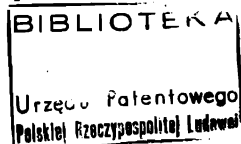




C0401 33/44.



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 47144

Kl. 12 p, 1/10
Kl, internat. C 07 d

SANDOZ A. G.

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania nowych estrów 5,7-dwuchlorowco-8-hydroksychinolin

Patent trwa od dnia 28 marca 1961 r.

Pierwszeństwo: 29 marca 1960 r. dla zastrz. 1; 11 maja 1960 r. dla zastrz. 2 (Szwajcaria)

Stwierdzono, że nowe estry 5,7-dwuchlorowco-8-hydroksychinolin o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza wodór, chlorowiec lub grupę nitrową, można otrzymywać przez reakcję 5,7-dwuchlorowco-8-hydroksychinolin z odpowiednim bezwodnikiem kwasowym, chlorkiem kwasowym lub ich mieszaniną.

Korzystnie poddaje się reakcji 5,7-dwubromo-8-hydroksychinolinę o wzorze 3 z bezwodnikiem kwasowym lub chlorkiem kwasowym mającymi resztę kwasową o wzorze 4, w którym R' oznacza chlor lub grupę nitrową lub ich mieszaninę.

W celu otrzymania bromowej pochodnej postępuje się w ten sposób, że 5-7-dwubromo-8-hydroksychinolinę ogrzewa się do wyższej temperatury, korzystnie 130—160°C z bezwodnikiem kwasowym w obecności katalizatora, na przykład stężonego kwasu siarkowego lub pirydyny.

Mieszaninę reakcyjną wylewa się następnie

na lód bezpośrednio lub po oddestylowaniu nadmiaru środka acylującego. Po odsączeniu na lejku Büchnera i przemyciu wodą otrzymuje się odpowiednie estry. Jeżeli środkiem stosowanym do acylowania 5,7-dwubromo-8-hydroksychinolin jest chlorek kwasowy lub mieszanina chloru kwasowego i bezwodnika kwasowego, to reakcję prowadzi się w ten sposób, że 5,7-dwubromo-8-hydroksychinolinę razem z haloidkiem acylowym rozpuszcza się lub zawiesza w obojętnym ograniczonym rozpuszczalniku, na przykład benzenie, toluenie, ksylenie, chlorku metylenu, chlorku etylenu, czterochlorku węgla, pirydynie, trójetyloaminie lub dwumetyloanilinie. Roztwór lub mieszaninę składników reakcji miesza się w temperaturze pokojowej lub podwyższonej, korzystnie w temperaturze wrzenia zastosowanego rozpuszczalnika. W końcu wyciąga się i oczyszcza utworzone estry według znanych metod.

Otrzymane sposobem według wynalazku, do-

tańd nieznane estry 5-7-dwubromo-8-hydroksy-chinolin y są zasadami stałymi. Odnaczają się właściwościami farmakodynamicznymi o znaczeniu terapeutycznym, wykazując działanie na grzyby patogenne i inne czynniki chorobotwórcze. Nowe związki stosuje się jako środki odkażające. Oprócz tego służą one jako produkty przejściowe dla otrzymywania środków grzybobójczych i leków. W niżej podanych przykładach umieszczone są nieskorygowane temperatury topnienia w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 5,7-dwubromo-8-benzoiloksy-chinolina. Do zawiesiny 60,6 g 5-7-dwubromo-8-hydroksychinoliny (temperatura topnienia 195—197°), 16,0 g pirydyny i 420 cm³ ksylenu wkrapla się w temperaturze pokojowej podczas mieszania 20,4 g chlorku benzoilu (temperatura wrzenia 194—196°). Całość ogrzewa się następnie do wrzenia w ciągu 4 godzin podczas mieszania pod chłodnicą zwrotną przy temperaturze łaźni 140°. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej odsącza się utworzony chlorowodorek pirydyny na lejku Büchnera, przemywa 100 cm³ benzenu i zagęszcza przesącz w próżni do suchości. Surowa 5,7-dwubromo-8-benzoiloksychinol ina posiada temperaturę topnienia 131—139°. Po wielokrotnym przekrystalizowaniu substancji z czterochlorku węgla otrzymuje się analitycznie czystą 5,7-dwubromo-8-benzoiloksychinolinę, o stałej temperaturze topnienia 140—142°.

Przykład II. 5,7-dwubromo-8-(p-chlorobenzoiloksy)-chinol ina. Do zawiesiny 30,2 g 5-7-dwubromo-8-hydroksychinoliny (temperatura topnienia 195—197°), 14 cm³ trójetiloaminy i 200 cm³ ksylenu wkrapla się w temperaturze pokojowej podczas mieszania 19,2 g chlorku p-chlorobenzoilu (temperatura wrzenia 97—100°/12 mm Hg). Całość ogrzewa się następnie przy temperaturze łaźni 165° w ciągu 4 godzin podczas mieszania pod chłodnicą zwrotną. Utworzony chlorowodorek trójetiloaminy odsącza się na lejku Büchnera i przemywa 100 cm³ benzenu. Przesącz zagęszcza się w próżni do suchości i otrzymuje surową 5,7-dwubromo-8-(p-chlorobenzoiloksy)-chinolinę o temperaturze topnienia 135—138°. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu z benzenu otrzymuje się analitycznie czystą 5-7-dwubromo-8-(p-chlorobenzoiloksy)-chinolinę o stałej temperaturze topnienia 136—138°.

Przykład III. 5,7-dwubromo-8-(p-nitrobenzoiloksy)-chinol ina. Zawiesinę 30,2 g 5,7 dwubromo-8-hydroksychinoliny (temperatura topnienia 195—197°), 14 cm³ trójetiloaminy i 18,6 g chlorku p-nitrobenzoilu (temperatura topnienia 72°) w 1,5 l ksylenu miesza się w ciągu 8 go-

dzin w temperaturze 50° wewnątrz naczynia reakcyjnego. Wytrącony chlorowodorek trójetiloaminy odsącza się na lejku Büchnera, przemywa 100 cm³ benzenu i zagęszcza przesącz w próżni do suchości. Pozostałość ogrzewa się do wrzenia z 750 cm³ lekkiej benzyny i w ten sposób usuwa ślady nieprzereagowanego środka acylującego. Tak uzyskaną pozostałość przekrystalizowuje się dwukrotnie z czterochlorku węgla i otrzymuje analitycznie czystą 5,7-dwubromo-8-(p-nitrobenzoiloksy)-chinolinę, o stałej temperaturze topnienia 188—189°.

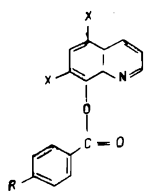
Przykład IV. 5,7-dwubromo-8-(p-nitrobenzoiloksy)-chinol ina. Zawiesinę 30,2 g 5,7-dwubromo-8-hydroksychinoliny (temperatura topnienia 195—197°), 15,0 g kwaśnego węglanu sodowego i 18,6 g chlorku p-nitrobenzoilu (temperatura topnienia 72°) w 1,5 litra ksylenu miesza się w ciągu 6 godzin przy temperaturze łaźni 50°. Nerozpuszczoną substancję odsącza się na lejku Büchnera, przemywa 500 cm³ czterochlorku węgla i zagęszcza przesącz w próżni do suchości. Pozostałość ogrzewa się do wrzenia z 750 cm³ heksanu i w ten sposób usuwa ślady środka acylującego. Tak uzyskaną pozostałość przekrystalizowuje się dwukrotnie z czterochlorku węgla i otrzymuje analitycznie czystą 5,7-dwubromo-8-(p-nitrobenzoiloksy)-chinolinę, o stałej temperaturze topnienia 188—189°.

Zastrzeżenia patentowe

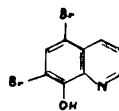
1. Sposób wytwarzania nowych estrów 5,7-dwuchlorowco-8-hydroksychinolin o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza chlorowiec, a R oznacza wodór lub jednowartościowy podstawnik, jak na przykład chlorowiec lub grupę nitrową, znamienny tym, że 5,7-dwuchlorowco-8-hydroksychinolinę o ogólnym wzorze 2, w którym X posiada wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z odpowiednim bezwodnikiem kwasu, chlorkiem kwasu lub ich mieszaninami.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że 5-7-dwubromo-8-hydroksychinolinę o wzorze 3 poddaje się reakcji z bezwodnikiem kwasu lub chlorkiem kwasu zawierającymi resztę kwasową o wzorze 4, w którym R' oznacza chlor lub grupę nitrową lub ich mieszaninę.

SANDOZ A.G.

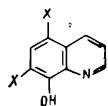
Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



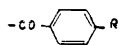
Wzór 1



Wzór 3



Wzór 2



Wzór 4