

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

88942

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 16.09.71 (P. 150525)

Pierwszeństwo: 05.10.70 Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 10.05.73

Opis patentowy opublikowano: 30.07.1977

MKP
C07d 57/04

Int. Cl.²
C07D 471/04

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Imperial Chemical Industries Limited, Londyn (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydochinoliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydochinoliny stanowiących inhibitory efektów występujących w wyniku współdziałania przeciwciał i ich antygenów. Związki te są użyteczne w leczeniu astmy, np. astmy alergicznej i mogą być również stosowane w leczeniu innych zespołów lub schorzeń wywołanych przez reakcję przeciwciała – antygeny, np. gorączki siennej, pokrzywki i chorób samouodporniających.

Według wynalazku nowe pochodne pirydochinoliny o wzorze ogólnym 1, w którym pierścień benzenowy A oznacza grupę o wzorze ogólnym 2, 3, 4 lub 5, przy czym we wzorach tych A oznacza miejsce skondensowania z pierścieniem pirydynowym we wzorze 1, R¹ oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, R² oznacza rodnik alkoksylowy o 1–6 atomach węgla, a pierścień benzenowy B ewentualnie posiada nie więcej niż dwa podstawniki, takie jak rodniki alkilowe o 1–8 atomach węgla, cykloalkilowe o nie więcej niż 6 atomach węgla, alkoksylowe o 1–6 atomach węgla, trójfluorometylowe, fenyłowe lub fenoksylowe, atomy chlorowca lub grupy o wzorze –NR³R⁴, w którym R³ oznacza rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla, R⁴ oznacza rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla lub fenyłowy lub grupy –NR³R⁴ oznaczają rodniki heterocykliczne o nie więcej niż 7 członach w pierścieniu zawierającym N jako heteroatom, lub w przypadku, gdy pierścień benzenowy A stanowi grupę o wzorze 2 lub 4, pierścień benzenowy B ewentualnie zawiera rodnik alkilenowy o 3–5 atomach węgla, przy czym jeżeli R¹ oznacza rodnik metylowy, wówczas związki o wzorze ogólnym 1 stanowią pochodne 1,7-fenantroliny posiadające jako podstawnik rodnik alkilowy

2

o 1–5 atomach węgla, alkoksylowy o 1–4 atomach węgla, fenoksylowy, piperydynowy lub morfolinowy, każdy w pozycji 5– lub 6– pierścienia, lub rodniki metylowe w pozycji 5– i 6– lub w pozycji 5– rodnik fenyłowy a w pozycji 6– rodnik metoksylowy lub rodniki alkilenowe o 3–5 atomach węgla w pozycjach 5– i 6–, oraz nietoksyczne, farmakologiczne dozwolone sole tych związków, z wyjątkiem estrów dwualkilowych o 1–6 atomach węgla w alkilu, 2,8-dwukarboksy-4,10-dwuhydroksy-1,7-fenantroliny i 4,9-dwuhydroksy-2,7-dwumetoksykarbonylopirydo-2,3-chinoliny i nietoksycznych, farmakologicznie dozwolonych soli tych związków, wytwarza się poddając reakcji związek dwuaminowy o wzorze ogólnym 6 lub 7, w których B ma wyżej podane znaczenie, ze związkiem o wzorze ogólnym R²COCHR¹COCOR², w którym R¹ i R² oznaczają jak wyżej, przy czym reakcję prowadzi się według metody Conrada-Limpacha.

Pochodne pirydochinolinowe według wynalazku stanowią związki o wzorach ogólnych 8 (pochodne 1,7-fenantroliny), 9 (pochodne pirydo[2,3-g]chinoliny), 10 (pochodne 4,7-fenantroliny) i 11 (pochodne pirydo[3,2-g]chinoliny), w których B, R¹ i R² mają podane wyżej znaczenia oraz ich nietoksyczne, farmakologicznie dozwolone sole z wyjątkiem konkretnych związków wymienionych wyżej.

Związki według wynalazku mogą występować w postaciach tautomerycznych chinolonu, np. w przypadku związków o wzorze 8 postać tautomeryczna jest określona wzorem 12. W celu uproszczenia, związki według wynalazku będą w dalszej części opisu omawiane jako pochodne 4-hydroksychinoliny.

Jak wskazano wyżej związki otrzymane sposobem według wynalazku, w których R¹ oznacza rodnik metylowy, są pochodnymi 1,7-fenantroliny określonymi wzorami 1, 2 i 8 i zawierającymi w pierścieniu benzenowym B co najmniej jeden z wyżej wymienionych podstawników.

Odpowiednimi podstawnikami określonymi symbolem R² są np. rodniki metoksy, etoksy, n-propoksy, n-butoksy lub n-pentyloksy.

Pierścień B może zawierać nie więcej niż dwa podstawniki, takie jak grupa metylowa, etylowa, propylowa, butylowa, pentylowa, heksylowa, heptylowa, oktylowa, cykloheksylowa, metoksylova, etoksylova, propoksylova, trójfluorometylowa, fenylova, fenoksylova, dwumetyloaminowa, dwuetyloaminowa, dwupropylaminowa, dwubutyloaminowa i N-metyloanilinowa, atomy fluoru, chloru i bromu, nasycone rodniki heterocykliczne o 5, 6 lub 7 atomach w pierścieniu, zawierające atom azotu jako heteroatom i ewentualnie atom tlenu jako drugi heteroatom np. piperidyny, 1-sześciowodorooazepiny lub morfoliny. W przypadku związków o wzorach 8 lub 10, pierścień B może ewentualnie zawierać np. grupę trójmetylenową, czterometylenową lub pięciometylenową.

Jak wyżej określono, jeżeli R¹ oznacza rodnik metylowy, wówczas pierścień B zawsze zawiera jeden lub dwa właściwe podstawniki, wybrane spośród wyżej wymienionych.

W przypadku, gdy związki o wzorze 1 wykazują dostateczną zasadowość, odpowiednimi solami według wynalazku są addycyjne sole tych związków z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, zawierającymi nietoksyczne, farmakologiczne dozwolone aniony, takie jak chlorowodorki, bromowodorki, winiany lub cytryniany.

W przypadku, gdy związki o wzorze 1 wykazują dostateczną kwasowość, tzn. jeżeli występująca w pierścieniu grupa (lub grupy) wodorotlenowe wykazuje dostateczną kwasowość, odpowiednimi solami są te, które zawierają nietoksyczną, farmakologicznie dozwoloną grupę kationową, np. sole amonowe, metali alkalicznych, metali ziem alkalicznych lub glinowe, lub sole nietoksycznych, farmakologicznie dozwolonych zasad organicznych, np. morfoliny, N-metyloglukaminy, piperidyny, trójetanolaminy lub etylenodwuaminy.

Sposób według wynalazku przebiega w dwóch zasadniczych stadiach. W pierwszym stadium sposobu powstaje związek, którego jedną z postaci tautomerycznych określają wzory 13 i 14, w których B, R¹ i R² oznaczają jak wyżej, w zależności od dwuaminy użytej jako związek wyjściowy. W tym stadium proces prowadzi się w umiarkowanie podwyższonej temperaturze, np. w 80–110°C, w środowisku węglowodoru aromatycznego, np. benzenu, w aparaturze umożliwiającej usuwanie wody tworzącej się podczas reakcji, np. za pomocą nasadki Deana i Starka.

W drugim zasadniczym stadium sposobu następuje zamknięcie pierścienia wytworzonego związku o wzorze 13 lub 14 i utworzenie związku o wzorze 8, 9, 10 lub 11, w których to wzorach B, R¹ i R² oznaczają jak wyżej. W tym stadium proces prowadzi się przez ogrzewanie związku o wzorze 13 lub 14 w temperaturze 230–250°C, np. przez ogrzewanie w eterze dwufenylowym lub w α -chloronaftalenie w temperaturze 230–250°C, lub przez poddanie reakcji związku o wzorze 13 lub 14 z kwasem polifosforowym w temperaturze 130–180°C, np. w temperaturze 150°C. Jest oczywiste, że zamknięcie pierścienia związku o wzorze 13 daje związki o wzorach 8 i 11, a zamknięcie pierścienia o wzorze 14 daje związki o wzorach 9 i 10.

Sole otrzymane według wynalazku i związki wyjściowe

stosowane w sposobie według wynalazku otrzymuje się według znanych sposobów opisanych w przykładach.

Przykład I. Do mieszaniny 10 ml 10 N roztworu kwasu solnego w 100 ml wody i 50 ml benzenu mieszając dodano porcjami w temperaturze nie przekraczającej 20°C 15,8 g soli sodowej estru dwuetylowego kwasu szczawiowoocetowego, po czym mieszano w ciągu 1 godziny, a następnie warstwę benzenową oddzielono i przemyto 50 ml wody. Wodę z przemycia wyekstrahowano 50 ml benzenu i połączone warstwy benzenowe wysuszono siarczanem magnezu i odsączono. Do przesączu dodano 3,2 g 2,4-dwuamino-toluenu i ogrzewano w temperaturze wrzenia z nasadką Deana-Starka aż do całkowitego usunięcia wody. Z mieszaniny poreakcyjnej oddestylowano benzen pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość wprowadzono w ciągu 5 minut do 100 ml wrzącego eteru dwufenylny, po czym mieszaninę ogrzewano w ciągu dalszych 5 minut w temperaturze 220–230°C aż do całkowitego usunięcia etanolu. Mieszaninę poreakcyjną ochłodzono do temperatury pokojowej i rozcieńczono 50 ml eteru naftowego o temperaturze wrzenia 40–60°C, po czym pozostawiono na okres 30 minut. Zawiesinę odsączono i osad przemyto kilkakrotnie acetonem, otrzymując jako produkt stały 2,8-dwumetoksykarbonylo-4,10-dwuhydroksy-1,7-fenantrolinę o temperaturze topnienia 178–200°C.

Stosując odpowiednie związki wyjściowe, w podobny sposób można otrzymać następujące związki: 6-n-butyl-2,8-dwumetoksykarbonylo-4,10-dwuhydroksy-1,7-fenantrolinę o temperaturze topnienia 175–177°C po wykrystalizowaniu z 2-etoksyetanolu i przemyciu eterem, 6-bromo-2,8-dwumetoksykarbonylo-4,10-dwuhydroksy-1,7-fenantrolinę o temperaturze topnienia 208–210°C 5-bromo-2,7-dwumetoksykarbonylo-4,9-dwuhydroksy-pirydo (2,3 g) chinolinę lub 5-bromo-3,8-dwumetoksykarbonylo-1,10-dwuhydroksy-4,7-fenantrolinę (przy czym należy sądzić, że bardziej prawdopodobne jest otrzymanie drugiego z tych związków) o temperaturze topnienia 283–284°C po wykrystalizowaniu z dwumetylo-sulfotlenku, 5-chloro-2,7-dwumetoksykarbonylo-4,9-dwuhydroksy-pirydo (2,3 g) chinolinę lub 5-chloro-3,8-dwumetoksykarbonylo-1,10-dwuhydroksy-4,7-fenantrolinę (przy czym należy sądzić, że bardziej prawdopodobne jest otrzymanie drugiego z tych związków) o temperaturze topnienia 292–294°C (rozkład) po wykrystalizowaniu z dwumetylo-sulfotlenku i 5-trójfluoro-metylo-2,7-dwumetoksykarbonylo-4,9-dwuhydroksypirydo (2,3 g) chinolinę lub 5-trójfluorometylo-3,8-dwumetoksykarbonylo-1,10-dwuhydroksy-4,7-fenantrolinę (przy czym należy sądzić, że bardziej prawdopodobne jest otrzymanie drugiego z tych związków), o temperaturze topnienia 302°C (rozkład) po wykrystalizowaniu z dwumetylosulfotlenku.

Przykład II. Stosując odpowiednią fenylodwuaminę jako związek wyjściowy, w sposób podany w przykładzie I otrzymano następujące związki: z 2,4-dwuamino-1-etylobenzenu otrzymano 2,8-dwumetoksykarbonylo-6-etylo-4,10-dwuhydroksy-1,7-fenantrolinę o temperaturze topnienia 183–184°C po krystalizacji z octanu etylu, z 2,4-dwuamino-1-III-rzęd.-butylobenzenu otrzymano 6-III-rzęd.-butylo-2,8-dwumetoksykarbonylo-4,10-dwuhydroksy-1,7-fenantrolinę o temperaturze topnienia 253–254°C, po wykrystalizowaniu z etanolu i z 1,3-dwuamino-4-chlorobenzenu otrzymano 6-chloro-2,8-dwumetoksykarbonylo-4,10-dwuhydroksy-1,7-fenantrolinę o temperaturze topnienia 155–157°C.

Przykład III. W sposób jak opisano w przykładzie I,

stosując równoważne ilości odpowiednich fenylodnów jako związków wyjściowych otrzymano następujące związki: z 2,4-dwuamino-1-n-propylobenzenu otrzymano 2,8-dwuetoksykarbonylo-4,10-dwuhydroksy-6-n-propylo-1,7-fenantrolinę o temperaturze topnienia 212–214°C, po krystalizacji z etanolu lub 2-etoksyetanolu oraz z 2,4-dwuamino-1-n-butylobenzenu otrzymano 6-n-butylo-2,8-dwuetoksykarbonylo-4,10-dwuhydroksy-1,7-fenantrolinę o temperaturze topnienia 192–193°C, po krystalizacji z etanolu.

2,4-dwuamino-1-n-propylobenzen użyty jako związek wyjściowy otrzymano w następujący sposób: Roztwór 10 g 2,4-dwunitro-1-n-propylobenzenu w 125 ml etanolu wstrząsano z wodorem w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem atmosferycznym w obecności 0,5 g 5% palladu osadzonego na węglu jako katalizatora. Po zabsorbowaniu teoretycznej ilości wodoru tj. 6,4 litra mieszaninę poreakcyjną odsączono i przesącz odparowano do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując jako pozostałość 2,4-dwuamino-1-n-propylobenzen, który użyto bezpośrednio do reakcji z estrem dwuetylowym kwasu szczawiowo-otowego.

Przykład IV. Zawiesinę 0,37 g 2,8-dwuetoksykarbonylo-6-metylo-4,10-dwuhydroksy-1,7-fenantroliny w 10 ml etanolu zmieszano z roztworem 0,087 g morfoliny w etanolu, ogrzano do wrzenia i dodano około 40 ml etanolu aż do uzyskania prawie klarownego roztworu. Otrzymany roztwór odsączono na gorąco, przesącz oziębiono i wstrząsano osad odsączono, otrzymując sól morfoliny z 2,8-dwuetoksykarbonylo-6-metylo-4,10-dwuhydroksy-1,7-fenantroliną o wzorze sumarycznym $C_{19}H_{18}O_6N_2 \cdot C_4H_9ON$, o temperaturze topnienia 213–214°C (rozkład) po wykryształizowaniu z etanolu.

Przykład V. W sposób jak opisano w przykładzie I, lecz stosując zamiast eteru dwufenyloвого α -chloronaftalen jako rozpuszczalnik w procesie cyklizacji i ogrzewając w temperaturze 220–230°C w ciągu 10 minut, otrzymano 2,8-dwuetoksykarbonylo-4,10-dwuhydroksy-6-metylo-1,7-fenantrolinę o temperaturze topnienia 208–209°C po wykryształizowaniu z dwuoksanu.

Przykład VI. Powtórzono sposób podany w przykładzie I ale z tą różnicą, że zamiast eteru dwufenyloвого użyto kwas polifosforowy. Pozostałość otrzymaną po usunięciu benzenu dodano do 50 ml kwasu polifosforowego ogrzanego do temperatury 125°C i mieszając ogrzewano w temperaturze 130°C w ciągu 15 minut, po czym ochłodzono do temperatury 90°C i wleto do lodu, a następnie odsączono i przesącz zalkalizowano wodą amoniakalną ($d = 0,88$) do wartości pH 4. Wodną warstwę zdekantowano z nad wstrząsanej żywicy, zalano acetonem i zestalono przez pocieranie. Mieszaninę odsączono i osad przekryształizowano z dwuoksanu otrzymując 2,8-dwuetoksykarbonylo-4,10-dwuhydroksy-6-metylo-1,7-fenantrolinę o temperaturze topnienia 208–209°C.

Przykład VII. Do gorącego roztworu 0,2 g N-metyloglukaminy w 5 ml etanolu dodano 0,36 g 2,8-dwuetoksykarbonylo-6-metylo-4,10-dwuhydroksy-1,7-fenantroliny i klarowny roztwór oziębiono, rozcieńczono eterem i odsączono. Osad zmacerowano z acetonem i odsączono otrzymując sól N-metyloglukaminy z 2,8-dwuetoksykarbonylo-

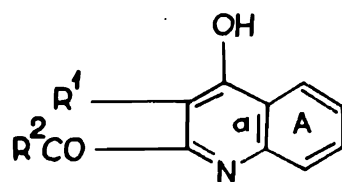
6-metylo-4,10-dwuhydroksy-1,7-fenantroliną, jako półwodzian o wzorze sumarycznym $C_{19}H_{18}O_6N_2 \cdot C_7H_{17}O_5N \cdot 0,5H_2O$ o temperaturze topnienia 85–90°C.

Zastrzeżenia patentowe

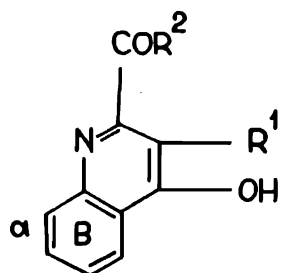
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydochinoliny o wzorze ogólnym 1, w którym pierścień benzenowy A oznacza grupę o wzorze ogólnym 2, 3, 4 lub 5, przy czym we wzorach tych a oznacza miejsce skondensowania z pierścieniem pirydynowym we wzorze 1, R' oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, R'' oznacza rodnik alkoksylowy o 1–6 atomach węgla, a pierścień benzenowy B ewentualnie posiada nie więcej niż dwa podstawniki, takie jak rodniki alkilowe o 1–8 atomach węgla, cykloalkilowe o nie więcej niż 6 atomach węgla, alkoksylowe o 1–6 atomach węgla, trójfluorometylowe, fenyłowe lub fenoksylowe, atomy chlorowca lub grupy o wzorze $-NR^3R^4$, w którym R' oznacza rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla, R'' oznacza rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla lub fenyłowy, lub grupy $-NR^3R^4$ oznaczają rodniki heterocykliczne o nie więcej niż 7 członach w pierścieniu zawierającym atom azotu jako heteroatom, lub w przypadku, gdy pierścień benzenowy A stanowi grupę o wzorze 2 lub 4, pierścień benzenowy B ewentualnie zawiera rodnik alkilenowy o 3–5 atomach węgla, przy czym jeżeli R' oznacza rodnik metylowy, wówczas związki o wzorze ogólnym 1 stanowią pochodne 1,7-fenantroliny posiadające jako podstawnik rodnik alkilowy o 1–5 atomach węgla, alkoksylowy o 1–4 atomach węgla, fenoksylowy, piperidynowy lub morfolinowy, każdy w pozycji 5– lub 6– pierścienia lub rodniki metylowe w pozycji 5– i 6– lub w pozycji 5– rodnik fenyłowy a w pozycji 6– rodnik metoksylowy lub rodniki alkilenowe o 3–5 atomach węgla w pozycjach 5– i 6–, oraz nietoksycznych farmakologicznie dozwolonych soli tych związków, z wyjątkiem estrów dwualkilowych o 1–6 atomach węgla w alkilu, 2,8-dwukarboksy, 4,10-dwuhydroksy-1,7-fenantroliny i 4,9-dwuhydroksy-2,7-dwumetoksykarbonylopirydo-2,3-chinoliny i nietoksycznych, farmakologicznie dozwolonych soli tych związków, **znamienny tym**, że dwuaminę o wzorze ogólnym 6 lub o wzorze ogólnym 7, w których B ma wyżej podane znaczenia, poddaje się reakcji w temperaturze umiarkowanej podwyższonej ze związkiem o wzorze ogólnym $R^2CO \cdot CHR^1CO \cdot COR^1$, w którym R' i R'' mają wyżej podane znaczenia, otrzymując związek którego jedną z postaci tautomerycznych określają wzory ogólne 13 lub 14, w których B, R' i R'' mają wyżej podane znaczenia, po czym zamknięcie pierścienia wyżej wymienionego związku o wzorze ogólnym 13 lub 14 następuje w wyniku ogrzewania w temperaturze 230–250°C, ewentualnie w obecności obojętnego rozcieńczalnika, takiego jak eter dwufenyłowy lub α -chloronaftalen, lub w wyniku reakcji z kwasem polifosforowym w temperaturze 130–180°C.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że pierwsze stadium sposobu prowadzi się w temperaturze 80–110°C w środowisku węglowodoru aromatycznego, takiego jak benzen, w aparaturze umożliwiającej usuwanie z mieszaniny reakcyjnej wody tworzącej się podczas reakcji.

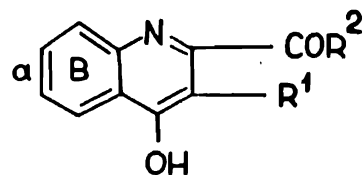
88 942



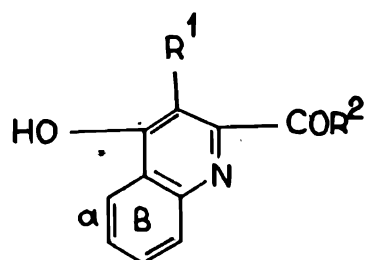
WZÓR 1



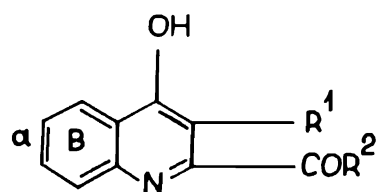
WZÓR 2



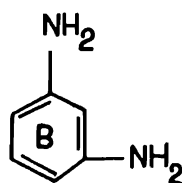
WZÓR 3



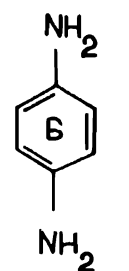
WZÓR 4



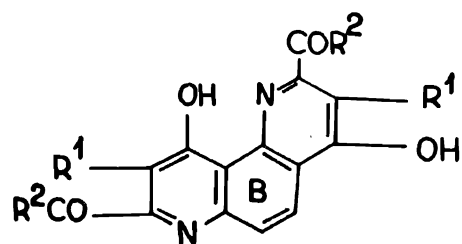
WZÓR 5



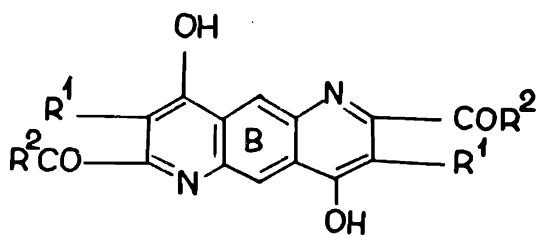
WZÓR 6



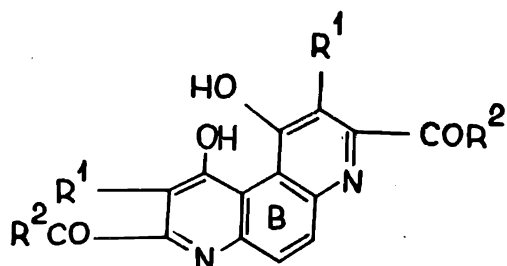
WZÓR 7



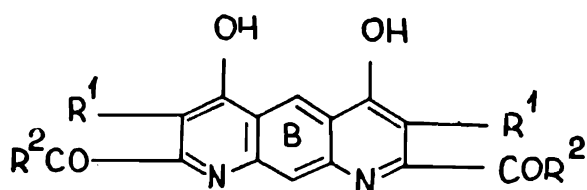
WZÓR 8



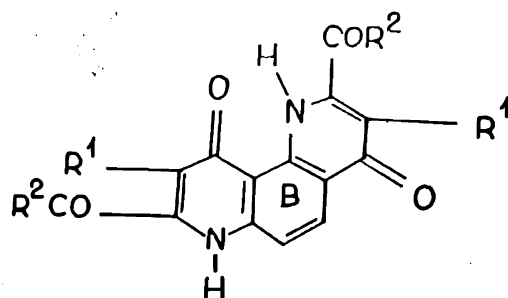
WZÓR 9



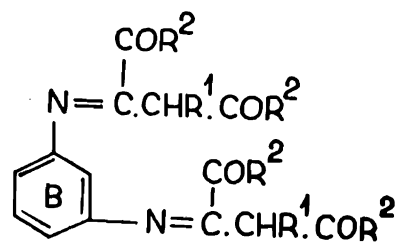
WZÓR 10



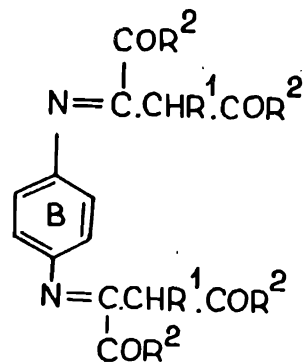
WZÓR 11



WZÓR 12



WZÓR 13



WZÓR 14