

NORGE

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 129952



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

(51) Int. Cl. C 07 d 33/48
C 07 d 99/04

(52) Kl. 12p-1/10
12q-25

(21) Patensøknad nr.	1507/70
(22) Inngitt	21.4.1970
(23) Løpedag	21.4.1970
(41) Søknaden alment tilgjengelig fra	27.10.1970
(44) Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt	17.6.1974
(30) Prioritet begjært fra:	26.4.1969 Ungarn, nr. CI-886

- (71)(73) Chinoin Gyógyszer- és Vegyészeti Termékek Gyára RT.,
Tó utca 1-5, Budapest IV, Ungarn.
- (72) Zoltán Mészáros, Batthyány u. 34, Budapest I,
Péter Szentmiklósi, Rudas L.u. 75, Budapest VI,
Judit Frank, Krudy Gy. u. 12, Budapest VIII,
János Császár, Egressy u. 13/f, Budapest XIV og
György Körmöczy, Uri utca 33, Budapest I, alle:
Ungarn.
- (74) Siv.ing. Erling Quande.
- (54) Analogifremgangsmåte ved fremstilling av nye,
anticoccidialt og antiviralt aktive kinolinderivater.

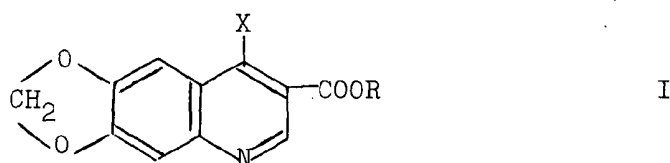
Det er kjent at de i 6- og 7-stillingen substituerte kinolin-3-carboxylsyrederivater har verdifull kjemoterapeutisk virkning. 1-ethyl-1,4-dihydro-6,7-methylenedioxy-4-oxo-kinolin-3-carboxylsyre er f.eks. et verdifullt bakteriostaticum (US patentskrift 3.287.458). I henhold til dette US patentskrift fremstilles denne forbindelse ved opphetning i "Diphyl" av diethyl-[(3,4-methylenedioxy-anilino)-methylen]-malonat og påfølgende hydrolyse av den således erholdte 4-hydroxy-6,7-methylenedioxy-kinolin-3-carboxylsyreester og til slutt N-ethylering av det dannede produkt. Diethyl-[(3,4-methylenedioxy-anilino)-methylen]-malonatet fremstilles ved omsetning av 3,4-methylenedioxy-anilin med ethoxy-methylen-malonsyre-diethylester.

129952

2

Det er videre kjent at de i 7-stillingen med en alkyl-, fenyl- eller aralkylgruppe substituerte 4-klor-kinolin-3-carboxylsyreestere kan fremstilles ved omsetning av de i 3-stillingen tilsvarende substituerte anilino-methylen-malonater med fosforoksyklorid. (Ungarsk patentskrift 155.053).

Det har vist seg at de nye forbindelser med den generelle formel:



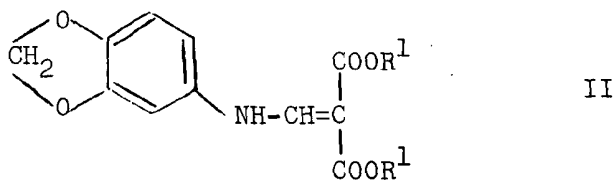
og deres salter (hvor R er hydrogen, lavere alkyl eller benzyl, og X er halogen) har verdifull anticoccidial og antiviral aktivitet, og kan anvendes i terapien som coccidiostaticum.

Når R er lavere alkyl, er den en rettkjedet eller forgrenet mettet hydrocarbongruppe.

X er fortrinnsvis klor eller brom, spesielt klor.

Saltene av forbindelsene med formel I hvor R er hydrogen, kan fortrinnsvis være alkalimetallsalter (f.eks. natrium- eller kalium-salter), jordalkalimetallsalter, magnesiumsalter eller ammoniumsalter. Saltene av alkyl- eller benzylesterne av forbindelsene med formel I kan være syreaddisjonssalter (f.eks. hydroklorid, sulfat, fosfat, acetat eller tartrat).

De nye forbindelser med formel I og deres salter fremstilles ifølge oppfinnelsen ved at en forbindelse med den generelle formel:



(hvor R^1 er lavere alkyl eller benzyl) omsettes med et forforoxy-halogenid, og at om ønskes den således erholdte forbindelse med formel I, hvor R er lavere alkyl eller benzyl overføres til den frie syre, hvor R er hydrogen, og at det således erholdte produkt eventuelt overføres i et salt, eller basen frigjøres fra et salt.

Som utgangsmateriale kan man med fordel anvende en forbindelse av formel II hvor R^1 er ethyl, n-butyl eller benzyl. Som fosforoxyhalogenid kan man med fordel anvende fosforoxyklorid.

Ved en fordelaktig utførelsesform av foreliggende fremgangsmåte anvendes fosforoxykloridet i overskudd, hvorved det tjener som reaksjonskomponent såvel som reaksjonsmedium. Eventuelt kan man også anvende andre oppløsningsmidler (f.eks. toluen eller xylen). Reaksjonen utføres fortrinnsvis ved forhøyet temperatur, særlig ved kokepunktet for reaksjonsblandingen. Det er fordelaktig å anvende en katalysator, og til dette formål kan man anvende f.eks. polyfosforsyre.

Reaksjonsblandingen kan opparbeides på i og for seg kjent vis. Man kan også gå frem på den måte at man utskiller produktet med en alkanol, særlig med ethanol, hvorved man får et rent krystallinsk produkt.

Ved omsetning av forbindelsene med formel II med et fosforoxyhalogenid dannes der en forbindelse av formel I hvor R er lavere alkyl eller benzyl. Den således erholdte ester kan om ønskes overføres i den tilsvarende syre hvor R er hydrogen. Hydrolysen kan utføres i et basisk medium, fortrinnsvis med et alkalimetallhydroxyd (f.eks. natriumhydroxyd eller kaliumhydroxyd). Reaksjonen kan utføres i vann eller i alkohol, fortrinnsvis under oppvarmning av reaksjonsblandingen.

De således erholdte forbindelser med formel I kan overføres til saltene på i og for seg kjent vis. Forbindelsene med formel I og deres salter, har, som ovenfor nevnt, en verdifull coccidiostatisk virkning, og kan anvendes i farmasien i form av virkestoffet og preparater inneholdende ikke-giftige fortynnings- eller bæremidler. Som fortynningsmiddel kan man f.eks. anvende kaolin, talkum, calciumcarbonat, fullerjord og lignende.

Preparatene kan med fordel lagres i form av forblandinger med høy virkestoffkonsentrasjon [ca. 0,1-25 vekt%]. Forblandingen blir for anvendelse fortynnet til man får den i hvert tilfelle ønskede virkestoffkonsentrasjon. Virkestoffkonsentrasjonen av de direkte anvendte preparater kan forandres innen vide grenser, i alminnelighet ligger de mellom 0,0001-0,1 vekt%. Doseringen av virkestoffet avhenger av de gitte betingelser og er vanligvis 1 g/dag.

129952

4

Eksempel 1

30,73 g (0,1 mol) 3,4-methylendioxy-anilino-methylen-malonsyre-diethylester oppvarmes til kokning i 46,0 g (0,3 mol) fosforoxy-klorid i nærvær av 2 g polyfosforsyre, og oppvarmes så 1 time under tilbaketilbake. Reaksjonsblandingen avkjøles litt hvorpå 80 ml vannfri ethanol tildryppes. Krystalliseringen begynner allerede etter tilsetning av noen dråper alkohol. Etter avkjøling avsuges de utskilte krystaller, dekkes med litt vannfri ethanol og tørres. Man får 3-carbetoxy-4-klor-6,7-methylendioxy-kinolin-hydroklorid med smeltepunkt 194-195°C. Utbytte: 31,5 g (praktisk talt kvantitativt).

Ovenstående reaksjon kan også utføres i fravær av katalysatoren, ved den angitte fremgangsmåte. Også i dette tilfelle får man produktet i godt utbytte. Hydrokloridet suspenderes i vann og nøytraliseres med 10%-ig natriumhydrocarbonatopløsning. Krystallene frafiltreres i vakuum, dekkes med vann og tørres. Smeltepunkt: 105-107°C. Ved omkrystallisasjon fra den tredobbelte mengde ethanol får man snehvitt krystallinsk 3-carbetoxy-4-klor-6,7-methylendioxy-kinolin med smeltepunkt 111-112°C.

Analyse	C%	H%	N%	Cl%
beregnet:	55,90	3,61	5,01	12,68
funnet:	55,64	3,55	4,88	12,55

Dette produkt har en betydelig coccidiostatisk virkning.

Eksempel 2

7,26 g (0,02 mol) 3,4-methylendioxy-anilino-methylen-malonsyre-dibutylester oppvarmes til kokning under omrøring i 9,20 g (0,06 mol) fosforoxyklorid i nærvær av 0,5 g polyfosforsyre og derpå kokes under tilbaketilbake i 90 minutter. Reaksjonsblandingen avkjøles litt og derpå tildryppes 25 ml butylalkohol for krystallisering. Etter avkjøling blir det utskilte produkt frasuget og dekket med ethanol.

Man får 4-klor-6,7-methylendioxy-3-kinolincarboxylsyre-butylester-hydroklorid. Smeltepunkt: 170-172°C. Utbytte: 4,8 g (78%).

Ovenstående reaksjon foregår også uten nærvær av katalysator.

Saltsyresaltet suspenderes i vann og nøytraliseres med 10%-ig natriumhydrocarbonatoppløsning. Krystallene frafiltreres og dekkes med litt vann. Man får 4,43 g (73%) 4-klor-6,7-methylenedioxy-3-kinolin-carboxylsyre-butylester med smeltepunkt 88-90°C. Omkrystallisert fra butylalkohol smelter produktet ved 90-92°C.

Eksempel 3

8,62 g (0,02 mol) 3,4-methylenedioxy-anilino-methylen-malonsyre-dibenzylester oppvarmes til kokning under omrøring i 9,2 g (0,6 mol) fosforoxyklorid i nærvær av 0,5 g polyfosforsyre. Reaksjonsblandingen avkjøles litt og derpå tildryppes 15 ml vannfri ethanol for krystallisering. Etter avkjøling frasuges krystallene, dekkes med litt ethanol og tørres. Man får 3,1 g 4-klor-6,7-methylenedioxy-3-kinolin-carboxylsyre-benzylester-hydroklorid med smeltepunkt 166-168°C.

Ovenstående reaksjon kan også utføres i fravær av katalysatoren ved den angitte fremgangsmåte. Også i dette tilfelle får man produktet i godt utbytte.

Hydrokloridet suspenderes i vann og nøytraliseres med 10%-ig natriumhydrocarbonatoppløsning. Krystallene frasuges, dekkes med vann og tørres. Som råprodukt får man 2 g 4-klor-6,7-methylenedioxy-3-kinolin-carboxylsyre-benzylester med smeltepunkt 100-102°C.

Analyse	C%	H%	N%	Cl%
beregnet:	63,26	3,54	4,10	10,37
funnet:	61,14	3,65	4,50	9,67

Eksempel 4

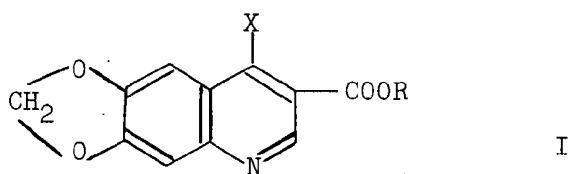
27,97 g (0,1 mol) 3-carbethoxy-4-klor-6,7-methylenedioxy-kinolin og 6,0 g (0,15 mol) natriumhydroxyd oppvarmes i en blanding av 200 ml vann og 30 ml 96%-ig alkohol i 1,5-2 timer. Reaksjonsblandingen filtreres og filtratet syres med fortynnet saltsyre. De utskilte krystaller frafiltreres og tørres. Man får 16,4 g 6,7-methylenedioxy-4-klor-kinolin-3-carboxylsyre med smeltepunkt over 320°C.

Analyse	C%	H%	N%	Cl%
beregnet:	52,6	2,41	5,57	14,11
funnet	52,2	2,76	6,24	13,14

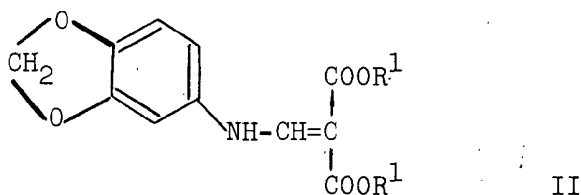
129952

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte ved fremstilling av nye, anticoccidialt og antiviralt aktive forbindelser av den generelle formel:



hvor R er hydrogen, lavere alkyl eller benzyl, og X er halogen, og salter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t e n f o r b i n d e l s e av den generelle formel:



hvor R^1 er lavere alkyl eller benzyl, omsettes med et fosforoxyhalogenid, og at den således erholdte forbindelse av formel I hvor R er lavere alkyl eller benzyl eventuelt overføres til den frie syre hvor R er hydrogen, og at det således erholdte produkt, om ønskes, overføres til et salt, eller basen frigjøres av et salt.

- (56) Anførte publikasjoner:
 Norsk patent nr. 122306
 U.S. patent nr. 3397208