



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 24.III.1964 (P 104 114)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 24.X.1966

Kl. 12 p, 1/10

MKP C 07 d 33/12

UKD

BIBLIOTEKA

Współtwórcy wynalazku: dr Heinrich Ritter, dr Rudi Bayerle, dr Rolf Eberhard Nitz

Właściciel patentu: Cassella Farbwerke Mainkur Aktiengesellschaft,
Frankfurt n. Menem (Niemiecka Republika Federalna)

Sposób wytwarzania
pochodnych 7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny

1

Stwierdzono, że można otrzymać pochodne 7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, R_2 — zasadowo podstawiony rodnik alkilowy, R_3 — atom wodoru, rodnik alkilowy, aryłowy lub aralkilowy, R_4 — rodnik alkilowy, aralkilowy, alkenylowy, karbalkoksyalkilowy albo zasadowo podstawiony rodnik alkilowy, a X_1 i X_2 — atom wodoru, chlorowca albo grupę nitrową, jeśli 7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinolinę o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 , X_1 i X_2 mają znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji ze środkami alkilującymi nadającymi się do wprowadzania rodnika R_4 , zwłaszcza ze związkami chlorowcowymi o wzorze $R_4\text{Hal}$ w obecności środków wiążących kwasy. Do wprowadzenia rodnika R_4 oprócz związków $R_4\text{Hal}$ nadają się inne środki alkilujące na przykład nienasycone kwasy karboksylowe względnie ich funkcjonalne pochodne, laktony, laktamy jak również estry kwasu siarkowego i inne. Związki o wzorze 1 można również otrzymać, jeśli aminofenole o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 , R_4 , X_1 i X_2 mają znaczenie wyżej podane kondensuje się z estrami kwasu β -ketokarboksylowego o ogólnym wzorze 4, w którym R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane.

Wyjściową 7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinolinę o wzorze 2, można otrzymać według znanych metod przez kondensację odpowiednio pod-

2

stawionego estru kwasu β -ketokarboksylowego o ogólnym wzorze 4 z aminofenolami o ogólnym wzorze 5, w którym R_1 , X_1 i X_2 mają znaczenie wyżej podane.

Wyjściowe 7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny o wzorze 2, zawierające atom chlorowca albo grupę nitrową, można wytworzyć w znany sposób przez chlorowcowanie i/albo nitrowanie odpowiednich nie podstawionych 7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinolin, przy czym podstawienie podwójne następuje w położeniu 6 i 8, a podstawienie pojedyncze następuje albo w położeniu 6 albo 8.

Dające się wytworzyć zgodnie z wynalazkiem pochodne 7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny wykazują bardzo dobre i specyficzne działanie poszerzające naczynia wieńcowe. Pod tym względem przewyższają one naturalne lekarstwa jak papawerynę i kelinę. Dlatego też mogą one być stosowane jako lekarstwa, lecz mogą również służyć jako produkty przejściowe do wytwarzania innych środków leczniczych.

Farmakologiczne badania porównawcze odnośnie działania poszerzającego naczynia wieńcowe były prowadzone na psie, według metod opisanych przez Eckenhoff'a, Hafkenschiel'a i Landmesser'a (Am. Physiol. 148, 582 (1947)). Narkotyzowane zwierzęta otrzymywały badane preparaty aplikowane dowieńcowo lub dożylnie. Przekrwienie wieńcowe mierzono automatycznie działającym

aparatem Bubbleflow'a i ciśnienie krwi rejestrowano w arteria femoralis za pomocą manometru Andersona ze szklaną kapsułką. W czasie prowadzenia badań zwierzęta poddawano sztucznemu oddychaniu. Przy tym układzie doświadczalnym rozszerzenie arterii wieńcowej wywołane badaną substancją prowadzi do szybszego obiegu, gdy

zwiększenie naczyń wieńcowych serca przejawia się przez zwolnienie obiegu pęcherzyków, co każdorazowo jest rejestrowane na kymografie. Jako standardowy preparat porównawczy stosowano przy badaniach papawerynę.

W poniższych tabelach ujęte zostały dane, otrzymane z badań porównawczych.

Tabela I: stosowanie dowieńcowe

Preparat	Dawka γ/kg	maksymalne nadprze- krwienie w %	czas dzia- łania prepa- ratu do osią- gnięcia war- tości wyjścio- wej w min.	Dawka γ/kg	Papaweryna	
					maksymalne nadprze- krwienie w %	czas działania preparatu do osiągnięcia wartości wyjściowej w minutach
chlorowodorek 3-β-dwuetylo- aminoetylo 4-metylo-7-karbo- etoksy-metoksy-2-keto-1, 2- dwuwodorochinoliny	20	62	około 40	10	65	2 1/2
chlorowodorek 3-β-piperydy- noetylo - 4 - metylo - 7 - kar- boetoksy-metoksy - 2 - keto - 1, 2-dwuwodorochinoliny	10	21	25	10	31	4
chlorowodorek 3-β-morfolino- etylo-4-metylo-7-karboetoksy- metoksy-2-keto-1, 2-dwuwo- dorochinoliny	10	77	35	10	46	2
chlorowodorek 1-N-etylo-3-β- piperydyno-etylo-4-metylo-7- karboetoksymetoksy-2-keto-1, 2-dwuwodorochinoliny	10	54	20	10	52	8
chlorowodorek 3-β-dwuetylo- aminoetylo-4-fenilo-7-karbo- etoksymetoksy-2-keto-1, 2- dwuwodorochinoliny	5	29	15	10	50	3
chlorowodorek jednochloro-3- β-dwuetyloaminoetylo-4-me- tylo-7-alliloksy-2-keto-1, 2- dwuwodorochinoliny	50	117	20	10	111	6
chlorowodorek jednochloro-3- β-dwuetyloaminoetylo-4-me- tylo-7-karboetoksymetoksy-2- keto-1, 2-dwuwodorochinoliny	10	35	30	10	28	6
chlorowodorek 3-β-dwumety- loaminoetylo -4-metylo-7-kar- boetoksymetoksy-8-dwubromo- -2-keto-1, 2-dwuwodorochino- liny	20	68	40	10	63	5
chlorowodorek jednobromo-3- β-morfolinoetylo-4-metylo-7- karboetoksymetoksy-2-keto-1, 2-dwuwodorochinoliny	5	58	20	10	65	5
chlorowodorek-jednobromo-3- β-piperydynoetylo-4-metylo-7- karboetoksymetoksy-2-keto-1, 2-dwuwodorochinoliny	10	27	20	10	28	4
chlorowodorek-jednobromo-3- β-dwuetyloaminoetylo-4-me- tylo-7-karboetoksymetoksy-2- keto-1, 2-dwuwodorochinoliny	5	100	70	10	124	4
chlorowodorek jednobromo-1- N-etylo-3-β-piperydynoetylo- 4-metylo-7-karboetoksymeto- ksy-2-keto-1, 2-dwuwodoro- chinoliny	10	35	15	10	42	4
chlorowodorek jednochloro-1- N-metylo-3-β-dwuetyloamino- etylo-4-metylo-7-karboetoksy- metoksy-2-keto-1, 2-dwuwo- dorochinoliny	2,5	31	25	10	34	3
kelina	10	29	1	10	81	4
	20	41	1 1/2			

Wymienione pochodne 7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny, otrzymane sposobem według wynalazku, sprawdzono przy zastosowaniu

dożylnym, w tym samym układzie doświadczalnym, porównując je z papaweryną.

Tabela II: stosowanie dożylne

Preparat	Toksyczność LD 50 g/kg wagi ciała myszy	Dawka mg/kg	Maksymalne nadprze- krwienie w %	Czas działania preparatu potrzebny do osiągnięcia wartości wyjściowej w minutach	Spadek średniego ciśnienia krwi w mm Hg
Papaweryna	0,026	0,8	23	10	30
chlorowodorek 3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-karboetoksymetoksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny	0,2	2,0	42	50	10
chlorowodorek 3-β-piperydynoetylo-4-metylo-7-karboetoksymetoksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny	0,15	1,0	67	120	5
chlorowodorek 3-β-morfolinoetylo-4-metylo-7-karboetoksymetoksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny	0,2	2,0	71	50	8
chlorowodorek 1-N-etylo-3-β-piperydynoetylo-4-metylo-7-karboetoksymetoksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny	0,022	2,0	52	120	15
chlorowodorek 3-β-dwuetyloaminoetylo-4-fenilo-7-karboetoksymetoksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny	0,06	1,0	32	70	0
chlorowodorek jednochloro-3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-alliloksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny	0,029	2,0	22	20	5
chlorowodorek jednochloro-3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-karboetoksymetoksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny	0,18	2,0	117	180	20
chlorowodorek 3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-karboetoksymetoksy-6,8-dwubromo-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny	0,2	2,0	22	40	3
chlorowodorek jednobromo-3-β-morfolinoetylo-4-metylo-7-karboetoksymetoksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny	0,18	2,0	31	60	10
chlorowodorek jednobromo-3-β-piperydynoetylo-4-metylo-7-karboetoksymetoksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny	0,44	2,0	37	70	5
chlorowodorek jednobromo-3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-karboetoksymetoksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny	0,075	0,5	90	90	0
chlorowodorek jednobromo-1-N-etylo-3-β-piperydynoetylo-4-metylo-7-karboetoksymetoksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny	0,04	0,5	10	60	10
chlorowodorek jednochloro-1-N-metylo-3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-karboetoksymetoksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny	0,032	2,0	69	60	15
kelina	0,02	1,0	8	7	20
		2,0	11	7	30

Przy wyrobie drażetek i tabletek z pochodnymi 7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny substancje te mogą być mieszane ze zwykłymi środkami pomocniczymi do tabletkowania, jak skrobia, laktoza, talk i tym podobnymi. Można dodawać wszystkie substancje stosowane w farmacji do tabletkowania i drażetkowania.

Do wytwarzania roztworów do iniekcji szczegól-

nie nadają się zasadowo podstawione związki, ponieważ są one przeważnie dobrze rozpuszczalne w wodzie. Można jednak stosować do wytwarzania roztworów do iniekcji produkty nie rozpuszczalne w wodzie przy zastosowaniu środków tworzących zawiesinę, emulgatorów i/albo środków pośredniczących przy rozpuszczaniu.

W następujących przykładach podano sposoby

wytwarzania różnych pochodnych 7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny.

Przykład I. 27,4 g 3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny (bezbabarwne kryształy o temperaturze topnienia 248°C z rozkładem) miesza się z 16 g bezwodnego węgla potasu w 200 cm³ dwumetyloformamidu w ciągu 2 godzin w temperaturze 70°C. Następnie wkrapla się 14 g estru etylowego kwasu chlorooctowego i miesza 9 godzin w temperaturze 70°C. Z mieszaniny reakcyjnej odsącza się nieorganiczne sole i przesącz odparowuje pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu i roztwór przemywa parę razy rozcieńczonym ługiem sodowym. Warstwę octanu etylowego rozdziela się i suszy. W czasie przepuszczania przez roztwór gazowego chlorowodoru wypada chlorowodorek produktu reakcji w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 222°C.

Jeśli w przedstawionym przykładzie zastąpi się 3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinolinę przez 3-β-dwuetyloaminopropilo-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinolinę i postępuje dalej jak podano wyżej, wtedy uzyskuje się 3-β-dwuetyloaminopropilo-4-metylo-7-karboetoksymetoksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinolinę, której chlorowodorek wykazuje temperaturę topnienia 221–222°C.

Przykład II. 27,4 g 3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny z dodatkiem 16 g bezwodnego węgla po-

tasu w 200 cm³ dwumetyloformamidu poddaje się reakcji z 14 g bromku allilowego postępując jak w przykładzie I. Otrzymany produkt reakcji w postaci chlorowodoru w celu dalszego oczyszczenia przekrystalizowuje się z mieszaniny octanu etylu i metanolu. Temperatura topnienia 233°C.

Jeśli w powyższym przykładzie zamiast bromku allilowego użyje się równoważnej ilości bromku etylu, to otrzyma się 3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-etoksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinolinę, o temperaturze topnienia 197°C.

Przykład III. 27,4 g 3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze około 70° z 16 g bezwodnego węgla potasu w 200 cm³ dwumetyloformamidu. Następnie wkrapla się do tego 15 g chlorku benzylu i miesza 9 godzin w temperaturze około 70°C. Mieszaninę reakcyjną odsącza się na gorąco i produkt reakcji wykrystalizowany z ostudzonego przesącza, w celu dalszego oczyszczenia przekrystalizowuje się z dioksanu. W ten sposób otrzymuje się 3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-benzyluksylo-2-keto-1,2-dwuwodorochinolinę o temperaturze topnienia 218°C.

Przykład IV. Według przepisu podanego w przykładzie I przez reakcję wymienionych kolejno pochodnych 7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny można wytworzyć podane w tabeli pochodne podstawione w położeniu 7.

Produkty wyjściowe		Produkt końcowy	Temperatura topnienia
3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinolina	chlorek dwuetyloaminoetylu	3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-β-dwuetyloaminoetoksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinolina	179°C (zasada)
"	chlorek n-butyli	3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-n-butoksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinolina	186°C (zasada)
3-β-piperydinoetylo-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinolina	chlorooctan etylu	3-β-piperydinoetylo-4-metylo-7-karboetoksymetoksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinolina	266°C (chlorowodorek)
"	chlorek n-butyli	3-β-piperydinoetylo-4-metylo-7-n-butoksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinolina	243°C (zasada)
3-β-morfolinoetylo-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinolina	chlorooctan etylu	3-β-morfolinoetylo-4-metylo-7-karboetoksymetoksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinolina	248°C (chlorowodorek)

Przykład V. 31 g 1-N-etylo-3-β-piperydinoetylo-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny zawieszają się 280 cm³ toluenu. Do tego wprowadza się 5,4 g metanolu sodowego i mieszaninę tę miesza się 2 godziny w temperaturze około 70°C. Następnie wkrapla się 15 g chlorooctanu etylu i miesza 8 godzin w temperaturze około 70°C. Mieszaninę reakcyjną odsącza się od wydzielonych soli nieorganicznych i przesącz odparowuje pod próżnią do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w chlorku metylenu i roztwór ten przemywa parokrotnie rozcieńczonym ługiem sodowym. Podczas wpuszczania gazowego chlorowodoru do wysuszonego roztworu chlorku metylenu-

wego wypada z roztworu chlorowodorek 1-N-etylo-3-β-piperydinoetylo-4-metylo-7-karboetoksymetoksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny o temperaturze topnienia 170°C, wydajność 16 g.

Jeśli w tym przykładzie jako produkt wyjściowy zamiast 1-N-etylo-3-β-piperydinoetylo-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny zastępuje się równoważną ilość 1-N-n-butylo-3-β-piperydino-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny, to otrzymuje się 1-N-n-butylo-3-β-piperydino-etylo-4-metylo-7-karboetoksymetoksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinolinę, której chlorowodorek posiada temperaturę topnienia 187°C.

Przykład VI. 18,5 g 3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny i 9,5 g bezwodnego węgla potasu zawieszają się w 200 cm³ dwumetyloformamidu i miesza się w temperaturze 70°C w ciągu 2 godzin. Mieszaninę reakcyjną odsącza się na gorąco i przesącz odparowuje do sucha pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu i roztwór przemywa parokrotnie rozcienionym lugiem sodowym. W czasie wkrapiania eterowego roztworu kwasu solnego do wysuszonego roztworu octanu etylowego wypada chlorowodorek 3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-karboetoksymetoksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny. W celu dalszego oczyszczania surowy produkt przekształca się z mieszaniny alkoholu i ketonu metylowoetylowego (1:2).

Wydajność: 8,5 g. Temperatura topnienia chlorowodoru 229°C.

Przykład VII. Zawieszają się 27,4 g 3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny w 250 cm³ dwumetyloformamidu i po dodaniu 16 g bezwodnego węgla potasu miesza 2 godziny w temperaturze 70°C. Następnie powoli wkrapla się 21 g estru etylowego kwasu α-bromopropionowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się dalsze 8 godzin w temperaturze 70°C i następnie odsącza na gorąco. Wydzielenie chlorowodoru produktu reakcji może być przeprowadzone jak opisano w przykładzie VI. Otrzymuje się 12,5 g chlorowodoru 3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-α-karboetoksymetoksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny o temperaturze topnienia 184°C.

Przykład VIII. a) 34,5 g chlorowodoru jednobromo-3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny i 28 g bezwodnego węgla potasu zawieszają się w 300 cm³ dwumetyloformamidu i w temperaturze 70–80°C miesza około 2 godzin. Następnie wkrapla się 16 g chloroocetanu etylu i miesza jeszcze 6 godzin w temperaturze 70–80°C. Mieszaninę reakcyjną odsącza się na gorąco od chlorku potasowego i przesącz odparowuje do sucha pod próżnią. Pozostałość ekstrahuje się octanem etylu, odsącza pozostałą surową masę i suszy. Następnie ponownie rozpuszcza się ją w dwumetyloformamidzie, roztwór filtruje i przy wprowadzaniu do niego gazowego chlorowodoru wytrąca się chlorowodorek jednobromo-3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-karboetoksymetoksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny. Wydajność: 20 g. Temperatura topnienia: 220–222°C.

Jeśli w powyższym przykładzie zamiast 16 g chloroocetanu etylu zastosuje się 14 g bromku aliliu, to otrzymuje się chlorowodorek jednobromo-3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-aliiloksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 180°C (po przekształceniu z mieszaniny metanol: woda = 1:1).

Z równoważną ilością bromku butylu zamiast bromku aliliu powstaje odpowiednia pochodna 7-butoksylowa, której chlorowodorek posiada temperaturę topnienia 185°C.

b) Stosowany jako materiał wyjściowy chlorowodorek jednobromo-3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny może być wytworzony w następujący sposób:

Do roztworu 27,4 g 3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny (o temperaturze topnienia 248°C z rozkładem) w 274 cm³ lodowatego kwasu octowego wpuszcza się powolny strumień chloru. Po około 1 godzinie mieszanina reakcyjna tężeje tworząc bezbarwną krystaliczną masę, którą się odsącza, przemywa lodowatym kwasem octowym, potem eterem i suszy. Produkt reakcji krystalizuje z metanolu w postaci bezbarwnych krystalicznych igieł o temperaturze topnienia 300°C z rozkładem.

Analiza:

wyliczono: C₁₆H₂₁O₂N₂ClHCl

Cl = 20,6 % N = 8,1 %

znaleziono:

Cl = 19,35 % N = 7,85 %

Przykład IX. a) 43,4 g bromowodoru jednobromo-3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny zawieszają się w 300 cm³ dwumetyloformamidu i po dodaniu 30 g bezwodnego węgla potasu miesza w ciągu 2 godzin w temperaturze 70–80°C. Produkt reakcji odsącza się na gorąco i przesącz odparowuje pod próżnią. Pozostałość przekształca się z metanolu, przy czym otrzymuje się jednobromo-3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-karboetoksymetoksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinolinę w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 143–145°C.

Analiza:

wyliczono: C₂₀H₂₇O₄N₂Br

C = 54,65%; H = 6,15%; Br = 18,23%

znaleziono: C = 54,38%; H = 6,3 %; Br = 18,66%

(temperatura topnienia chlorowodoru tej soli wynosi 202–204°C z rozkładem).

b) Zastosowany jako produkt wyjściowy bromowodorek jednobromo-3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny może być wytworzony w następujący sposób:

27,4 g 3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny rozpuszcza się w 274 cm³ lodowatego kwasu octowego w temperaturze pokojowej. Do tego roztworu wkrapla się roztwór 17 g bromu w 100 cm³ lodowatego kwasu octowego w temperaturze 20–30°C i następnie miesza się w temperaturze 60–70°C w ciągu 1 godziny, przy czym wydziela się już na gorąco bromowodorek w postaci prawie bezbarwnych kryształów. Po ostudzeniu kryształy odsącza się i suszy. Temperatura topnienia produktu bromowania wynosi przy rozkładzie 263–265°C.

Analiza:

wyliczono: C₁₆H₂₂O₂N₂Br.

HBr Br = 36,87%

znaleziono:

Br = 36,53%

Według przepisu podanego pod a) można z podanych poniżej pochodnych 7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny wytwarzać podane w tabeli pochodne podstawione w położeniu 7-

Produkty wyjściowe		Produkt końcowy	Temperatura topnienia chlorowodoroków
bromowoderek jednobromo-3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny	bromek allilu	jednobromo-3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-alliloksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinolina	200°C
"	chlorek n-butylu	jednobromo-3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-butoksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinolina	198°C
jednobromo-1-N-metylo-3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinolina	chlorooctan etylu	jednobromo-1-N-metylo-3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-karboetoksymetoksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinolina	196°C
jednobromo-1-N-butylo-3-β-piperydnoetylo-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinolina	"	jednobromo-1-N-butylo-3-β-piperydnoetylo-4-metylo-7-karboetoksymetoksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinolina	221°C
jednobromo-3-β-dwuetyloamino-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinolina	ester etylowy kwasu α-bromo-propionowego	jednobromo-3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-α-karboetoksymetoksy-3-keto-1,2-dwuwodorochinolina	110-111°C

Przykład X. a) 51,3 g bromowodoroku 3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-6,8-dwubromo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny i 28 g bezwodnego węglanu potasu zawiesza się w 300 cm³ dwumetyloformamidu, ogrzewa do temperatury 70–80°C i miesza w ciągu 2–3 godzin. Do tej mieszaniny wkrapla się powoli 16 g chlorooctanu etylu i dalej miesza w temperaturze 70–80°C jeszcze 10 godzin. Następnie odsącza się na gorąco od nieorganicznych soli i przesącza dwumetyloformamidowy odparowuje pod próżnią prawie do sucha. Przy ekstrahowaniu częściowo wykryształizowanej pozostałości octanem etylu pozostaje 3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-6,8-dwubromo-7-karboetoksymetoksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinolina w postaci żółtawej substancji, która po ponownym przekryształizowaniu z octanu etylu wykazuje temperaturę topnienia 177–178°C. Jej chlorowoderek tworzy bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 202–203°C.

b) Produkt wyjściowy może być wytworzony jak następuje: 27,4 g 3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny rozpuszcza się w temperaturze pokojowej w 900 cm³ lodowatego kwasu octowego. Do tego roztworu przy dobrym mieszaniu w temperaturze 20–30°C wkrapla się roztwór 40 g bromu w 100 cm³ lodowatego kwasu octowego, miesza 1–2 godziny w temperaturze 20–30°C, a następnie jeszcze około 2 godzin w temperaturze wrzenia. Po ostudzeniu odsącza się wydzielony już częściowo na gorąco produkt reakcji, przemywa lodowatym kwasem octowym i acetonem i suszy. Otrzymuje się bromowoderek 3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-6,8-dwubromo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny z wydajnością 96%. Po przekryształizowaniu jej z dwumetyloformamidu powstają bezbarwne kryształy, które topią się w temperaturze 255–257°C z rozkładem.

Przykład XI. a) 19,1 g azotanu jednonitro-3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny i 14 g bezwodnego węglanu potasu w 200 cm³ dwumetyloformamidu

miesza się w temperaturze 70–80°C w ciągu 2 godzin. Do tego wkrapla się powoli 8 g chlorooctanu etylu i miesza dalej 8 godzin w temperaturze 70–80°C. Mieszaninę reakcyjną odsącza się na gorąco i przesącza dwumetyloformamidowy odparowuje pod próżnią. Przy ekstrakcji pozostałości metanolem powstaje jednonitro-3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-karboetoksymetoksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinolina w postaci żółtych kryształów, które przy przekryształizowaniu z metanolu wykazują temperaturę topnienia 240–242°C (z rozkładem).

b) azotan jednonitro-3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny wytwarza się jak następuje:

27,4 g 3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny rozpuszcza się w 200 cm³ lodowatego kwasu octowego w temperaturze 15–20°C i następnie wkrapla roztwór 12,6 g dymiącego kwasu azotowego w 30 cm³ lodowatego kwasu octowego. Po tym miesza się jeszcze 1 godzinę w tej temperaturze, odsącza wykryształizowany żółty osad i przemywa lodowatym kwasem octowym i acetonem. Azotan jednonitro-3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny kryształizuje z wody w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 266–268°C (z rozkładem).

Analiza: wyliczono C₁₆H₂₁O₄N₃·HNO₃ N = 14,66%
znaleziono N = 14,69%

Przykład XII. a) 10,5 g chlorowodoroku jednochloro-1-N-etylo-3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwuwodorochinoliny i 10 g bezwodnego węglanu potasu zawiesza się w 100 cm³ dwumetyloformamidu i miesza w temperaturze 70° w ciągu 2 godzin. Następnie wkrapla się 4,5 g chlorooctanu etylu i dalej miesza 7 godzin w temperaturze 70°C. Mieszaninę reakcyjną odsącza się i przesącza zateżą pod próżnią. Surowy produkt ekstrahuje się octanem etylu i przemywa parokrotnie rozcieńczonym ługiem sodowym. Przy wpuszczaniu gazowego chlorowo-

dorku do wysuszonego roztworu octanu etylowego wypada z roztworu chlorowodorek produktu reakcji o temperaturze topnienia 135°C. Wydajność: 6,2 g.

b) chlorowodorek jednochloro-1-N-metylo-3-β-dwuetyloaminoetylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwu-wodorochinolinyl o temperaturze topnienia 258°C (otrzymanej według znanej metody przez kondensację β-dwuetyloaminoetylo-acetylooctanu etylu z N-metylo-m-aminofenolem) zawieszają się w 500 cm³ lodowatego kwasu octowego, dodaje się powoli w temperaturze pokojowej 20 g chlorku siarczynu i następnie miesza około 3 godzin w temperaturze 40–50°C. Potem oddestylowuje się pod próżnią lodowaty kwas octowy a powstałą pozostałość ekstrahuje się na zimno około 300 cm³ acetonu, pozostałość produktu chlorowania odsącza się i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidem. Powstają bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 266–268°C (z rozkładem).

Przykład XIII. 34 g bromowodoru jedno-bromo-3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwu-wodorochinolinyl i 26 g bezwodnego węglanu potasu miesza się w 250 cm³ dwumetyloetyloformamidem w ciągu 2 godzin w temperaturze 70°C. Następnie wkrapla się 13 g chlorku dwuetyloaminoetylu i postępuje dalej jak podano w przykładzie II. Produkt reakcji daje się wydzielić w postaci dwuchlorowodoroków. Wydajność: 19 g. Temperatura topnienia 240°C (z rozkładem).

Przykład XIV. 22 g bromowodoru jednobromo-3-β-piperydinoetylo-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwu-wodorochinolinyl i 15 g bezwodnego węglanu potasu miesza się w 150 cm³ dwumetyloformamidem w ciągu 2 godzin w temperaturze 70°C. Mieszaninę reakcyjną odsącza się na gorąco i przesącza odparowuje pod próżnią. Pozostałość ekstrahuje się chlorkiem metylenu i w celu usunięcia resztek nieprzereagowanego produktu wyjściowego, roztwór ten przemywa parokrotnie rozcieńczonym ługiem sodowym. W czasie wpuszczania gazowego chlorowodoru do wysuszonego roztworu chlorku metylenu z roztworu wypada chlorowodorek jednobromo-3-β-piperydinoetylo-4-metylo-7-karboetoksymetoksy-2-keto-1,2-dwu-wodorochinolinyl o temperaturze topnienia 204°C. Wydajność 14 g.

Jeśli w powyższym przykładzie zamiast bromowodoru jednobromo-3-β-piperydinoetylo-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwu-wodorochinolinyl użyje się równoważną ilość bromowodoru jednobromo-3-β-morfolinoetylo-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwu-wodorochinolinyl, to otrzymuje się z dobrą wydajnością jednobromo-3-β-morfolinoetylo-4-metylo-7-karboetoksymetoksy-2-keto-1,2-dwu-wodorochinolinę, której chlorowodorek posiada temperaturę topnienia 231°C.

Przykład XV. Zawieszają się 24 g bromowodoru jednobromo-1-N-etylo-3-β-piperydinoetylo-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwu-wodorochinolinyl i 15 g bezwodnego węglanu potasu w 200 cm³ ketonu metyletylowego. Mieszaninę tę miesza się 2 godziny w temperaturze 70°C i przy tej temperaturze wkrapla powoli 8 g chlorooctanu etylu.

W celu przeprowadzenia reakcji do końca miesza się dalsze 8 g w temperaturze 70°C. Mieszaninę reakcyjną odsącza się na gorąco i przesącza odparowuje pod próżnią do sucha. Otrzymaną pozostałość wylugowuje się chlorkiem metylenu i roztwór ten przemywa parokrotnie rozcieńczonym ługiem sodowym. Przy wpuszczaniu do tego roztworu gazowego chlorowodoru z roztworu wypada chlorowodorek jednobromo-1-N-etylo-3-β-piperydinoetylo-4-metylo-7-karboetoksymetoksy-2-keto-1,2-dwu-wodorochinolinyl o temperaturze topnienia 206°C. Wydajność 10 g.

Jeśli w analogiczny sposób prowadzić reakcję równoważnych ilości chlorowodoru jednobromo-1-N-etylo-3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwu-wodorochinolinyl to otrzymuje się jednobromo-1-N-etylo-3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-karboetoksymetoksy-2-keto-1,2-dwu-wodorochinolinę, której chlorowodorek posiada temperaturę topnienia 172°C.

Przykład XVI. 27 g 3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-hydroksy-2-keto-1,2-dwu-wodorochinolinyl rozpuszcza się w roztworze 12 g wodorotlenku sodowego w 100 cm³ wody. Podczas studzenia i mieszania wkrapla się 40 g siarczanu metylu. Mieszaninę reakcyjną miesza się około 3 godzin w temperaturze 5–10°C i nastawia na odczyn alkaliczny ługiem sodowym. Mieszaninę reakcyjną wytrząsa się z octanem etylu. Przy wkraplaniu eterowego roztworu kwasu solnego do oddzielonego i wysuszonego roztworu octanu etylu wytrąca się 3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-metoksy-2-keto-1,2-dwu-wodorochinolinę w postaci chlorowodoru, który posiada temperaturę topnienia 264°C.

Przykład XVII. 16 g m-anizydyny i 25 g α-(β-dwuetyloaminoetylo)-acetylooctanu etylu wprowadza się do 190 g kwasu polifosforowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 130–140°C w ciągu 15 minut, następnie po ostudzeniu zadaje wodą. Otrzymany roztwór wodny alkalizuje się ługiem sodowym i parokrotnie wytrząsa z octanem etylu. Przy wpuszczaniu gazowego chlorowodoru do oddzielonego i wysuszonego roztworu octanu etylowego wypada z roztworu chlorowodorek 3-β-dwuetyloaminoetylo-4-metylo-7-metoksy-2-keto-1,2-dwu-wodorochinolinyl o temperaturze topnienia 264°C. Wydajność 10 g.

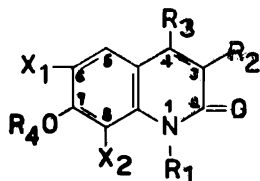
Produkt reakcji jest identyczny z produktem otrzymanym jak w przykładzie XVI.

Zastrzeżenie patentowe

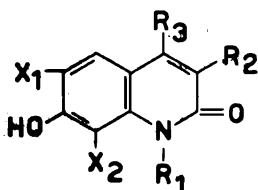
Sposób wytwarzania pochodnych 7-hydroksy-2-keto-1,2-dwu-wodorochinolinyl o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, R₂ — podstawiony zasadowo rodnik alkilowy, R₃ — atom wodoru, rodnik alkilowy, aryłowy lub aralkilowy, R₄ — rodnik alkilowy, aralkilowy, alkenylowy, karbalkoksylalkilowy albo podstawiony zasadowo rodnik alkilowy, a X₁ i X₂ — atom wodoru, chlorowca albo grupę nitrową, znamienny tym, że 7-hydroksy-2-keto-1,2-dwu-wodorochinolinę o ogólnym wzorze 2, w którym R₁, R₂, R₃, X₁ i X₂ mają znaczenie wyżej podane podaje się reakcji ze środkami alkilującymi, nadaje

jącymi się do wprowadzenia rodnika R_4 , zwłaszcza ze związkami chlorowcowymi o wzorze $R_4\text{Hal}$ w obecności środków wiążących wodę, albo aminofenole o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 ,

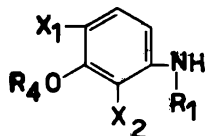
R_4 , X_1 i X_2 mają znaczenie wyżej podane kondensuje się z estrami kwasu β -keto-karboksyłowego o wzorze ogólnym 4, w którym R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane.



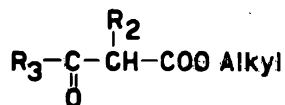
WZÓR 1



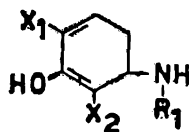
WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5

