



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 16.10.79 (P. 218993)

Pierwszeństwo: 18.10.78 dla zastrz. 1, 2
Republika Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 17.03.80

Opis patentowy opublikowano: 25.07.1983

Int. Cl.³ C07D 471/04
C07D 487/04

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Schering Aktiengesellschaft, Bergkamen
(Republika Federalna Niemiec i Berlin Zachodni)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydo[2,1-b]chinazolinonu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydo[2,1-b]chinazolinonu oraz ich soli z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami lub zasadami, stanowiących cenne substancje farmakologicznie czynne.

Nowe pochodne pirydo[2,1-b]chinazolinonu są objęte ogólnym wzorem 1, w którym X oznacza grupę cyjanową, grupę karboksylową lub grupę alkoksycarbonylową, R₁ oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy a R₂, R₃, R₄ i R₅ oznaczają atomy wodoru, atomy chlorowca, rodniki alkilowe o 1—4 atomach węgla, grupy trójsfluorometylowe, grupy karboksylowe, grupy tiocyjanowe, grupy metylo-
tio, grupy metylosulfinylowe, grupy metylosulfonylowe, grupy metylosulfinimidolowe i/lub grupy metylosulfonamidowe pod warunkiem, że dwie lub trzy z grup R₂, R₃, R₄ i R₅ atomy wodoru.

W alkoksycarbonylowej grupie X łańcuch alkoksylowy zawiera korzystnie 1—4 atomów węgla, zwłaszcza 1 atom węgla.

Sposobem według wynalazku wytwarza się ewentualnie zarówno racemiczne pochodne pirydo[2,1-b]chinazolinonu o wzorze 1 jak i ich enancjomery.

Solami pochodnych pirydo[2,1-b]chinazolinonu o ogólnym wzorze 1 z farmakologicznie dopuszczalnymi zasadami są przykładowo sole metali alkalicznych lub sole metali ziem alkalicznych, takie jak sól sodowa lub sól wapniowa, sól amoniowa,

2

sól miedzi(II), sól z metyloglukaminą lub sole tych związków z aminokwasami.

Jako pirydo[2,1-b]chinazolinowe sole związków o ogólnym wzorze 1 wchodzi w rachubę przykładowo chlorowodorki, bromowodorki, siarczany, fosforany, szczawiany, maleiniany, winiany lub cytryniany.

Pochodne pirydo[2,1-b]chinazolinonu o ogólnym wzorze 1 są substancjami farmakologicznie czynnymi lub produktami pośrednimi do ich wytwarzania. Te substancje farmakologicznie czynne odznaczają się zwłaszcza działaniem przeciwzapalnym, przeciwgorączkowym, przeciwbólowym i przeciwalergicznym. Ponadto związki te in vitro powodują wyraźne zahamowanie fosfodiesterazy. Tolerancja tych czynnych pochodnych pirydo[2,1-b]chinazolinonu przez żołądek jest stosunkowo dobra, a ich toksyczność jest stosunkowo nieznaczna.

Te związki farmakologicznie czynne w połączeniu z nośnikami praktykowanymi w farmacji gelenowej nadają się do leczenia, np. ostrych i przewlekłych procesów zapalnych, świerzbaczki ognikowej, dychawicy oskrzelowej, gorączki siennej i innych.

Sporządzanie specyfików lekarskich następuje na znanej drodze na której substancję czynną razem z odpowiednimi dodatkami, substancjami nośnikowymi i substancjami polepszającymi smak przeprowadza się w żądane postaci preparatów,

takie jak tabletki, drażetki, kapsułki, roztwory, środki do inhalacji itp.

Do stosowania doustnego nadają się zwłaszcza tabletki, drażetki i kapsułki, zawierające przykładowo 5—500 mg substancji czynnej i 50 mg 2 g nośnika farmakologicznie biernego, takiego jak laktoza, amyloza, talk, żelatyna, stearynian magnezu i podobne, oraz znane dodatki.

Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydo[2,1-b]chinazolinonu o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, polega według wynalazku na tym, że pochodną pirydynową o ogólnym wzorze 2 poddaje się kondensacji z pochodną fenyłową o ogólnym wzorze 3, w których R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, X_1 oznacza grupę cyjanową, grupę karboksylową lub grupę alkoksycarbonylową, V oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, Y oznacza grupę aminową a Z oznacza atom chlorowca albo Y oznacza atom chlorowca, zestrefikowaną lub zeteryfikowaną grupę hydroksylową a Z oznacza grupę aminową, powstałe związki cyjanowe lub alkoksycarbonylowe ewentualnie zmydla się, oraz racemiczne kwasy karboksylowe ewentualnie rozszczepia się na enancjomery, i otrzymane pochodne pirydo[2,1-b]chinazolinonu ewentualnie poddaje się reakcji z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami i zasadami.

Sposób według wynalazku prowadzi się analogicznie do warunków znanych fachowcowi (reakcja Ullmann'a). Jako substraty w tym sposobie stosuje się korzystnie takie pochodne pirydyny o ogólnym wzorze 2, które jako podstawniki Y mają grupę aminową, atom chloru, atom bromu, grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla w rodniku alkilowym, grupę trójmetylosililoksylową, grupę metanosulfonyloksylową lub grupę p-toluenosulfonyloksylową. Jako substrat stosowane pochodne fenyłowe o ogólnym wzorze 3 mają korzystnie jako podstawnik V atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla a jako podstawnik Z grupę aminową, atom chloru lub atom bromu. Pod określeniem grup alkoksycarbonylowych X_1 w związkach o wzorze 3 należy rozumieć korzystnie grupy o 1—4 atomach węgla w rodniku alkilowym.

Reakcję tę przeprowadza się korzystnie tak, że składniki reakcji — ewentualnie w środowisku rozpuszczalnika o wysokiej temperaturze wrzenia (takiego jak glikol etylenowy, jednometylowy, eter glikolu etylenowego, jednobutyłowy eter glikolu etylenowego lub dwumetylowy eter glikolu etylenowego) — ogrzewa się w obecności zasad i z katalizatorami z miedzi lub cynku w temperaturze 100—250°C. Odpowiednimi zasadami są przykładowo węglany metali alkalicznych (węglan sodowy lub potasowy) albo wysokowrzące aminy trzeciorzędowe (N-etylmorfolina, N-etylopiperydyna itd.). Do odpowiednich katalizatorów z miedzi lub cynku zalicza się chlorek cynku(II), sproszkowana miedź, tlenek miedzi(I), tlenek miedzi(II), chlorek miedzi(II), siarczan miedzi(II) lub zwłaszcza bromek miedzi(II) i bromek miedzi(I).

Pozostałe ewentualnie przeprowadzane operacje następcze w postępowaniu sposobem według wynalazku prowadzi się np. w warunkach omówionych

w opisie patentowym Republiki Federalnej Niemiec DOS nr 2431392.

Za pomocą sposobu według wynalazku można wytwarzać np. następujące pochodne pirydo[2,1-b]chinazolinonu: kwas 2-(8-bromo-6-metylo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowy, kwas 2-(8-bromo-9-metylo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowy, kwas 2-(8-chloro-7-metylo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowy, kwas 2-(8-chloro-9-metylo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowy, kwas 2-(8-chloro-7-trójjfluorometylo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowy, kwas 2-(8-bromo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionian metylowy, 2-(8-chloro-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionian metylowy, 2-(8-fluoro-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionian metylowy, 2-(8-metylosulfonyloamino-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionian metylowy, (8-bromo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-acetonitryl, kwas (8-bromo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-octowy, kwas 2-(8-bromo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowy, kwas 2-(8-chloro-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowy, 2-(6-chloro-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionian metylowy, kwas 2-(6-chloro-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowy, kwas 2-(8-fluoro-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowy, 2-(6,8-dwuchloro-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionian metylowy, kwas 2-(6,8-dwuchloro-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowy, 2-(7-metylo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionian metylowy, kwas 2-(7-metylo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowy, 2-(9-metylo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionian metylowy, kwas 2-(9-metylo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowy, 2-(8-metylo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionian metylowy, kwas 2-(8-metylo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowy, kwas 2-(8-trójjfluorometylo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowy, 2-(9-metylo-7-trójjfluorometylo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionian metylowy, kwas 2-(9-metylo-7-trójjfluorometylo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowy, 2-(8-bromo-7-metylo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionian metylowy, kwas 2-(8-bromo-7-metylo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowy, kwas 2-(8-chloro-6-metylo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowy, 2-(8-metylotio-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionian metylowy, kwas 2-(8-metylotio-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowy, kwas 2-(8-metylosulfinylo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowy, 2-(8-metylosulfinylo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionian metylowy, 2-(8-metylosulfonimidoilo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionian metylowy, kwas 2-(8-metylosulfonimidoilo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowy, 2-(8-karboksy-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionian metylowy, kwas 2-(8-karboksy-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]china-

zolinyl-2)-propionowy i kwas 2-(8-metylosulfonylo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowy.

Przykład I. a) Roztwór 15,1 g kwasu 2-amino-5-metylobenzoowego w 200 ml jednobutylowego eteru glikolu etylenowego zadaje się 7,6 g sproszkowanego węglanu potasowego, 15 g N-etylomorfoliny, 28 g 2,5-dwubromopirydyny i 1,8 g bromku miedzi(II), i miesza się w atmosferze argonu w ciągu 6 godzin w temperaturze 180°C. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika pod próżnią, wytworzoną za pomocą strumieniowej pompki wodnej, pozostałość ekstrahuje się 1 litrem octanu etylowego i najpierw przemywa się 1N kwasem octowym a następnie roztworem wodorowęglanu sodowego. Warstwę organiczną zatęża się a pozostałość przekrystalizowuje się z chloroformu. Otrzymuje się 15,2 g 8-bromo-2-metylo-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinonu-11 o temperaturze topnienia 204°C.

a₂) Roztwór 1,7 g kwasu 2-chloro-5-metylobenzoowego w 30 ml dwumetylowego eteru glikolu dwuetylenowego zadaje się 1,5 g N-etylomorfoliny, 0,7 g sproszkowanego węglanu potasowego, 100 mg bromku miedzi(II) oraz 2 g 2-amino-5-bromopirydyny i mieszaninę tę w atmosferze azotu ogrzewa się w ciągu 14 godzin w temperaturze 160°C. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika pod próżnią pozostałość poddaje się obróbce analogicznej jak w przykładzie I a).

b) Roztwór 14,8 g 8-bromo-2-metylo-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinonu-11 w 500 ml czterochlorku węgla zadaje się 11 g bromosukcynimidu i naświetla lampą o mocy 500 Watt, przy czym roztwór ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po zatężeniu tego roztworu pozostałość rozpuszcza się w około 2 litrach chloroformu, warstwę organiczną przemywa się wodą, i po oddestylowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 18 g 8-bromo-2-bromometylo-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinonu-11 o temperaturze topnienia 208°C (z toluenu).

c₁) 3,7 g 8-bromo-2-bromometylo-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinonu-11 dodaje się do roztworu 1,5 g cyjanku sodowego, 0,2 g jodku potasowego, 3 ml wody i 50 ml etanolu a mieszaninę tę ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut. Po ochłodzeniu wykrystalizowuje utworzony nityl, odsąca się go, przemywa wodą i niewielką ilością etanolu i przekrystalizowuje z acetonitrylu. Otrzymuje się 2,2 g 8-bromo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-acetonitrylu o temperaturze topnienia 240°C.

c₂) Roztwór 17,3 g 8-bromo-2-bromometylo-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinonu-11 w 500 ml chloroformu zadaje się uprzednio sporządzonym kompleksem z 3,1 g cyjanku potasowego i 16,9 g dwubenz-11-kronenu-6 oraz dalszą porcją 3,1 g cyjanku potasowego i ogrzewa w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut, po czym miesza się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej. Roztwór ten chromatografuje się następnie w kolumnie z żelam krzemionkowym za pomocą toluenu. Otrzymuje się 8,5 g (8-bromo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-acetonitrylu o tempe-

raturze topnienia 240°C (z układu czterowodorofuran-woda).

d) Roztwór 41,7 g stężonego kwasu siarkowego i 23 ml wody zadaje się 4 g (8-bromo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-acetonitrylu i miesza całość w ciągu 3 godzin w temperaturze 120°C. Po ochłodzeniu roztwór wlewa się do mieszaniny 400 ml wody z lodem i za pomocą octanu sodowego doprowadza się odczyn do wartości pH 4-5. Otrzymuje się w postaci krystalicznej 3,9 g kwasu (8-bromo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-octowego o temperaturze topnienia 271°C z układu dwumetyloformamid-woda).

Przykład II. a) Roztwór 2,1 g kwasu 2-(4-amino-3-karboksyfenyl)-propionowego w 5 ml jednobutylowego eteru glikolu etylenowego miesza się z 1,4 g sproszkowanego węglanu potasowego i 1,2 g N-etylomorfoliny w ciągu 0,5 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie dodaje się 3,0 g 2,5 dwubromopirydyny oraz 150 mg bromku miedzi(II) i mieszaninę tę ogrzewa się w atmosferze azotu w temperaturze 180°C (temperatura łaźni) w ciągu 7 godzin. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika pod próżnią, pozostałość rozpuszcza się w octanie etylowym i przemywa rozcieńczonym kwasem octowym. Po ekstrakcji układem kwas-zasada organiczna frakcję kwasową przekrystalizowuje się z etanolu, otrzymując 1,5 g kwasu 2-(8-bromo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowego o temperaturze topnienia 251°C (z układu dwumetyloformamid-woda).

b) Wytwarzanie substratu, czyli kwasu 2-(4-amino-3-karboksyfenyl)-propionowego lub jego estru zachodzi na następującej drodze:

b₁) Do roztworu 35,7 g wodzianu chloralu w 480 ml wody dodaje się 36,9 g siarcznanu sodowego, 38,6 g 2-(4-aminofenyl)-propionianu etylowego [wytworzonego według danych: C. Nannini i współpracowników, w *Arzneimittelforschung* 23, 1090 (1973)], 120 ml wody, 17 ml stężonego kwasu solnego oraz roztwór 43,9 g chlorku hydroksyloamoniowego w 200 ml wody i tę mieszaninę reakcyjną ogrzewa się powoli do temperatury wrzenia w ciągu 45 minut, po czym utrzymuje się temperaturę wrzenia w ciągu 10 minut i chłodzi się.

Jako olej wydzielający się produkt rozpuszcza się w octanie etylowym i przemywa wodą. Po oddzieleniu kwas-zasada organiczna frakcję kwasową zatęża się i przekrystalizowuje z acetonitrylu. Otrzymuje się 25 g kwasu 2-[4-(2-hydroksyimino)-acetamidofenyl]-propionowego o temperaturze topnienia 163°C.

b₂) 13 g kwasu 2-[4-(2-hydroksyimino)-acetamidofenyl]-propionowego porcjami wprowadza się do 55 g kwasu siarkowego o gęstości 1,84, który uprzednio ogrzano do temperatury 50°C. Osiąga się przy tym temperaturę 70°C. Po zakończonym dodawaniu ogrzewa się jeszcze w ciągu 10 minut do temperatury 80°C, po czym wlewa się do 300 ml wody z lodem i ekstrahuje octanem etylowym. Po przekrystalizowaniu z acetonitrylu otrzymuje się 10 g kwasu 2-(5-izatynyl)-propionowego o temperaturze topnienia 224°C.

b₃) Do roztworu 2,2 g kwasu 2-(5-izatynyl)-propionowego w 22 ml wody i 3 ml 32% ługu

sodowego dodaje się kroplami w ciągu 20 minut 2,9 g nadtlenu wodoru (30%), po czym nadal miesza się w ciągu 20 minut. Po zakwaszeniu mieszaniny reakcyjnej 2N kwasem solnym do odczynu o wartości pH 2—3, substancję organiczną ekstrahuje się octanem etylowym i ostatecznie przekształtówuje z acetonitrylu. Otrzymuje się 1,8 g kwasu 2-(4-amino-3-karboksyfenylo)-propionowego o temperaturze topnienia 179°C.

b₄) 3 g kwasu 2-(4-amino-3-karboksyfenylo)-propionowego rozpuszcza się w 500 ml metanolowego roztworu kwasu solnego (około 3%) i pozostawia w ciągu 2 dni w temperaturze pokojowej. Po zateżeniu pozostałość rozpuszcza się w octanie etylowym, przemywa roztworem wodorowęglanu sodowego i przekształtówuje. Otrzymuje się 2,8 g 2-(4-amino-3-karboksyfenylo)-propionianu metylowego o temperaturze topnienia 151°C (z acetonitrylu).

Przykład III. a) analogicznie jak w przykładzie II a), z 2-bromo-5-chloropirydyny i kwasu 2-(4-amino-3-karboksyfenylo)-propionowego otrzymuje się kwas 2-(8-chloro-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowy o temperaturze topnienia 234°C.

b) Substrat, czyli 2-bromo-5-chloropirydynę wytwarza się analogicznie do sposobów znanych z literatury fachowej, na następującej drodze:

Do roztworu 14 g 2-amino-5-chloropirydyny w 30 ml wody i 45 ml kwasu bromowodorowego (63% w wodzie) dodaje się 17 ml bromu i mieszaninę tę chłodzi się do temperatury 0°C. Sprawdzając temperaturę wkrapla się z taką szybkością roztwór 21 g azotynu sodowego w 30 ml wody, aby temperatura mieszaniny nie przewyższała 5°C. Następnie chłodząc zadaje się roztworem 45 g wodorotlenku sodowego w 115 ml wody. Wytrącone kryształy odsadza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa wodą i przekształtówuje najpierw z acetonu a następnie z etanolu. Otrzymuje się 10 g 2-bromo-5-chloropirydyny o temperaturze topnienia 68°C.

Przykład IV. a) Analogicznie jak w przykładzie II a) z 2,3-dwuchloropirydyny i 2-(4-amino-3-karboksyfenylo)-propionianu metylowego otrzymuje się 2-(6-chloro-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionian metylowy.

b) Ester ten na drodze ogrzewania z rozcieńczonym ługiem sodowym przeprowadza się w kwas 2-(6-chloro-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowy.

Przykład V. Analogicznie jak w przykładzie II a), z 2-bromo-5-fluoropirydyny [wytworzonej według danych R. A. Abramovitch'a i współpracowników, J. Org. Chem. 39, 1802 (1974)] i kwasu 2-(4-amino-3-karboksyfenylo)-propionowego otrzymuje się kwas 2-(8-fluoro-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowy o temperaturze topnienia 221°C (z układu dwumetyloformamid-woda).

Przykład VI. Analogicznie jak w przykładzie II a), z 2-bromo-3,5-dwuchloropirydyny (wytworzonej z 2-amino-3,5-dwuchloropirydyny według przykładu III b) i z 2-(4-amino-3-karboksyfenylo)-propionianu metylowego otrzymuje się 2-(6,8-dwuchlo-

ro-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionian metylowy o temperaturze topnienia 138°C (z układu eter etylowy-acetonitryl).

Przykład VII. Mieszaninę 1,4 g 2-(6,8-dwuchloro-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionianu metylowego, 10 ml wody i 10 ml stężonego kwasu siarkowego miesza się w ciągu 4 godzin w temperaturze 120°C (temperatura łaźni). Po ochłodzeniu rozcieńcza się 10 ml wody z lodem i za pomocą ługu sodowego doprowadza się odczyn do wartości pH 4—5. Po ekstrakcji octanem etylowym, suszeniu i zateżeniu warstwy organicznej otrzymuje się 1,1 g kwasu 2-(6,8-dwuchloro-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowego o temperaturze topnienia 241°C (z układu dwumetyloformamid-woda).

Przykład VIII. a) Analogicznie jak w przykładzie II a) z 2-chloro-4-metylopirydyny i 2-(4-amino-3-karboksyfenylo)-propionianu metylowego otrzymuje się 2-(7-metylo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionian metylowy o temperaturze topnienia 120°C (z acetonitrylu).

b) Ester ten analogicznie jak w przykładzie VII hydrolizuje się do kwasu 2-(7-metylo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowego o temperaturze topnienia 267°C (z kwasu octowego).

Przykład IX. a) Analogicznie jak w przykładzie II a), z 2-chloro-6-metylopirydyny i 2-(4-amino-3-karboksyfenylo)-propionianu metylowego otrzymuje się 2-(9-metylo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionian metylowy.

b) Ester ten analogicznie jak w przykładzie VII hydrolizuje się do kwasu 2-(9-metylo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowego.

Przykład X. a) Analogicznie jak w przykładzie IIa) z 2-bromo-5-metylopirydyny i 2-(4-amino-3-karboksyfenylo)-propionianu metylowego otrzymuje się 2-(8-metylo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionian metylowy o temperaturze topnienia 151°C (z acetonitrylu).

b) Ester ten analogicznie jak w przykładzie VII hydrolizuje się do kwasu 2-(8-metylo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowego w temperaturze topnienia 233°C (z acetonitrylu).

Przykład XI. Analogicznie jak w przykładzie II a), z 2-bromo-5-trójlfluorometylopirydyny i kwasu 2-(4-amino-3-karboksyfenylo)-propionowego otrzymuje się kwas 2-(8-trójlfluorometylo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowy.

Przykład XII.

a) Analogicznie jak w przykładzie II a), z 2-chloro-6-metylo-4-trójlfluorometylopirydyny [wytworzonej według danych S. Portnoy'a, J. Het. Chem. 6, 223 (1969)] i 2-(4-amino-3-karboksyfenylo)-propionianu metylowego otrzymuje się 2-(9-metylo-7-trójlfluorometylo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionian metylowy.

b) Ester ten analogicznie jak w przykładzie VII hydrolizuje się do kwasu 2-(9-metylo-7-trójlfluorometylo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowego o temperaturze topnienia 232°C (z acetonitrylu).

Przykład XIII.

a) Analogicznie jak w przykładzie II a), z 2,5-dwubromo-4-metylopirydyny i 2-(4-amino-3-kar-

boksyfenylo)-propionianu metylowego otrzymuje się 2-(8-bromo-7-metylo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionian metylowy o temperaturze topnienia 150°C (z acetonitrylu).

b) Ester ten analogicznie jak w przykładzie VII hydrolizuje się do kwasu 2-(8-bromo-7-metylo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowego o temperaturze topnienia 265°C (z kwasu octowego).

Przykład XIV. Analogicznie jak w przykładzie II a), z 2,5-dwuchloro-3-metylopirydyny i kwasu 2-(4-amino-3-karboksyfenylo)-piropionowego otrzymuje się kwas 2-(8-chloro-6-metylo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowy o temperaturze topnienia 226°C (z układu dwumetyloformamid-woda).

Przykład XV. Analogicznie jak w przykładzie II a), 5,2 g 2-(4-amino-3-karboksyfenylo)-propionianu metylowego poddaje się reakcji z 4,7 g 2-bromo-5-metylotio-pirydyny, poddaje obróbce i otrzymuje 3,3 g 2-(8-metylotio-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionianu metylowego o temperaturze topnienia 113-114°C (z eteru dwuetylowego).

Przykład XVI. 1,3 g 2-(8-metylotio-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionianu metylowego zmydla się analogicznie jak w przykładzie VII, poddaje obróbce i otrzymuje 1,0 g kwasu 2-(8-metylotio-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowego o temperaturze topnienia 213—214°C (z układu dwumetyloformamid-woda).

Przykład XVII. Analogicznie jak w przykładzie VII hydrolizuje się 530 mg 2-(8-metylosulfoimidolo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionianu metylowego, poddaje się obróbce i otrzymuje się 330 mg kwasu 2-(8-metylosulfonimidolo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowego o temperaturze topnienia 140—150°C (z układu czterowodorofuran-heksan; z rozkładem).

Przykład XVIII.

a) 1,6 g kwasu 6-chloronikotynowego, 2,2 g 2-(4-amino-3-karboksyfenylo)-propionianu metylowego i 20 mg jodku potasowego zadaje się 4 ml dwumetylowego eteru glikolu etylenowego i miesza w atmosferze argonu w ciągu 6 godzin w temperaturze 150°C. Mieszaninę reakcyjną zależa się pod próżnią możliwie jak najdalej, zadaje ją etanolem i otrzymuje się 750 mg 2-(8-karboksy-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionianu metylowego w postaci surowego produktu.

b) 120 mg tak otrzymanego produktu surowego zmydla się analogicznie jak w przykładzie VII, poddaje obróbce i otrzymuje się 67 mg kwasu 2-(8-karboksy-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionowego o temperaturze topnienia 318—319°C.

Przykład XIX. Analogicznie jak w przykładzie II z 2,5 dwubromopirydyny i 2-(4-amino-3-karboksyfenylo)-propionianu metylowego otrzymuje się 2-(8-bromo-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionian metylowy o temperaturze topnienia 172°C (z metanolu).

Przykład XX. Analogicznie jak w przykładzie II z 2-bromo-5-chloropirydyny i 2-(4-amino-3-

-karboksyfenylo)-propionianu metylowego otrzymuje się 2-(8-chloro-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionian metylowy o temperaturze topnienia 173°C (z eteru etylowego).

Przykład XXI. Analogicznie jak w przykładzie II z 2-bromo-5-fluoropirydyny i 2-(4-amino-3-karboksyfenylo)-propionianu metylowego otrzymuje się 2-(8-fluoro-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionian metylowy o temperaturze topnienia 138°C (z eteru etylowego).

Przykład XXII. Analogicznie jak w przykładzie II z 2-bromo-5-metylosulfonyloaminopirydyny i 2-(4-amino-3-karboksyfenylo)-propionianu metylowego otrzymuje się 2-(8-metylosulfonyloamino-11-keto-11H-pirydo[2,1-b]chinazolinyl-2)-propionian metylowy o temperaturze topnienia 209°C (z toluenu).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydo[2,1-b]chinazolinonu o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza grupę cyjanową grupę karboksylową lub grupę alkoksycarbonylową, R₁ oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, a R₂, R₃, R₄ i R₅ oznaczają atomy wodoru, atomy chlorowca, rodniki alkilowe o 1—4 atomach węgla i/lub grupy trójsulforometylowe pod warunkiem, że dwie lub trzy z grup R₂, R₃, R₄ i R₅ stanowią atomy wodoru, oraz ich soli z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami lub zasadami, znamienny tym, że pochodną pirydynową o ogólnym wzorze 2 poddaje się kondensacji z pochodną fenylową o ogólnym wzorze 3, w którym R₁, R₂, R₃, R₄ i R₅ mają wyżej podane znaczenie, X₁ oznacza grupę cyjanową, grupę karboksylową lub grupę alkoksycarbonylową, V oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, Y oznacza grupę aminową, a Z oznacza atom chlorowca, albo Y oznacza atom chlorowca, zestryfikowaną lub zeteryfikowaną grupę hydroksylową, a Z oznacza grupę aminową, oraz racemiczne kwasy karboksylowe ewentualnie rozszczepia się na enencjomery, a otrzymane pochodne pirydo[2,1-b]chinazolinonu o wzorze 1 ewentualnie poddaje się reakcji z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami lub zasadami.

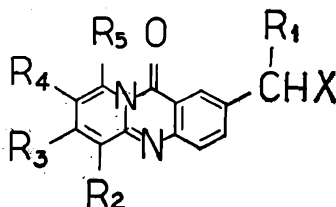
2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydo[2,1-b]chinazolinonu o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza grupę karboksylową, R₁ oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, a R₂, R₃, R₄ i R₅ oznaczają atomy wodoru, atomy chlorowca, rodniki alkilowe o 1—4 atomach węgla i/lub grupy trójsulforometylowe pod warunkiem, że dwie lub trzy z grup R₂, R₃, R₄ i R₅ stanowią atomy wodoru, oraz ich soli z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami lub zasadami, znamienny tym, że pochodną pirydynową o ogólnym wzorze 2 poddaje się kondensacji z pochodną fenylową o ogólnym wzorze 3, w którym R₁, R₂, R₃, R₄ i R₅ mają wyżej podane znaczenie, X₁ oznacza grupę cyjanową lub grupę alkoksycarbonylową, V oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, Y oznacza grupę aminową, a Z oznacza atom chlorowca, albo Y oznacza atom chlorowca, zestryfikowaną lub zeteryfikowaną grupę hydroksylową, a Z oznacza grupę aminową, powstałe związki cyjanowe lub alkoksycarbonylowe zmydla się, racemiczne kwasy karbo-

ksylowe ewentualnie rozszczepia się na enancjomery, a otrzymane pochodne pirydo[2,1-b]chinazolinonu o wzorze 1 ewentualnie poddaje się reakcji z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami lub zasadami.

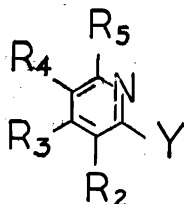
3. Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydo[2,1-b]chinazolinonu o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza grupę cyjanową, grupę karboksylową albo grupę alkoksykarbonylową, R₁ oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, a R₂, R₃, R₄ i R₅ oznaczają atomy wodoru, atomy chlorowca, rodniki alkilowe o 1—4 atomach węgla, grupy trójfluorometylowe, grupy karboksylowe, grupy tiocyjanowe, grupy metylotio, grupy metylosulfinylowe, grupy metylosulfonylowe, grupy metylosulfonimidowe i/lub grupy metylosulfonamidowe pod warunkiem, że dwie lub trzy z grup R₂, R₃, R₄ i R₅ stanowią atomy wodoru, a przynajmniej jedna z grup R₂, R₃, R₄ i R₅ stanowi grupę karboksylową, grupę tiocyjanową, grupę metylotio, grupę metylosulfinylową, grupę metylosulfonylową, grupę metylosulfonimidową lub grupę metylosulfonamidową, oraz ich soli z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami lub zasadami, ~~znamienny~~ ^{znamienny} tym, że pochodną pirydynową o ogólnym wzorze 2 poddaje się kondensacji z pochodną fenylową o ogólnym wzorze 3, w których R₁, R₂, R₃, R₄ i R₅ mają wyżej podane znaczenie, X₁ oznacza grupę cyjanową, grupę karboksylową lub grupę alkoksykarbonylową, V oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, Y oznacza grupę aminową, a Z oznacza atom chlorowca, albo Y oznacza atom chlorowca, zestryfikowaną lub zetyfikowaną grupę hydroksylową, a Z oznacza grupę aminową, racemiczne kwasy karboksylowe ewentualnie rozszczepia się na enancjomery, a otrzymane pochodne pirydo[2,1-b] chi-

nazolinonu o wzorze 1 ewentualnie poddaje się reakcji z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami i zasadami.

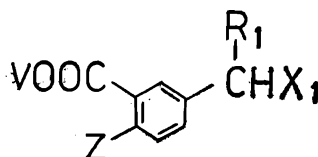
4. Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydo [2,1-b]chinazolinonu o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza grupę karboksylową, R₁ oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, a R₂, R₃, R₄ i R₅ oznaczają atomy wodoru, atomy chlorowca, rodniki alkilowe o 1—4 atomach węgla, grupy trójfluorometylowe, grupy karboksylowe, grupy tiocyjanowe, grupy metylotio, grupy metylosulfinylowe, grupy metylosulfonylowe, grupy metylosulfonimidowe i/lub grupy metylosulfonamidowe pod warunkiem, że dwie lub trzy z grup R₂, R₃, R₄ i R₅ stanowią atomy wodoru, a przynajmniej jedna z grup R₂, R₃, R₄ i R₅ stanowi grupę karboksylową, grupę tiocyjanową, grupę metylotio, grupę metylosulfinylową, grupę metylosulfonylową, grupę metylosulfonimidową, lub grupę metylosulfonamidową, oraz ich soli z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami lub zasadami, ~~znamienny~~ ^{znamienny} tym, że pochodną pirydynową o ogólnym wzorze 2 poddaje się kondensacji z pochodną fenylową o ogólnym wzorze 3, w których R₁, R₂, R₃, R₄ i R₅ mają wyżej podane znaczenie, X₁ oznacza grupę cyjanową lub grupę alkoksykarbonylową, V oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, Y oznacza grupę aminową, a Z oznacza atom chlorowca, albo Y oznacza atom chlorowca, zestryfikowaną lub zetyfikowaną grupę hydroksylową, a Z oznacza grupę aminową, powstałe związki cyjanowe lub alkoksykarbonylowe zmydla się, oraz racemiczne kwasy karboksylowe ewentualnie rozszczepia się na enancjomery, a otrzymane pochodne pirydo [2,1-b]chinazolinonu o wzorze 1 ewentualnie poddaje się reakcji z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami i zasadami.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3