadittu menetelmä, jossa pienimolekyylinen alkanoli on metanoli, etanoli, tai iso-propanoli.

10. Patenttivaatimuksessa 1 vaadittu, pääasiallisesti edellä olevassa esimerkissä esitetyn selostuksen mukainen menetelmä.

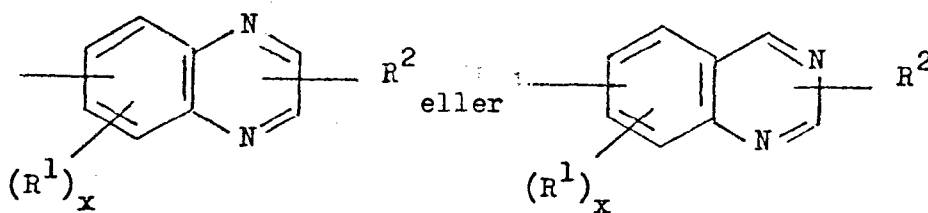
11. Patenttivaatimuksessa 1 vaadittu kaavaa (I) vastaava yhdiste, joka on valmistettu missä tahansa edellä olevissa patenttivaatimuksissa suojattavaksi vaaditulla menetelmällä.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en förening med formeln:



vari Q betecknar en grupp med formeln:



vari de fria valenserna kan ligga i någon av 5-, 6-, 7- eller 8-ställningarna av kinoxalin- eller kinazolinkärnan; $(R^1)_x$ betecknar upp till 3 valfria substituenten i någon av de återstående 5-, 6-, 7- eller 8-ställningarna, varvid varje R^1 är en halogenatom eller en lägre alkyl-, lägre alkoxi- eller trifluormetylgrupp och x är 0 till 3; och R^2 betecknar en valfri substituent i någon av 2-, eller 3-, eller 2- eller 4-ställningarna av respektive kinoxalin- eller kinazolinkärnan, R^2 är en väteatom eller en lägre alkyl- eller lägre alkoxigrupp; k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar uppvärmande av en tioureido-förening med formeln $Q-NHCSNH_2$, vari Q är som ovan definierats; för producerande av motsvarande isotiocyanat med formeln $Q-NCS$, reagerande av isotiocyanatet med etylendiamin för bildande av en β -aminoetyl-tioureidoförening med formeln $Q-NH.CS.NHCH_2NH_2$, cykliserande av β -aminoetyl-tioureidoföreningen för bildande av föreningen med formeln (I), tillvaratagande av denna som produkt och, eventuellt, omvandlande av produkten till ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att $(R^1)_x$ inkluderar en halogenatom och/eller att 2-imidazolin-2-ylaminogruppen befinner sig i 6- eller 7-ställning av kinoxalin- eller kinazolinkärnan.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att 2-imidazolin-2-ylaminogruppen befinner sig i 6-ställningen och att $(R^1)_x$ är en enkel halogenatom i 5-ställningen.

4. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att imidazolin-2-ylaminogruppen befinner sig i 7-ställningen och $(R^1)_x$ är en enkel halogenatom i 8-ställningen.

5. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a t därav, att halogenatomen är en bromatom.

6. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a t därav, att tioureidoföreningen omvandlas till motsvarande isotiocyanat genom uppvärmning till en temperatur från 130° till 170°C i että högkokande organiskt lösningsmedel, vari isotiocyanatet är lösligt.

7. Förfarande enligt patentkravet 6, k ä n n e t e c k n a t därav, att det utföres under återflöde i klorbensen eller brombensen.

8. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a t därav, att isotiocyanatet omvandlas till β -aminoetyl-tioureidoföreningen genom uppvärmning med överskott på etylendiamin i ett lägre alkanollösningsmedel, uppvärmningen fortsätts ifall behövt och valfritt i närvaro av en kvicksilver- eller kopparoxidkatalysator eller ett organiskt merkur- eller kuprisaltlösligt i lösningsmedlet för cykliserande av β -aminoetyltioureidoföreningen till produkten med formel I.

9. Förfarande enligt patentkravet 8, k ä n n e t e c k n a t därav, att lägre alkanolen är metanol, etanol eller iso-propanol.

10. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att det väsentligen är som här tidigare beskrivits i exemplet.

11. Förening med formeln (I) enligt definitionen i patentkravet 1 och som framställts medelst ett förfarande enligt något av föregående patentkrav.

8. 11

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

3295/72 (CO7 D 403/12, Wander) ja 436/73 (CO7 D 403/12, Pfizer)

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

Suomi - Finland P 49 614 (CO7 D 233/50, esim. 5, Boehringer Sohn)

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland _____

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

6. 11. 1981

TVK

Allekirjoitus

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.