



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 15.08.75 (P. 182756)

Pierwszeństwo: 19.08.74 Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 25.09.76

Opis patentowy opublikowano: 15.08.79

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
(Polski) Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl.² C07D 237/28

Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych cynoliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych cynoliny, które są aktywne jako inhibitory skutków w powstałych w wyniku kombinacji przeciwciał reagino-podobnych z ich antygenami.

Według wynalazku sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, w którym pierścień benzenowy A jest ewentualnie podstawiony jednym lub dwoma podstawnikami, takimi jak rodnik C_{1-5} -alkilowy, C_{5-7} -cykloalkilowy, C_{1-3} -alkoksylowy, benzylowy, grupa aminowa, C_{1-4} -alkiloaminowa, nitrowa, atom chlorowca lub rodnik fenyłowy ewentualnie również podstawiony jednym lub dwoma podstawnikami, takimi jak rodnik C_{1-3} -alkoksylowy, grupa nitrowa i atom chlorowca, ewentualnie w postaci soli dopuszczalnych farmaceutycznie, jednakże z wyłączeniem kwasu cynolinokarboksylowego-3 i jego soli dopuszczalnych farmaceutycznie, polega na tym, że poddaje się hydrolizie związek o wzorze 2, w którym A ma wyżej podane znaczenie, a C_y oznacza grupę alkoksykarbonyłową, fenyloalkoksykarbonyłową, fenoksykarbonyłową, cyjanową, karbamoilową lub tiokarbamoilową.

Hydroliza jest dobrze znaną reakcją chemiczną, którą przeprowadza się w obecności wody. W sposobie według wynalazku może być także obecny rozpuszczalnik organiczny, np. etanol. Odpowied-

2

nim środkiem hydrolizującym jest np. wodorotlenek metalu alkalicznego, taki jak wodorotlenek sodu, albo kwas nieorganiczny, np. kwas solny. Hydrolizę tę można też prowadzić w podwyższonej temperaturze, np. w około 100°C.

Jako korzystne podstawniki w pierścieniu A wymienienia się, przykładowo, rodniki metylowy, etylowy, n-propylowy, n-butyłowy, cykloheksylowy, metoksy, benzylowy, grupę aminową, izopropylaminową, nitrową, rodnik fenyłowy, metoksyfenylowy, dwunitrofenylowy i chlorofenyłowy oraz atomy fluoru, chloru i bromu.

Korzystnymi związkami wytworzonymi sposobem według wynalazku są związki o wzorze 1, w którym pierścień benzenowy A posiada rodnik metylowy w pozycjach 7 i 8 (pierścienia cynoliny), albo posiada w pozycji 6 (pierścienia cynoliny) rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, n-butyłowy, cykloheksylowy, metoksybenzylowy, grupę aminową, izopropylaminową, nitrową, rodnik fenyłowy, metoksyfenylowy, dwunitrofenylowy, chlorofenyłowy, albo atom chloru lub bromu, ewentualnie w postaci soli dopuszczalnych pod względem farmaceutycznym. Z grupy tej zwłaszcza korzystne są te związki o wzorze 1, w którym pierścień A w pozycji 6 (pierścienia cynoliny) zawiera rodnik etylowy, n-propylowy, cykloheksylowy, grupę aminową, rodnik fenyłowy, p-chlorofenyłowy lub dwunitrofenylowy, albo atom chloru lub bromu i ich sole dopuszczalne pod względem farmaceutycznym.

Gdy związki o wzorze 1 są dostatecznie zasadowe, ich sole dopuszczalne pod względem farmaceutycznym wytwarza się z kwasami, np. w postaci chlorowodorków, gdy zaś są dostatecznie kwasowe, wytwarza się je w postaci soli składającej się z anionu pochodzącego od związku o wzorze 1 i kationu dopuszczalnego pod względem farmaceutycznym. Przykładami tych ostatnich są sole amonowe, metali alkalicznych, metali ziem alkalicznych i sole glinowe oraz sole z zasadami organicznymi dopuszczalnymi pod względem farmaceutycznym, takimi np. jak N-metyloglukamina, trójetanolamina lub 2-amino-2-hydroksymetylopropandiol-1,3.

Aktywność związków, wytwarzanych sposobem według wynalazku, jako inhibitorów skutków powstałych ze wzajemnego oddziaływania przeciwciał reaginopodobnych i ich antygenów, była badana na szczurach z bierną anafilaksją skórą, wywołaną przez przeciwciała reaginopodobne z albuminą jaja, przy użyciu Bordetella pertussis jako środka wspomagającego. W badaniu tym związki wytworzone sposobem według wynalazku wykazują różne działanie w zależności od ich określonej budowy chemicznej. Można ogólnie przyjąć, że związki te są skuteczne przy dawce od 0,2 do 20 mg/kg. W badaniu tym nie stwierdzono ich toksycznego lub niepożądanego działania przy powyższych dawkach. Szczególnie korzystną cechą tych związków jest fakt, że są skuteczne przy podawaniu doustnym.

Praktycznie wszystkie związki wyjściowe o wzorze 2, stosowane w sposobie według wynalazku, są również związkami nowymi. Można je otrzymać sposobem według schematu na załączonym rysunku. Sposób ten został zilustrowany w przykładzie I i III. Pozostałe substraty o wzorze 2 można otrzymać ogólnie znanymi metodami.

Przykład I. Do roztworu zawierającego 2,3 g 6-etylo-cynolino-3-karboksylanu etylu w 10 ml etanolu dodano podczas mieszania 10 ml 1n wodorotlenku sodu i mieszano dalej przez noc. Następnie mieszaninę odparowano pod obniżonym ciśnieniem do około połowy objętości, rozcieńczono 20 ml wody i przesączono. Przesącz oziębiono do 0–5°C i zakwaszono stężonym kwasem solnym do pH 2. Wytworzony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono w próżni. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny octanu etylu — eter naftowy o t. wrz. 40–60°C, otrzymano kwas 6-etylocynolinokarboksylowy-3 o temperaturze topnienia 176–8°C (rozkł.).

Ester etylowy stosowany jako związek wyjściowy, otrzymano następująco:

Do 1,23 g 6-etylo-4-hydroksycynolino-3-karboksylanu etylu dodano 35 ml chlorku tionylu i 1 kroplę dwumetyloformamidu. Otrzymaną mieszaninę ogrzano stopniowo do wrzenia, w którym utrzymywano ją do ustania wydzielania się gazu, po czym odparowano pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w 20 ml suchego toluenu, odparowano i ponownie rozpuszczono w 20 ml suchego toluenu. Po odparowaniu pozostałość, stanowiącą 4-chloro-6-etylocynolino-3-karboksylan etylu, rozpuszczono w mieszaninie 10 ml dwumetyloformamidu i 25 ml octanu etylu, do której przy

mieszaniu dodano 0,76 g borowodorku sodu. Mieszaninę ogrzewano przez 2 godziny, następnie dodano ją do mieszaniny 30 ml 1n kwasu solnego i 150 ml octanu etylu, po czym warstwy rozdzielono. Warstwę octanu etylu przemyto wodą (3×50 ml), wysuszono siarczanem magnezu i przesączono. Przesącz zatężono pod obniżonym ciśnieniem i dodano eteru naftowego (t. wrz. 40–60°C). Otrzymano 6-etylo-1,4-dwuwodorocynolino-3-karboksylan etylu w postaci kryształów o temperaturze topnienia 171–173°C.

Do roztworu 4,25 g 6-etylo-1,4-dwuwodorocynolino-3-karboksylanu etylu w 400 ml octanu etylu dodano podczas mieszania 13 g czteroocianu ołowiu. Zawiesinę mieszano przez 2 godziny w temperaturze pokojowej, następnie wytrząsnięto z 400 ml wody i rozdzielono. Warstwę organiczną przemyto wodą (3×200 ml), wysuszono siarczanem magnezu, przesączono, odparowano do objętości około 20 ml i dodano około 50 ml eteru naftowego (t. wrz. 40–60°C). Wytrącony osad odsączono, otrzymując 6-etylocynolino-3-karboksylan etylu o temp. topn. 71–3°C.

Przykład II. Postępując podobnie jak w przykładzie I, przy użyciu odpowiednich związków wyjściowych, otrzymano:

— kwas 6-n-butylocynolinokarboksylowy-3 o temp. topn. 131–3°C i

— kwas 6-(dwunitrofenylo)cynolinokarboksylowy-3 o temp. topn. 196–8°C (przypuszczalnie w postaci mieszaniny izomerów różniących się położeniem dwóch grup nitrowych obecnych w podstawniku fenylowym).

Przykład III. 50 ml 1n wodorotlenku sodu dodano podczas mieszania do roztworu 3,3 g 6-bromocynolino-3-karboksylanu etylu w 20 ml etanolu. Mieszaninę utrzymywano we wrzeniu do usunięcia większości etanolu, a następnie ogrzewano przez 30 minut w 100°C. Mieszaninę ochłodzono do temperatury pokojowej i zakwaszono stężonym kwasem solnym do pH 2. Wytrącony osad odsączono i przemyto wodą, otrzymując kwas 6-bromocynolinokarboksylowy-3, który po przekrystalizowaniu z wodnego etanolu miał temp. topn. 203–4°C.

Ester etylowy, stosowany jako związek wyjściowy otrzymano w sposób następujący:

Do 50 ml suchego etanolu, mieszanego i ziębnego w temperaturze –40°C, wkroplono 2 ml chlorku tionylu, po czym mieszano jeszcze przez 10 minut w –40°C. W tych warunkach dodano 3,0 g kwasu 6-bromo-4-hydroksycynolinokarboksylowego-3 i przy mieszaniu pozostawiono na noc bez chłodzenia. Następnie mieszaninę ogrzewano przez godzinę pod chłodnicą zwrotną, po czym oziębiono w lodzie. Po odsączeniu, osad przemyto suchym etanolem, otrzymując 6-bromo-4-hydroksycynolino-3-karboksylan etylu o temp. topn. 253°C.

Do 3,0 g 6-bromo-4-hydroksycynolino-3-karboksylanu etylu dodano 35 ml chlorku tionylu i 1 kroplę dwumetyloformamidu, otrzymaną mieszaninę stopniowo ogrzano pod chłodnicą zwrotną do wrzenia i utrzymywano w tych warunkach do ustania wydzielania się gazów, po czym odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zawieszono

w 25 ml suchego toluenu i ponownie odparowano. Pozostałość, stanowiącą 6-bromo-4-chlorocynalino-3-karboksylan etylu, rozpuszczono w mieszaninie 10 ml dwumetyloformamidu i 90 ml octanu etylu, oziębiono do 0—5°C i podczas mieszania dodano 1,5 g borowodoru sodu. Po 2 godzinach mieszania dodano 100 ml 1n wodorotlenku sodu i 150 ml octanu etylu, po czym warstwy rozdzielono. Warstwę octanu etylu przeżyto dwukrotnie wodą 100 ml porcjami, wysuszono siarczanem magnezu i przesączono. Przesącz odparowano do około 25 ml i dodano eteru naftowego (t. wrz. 60—80°C), powodując krystalizację 6-bromocynolinokarboksylanu-3 etylowego, który po oddzieleniu wykazał temp. topn. 151°C.

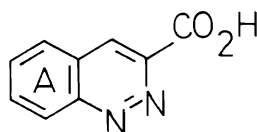
Przykład IV. Postępując podobnie jak w przykładzie III przy użyciu odpowiednich związków wyjściowych otrzymano:

- kwas 6-cykloheksylcynolinokarboksylowy-3, temp. topn. 159—161°C,
- kwas 6-fenylcynolinokarboksylowy-3, temp. topn. 216—8°C i
- kwas 6-chlorocynolinokarboksylowy-3, temp. topn. 207—8°C.

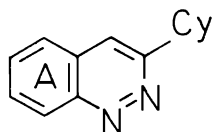
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych cynoliny o wzorze ogólnym 1, w którym pierścień benzenowy A jest ewentualnie podstawiony jednym lub dwoma podstawnikami, takimi jak rodnik C₁₋₅-alkilowy, C₅₋₇-cykloalkilowy, C₁₋₃-alkoksy, benzylowy, grupa aminowa, C₁₋₄-alkiloaminowa, nitrowa, atom chlorowca i rodnik fenyłowy, ewentualnie również podstawiony jednym lub dwoma podstawnikami, takimi jak rodnik C₁₋₃-alkoksy, grupa nitrowa i atom chlorowca, oraz dopuszczalnych farmaceutycznie soli tych związków, lecz z wyłączeniem kwasu cynolinokarboksylowego-3 i jego soli dopuszczalnych farmaceutycznie, **znamienny tym**, że poddaje się hydrolizie związek o wzorze 2, w którym A ma wyżej podane znaczenie, a C_y oznacza grupę alkoksykarbonyłową, fenyloalkoksykarbonyłową, fenoksykarbonyłową, cyjanową, karbamoilową lub tiokarbamoilową.

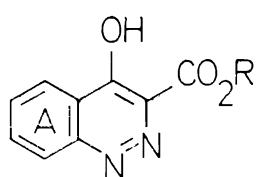
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środek hydrolizujący stosuje się wodorotlenek metalu alkalicznego.



WZOR 1

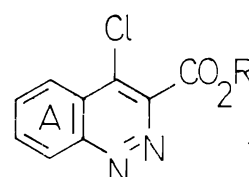


WZOR 2



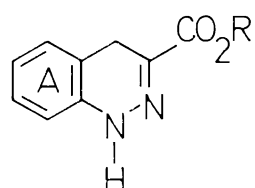
WZÓR 3

chlerek tionylu
dwumetyloformamid
pod chłodnicą zwrotną



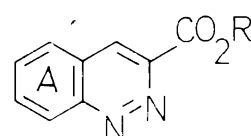
WZÓR 4

borowodorek sodu
octan etylu
dwumetyloformamid



WZÓR 5

dwutlenek manganu
lub czteroocian ołowiu
octan etylu



WZÓR 6

SCHEMAT