



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 856382

- (61) Дополнительный к патенту —
(22) Заявлено 18.08.75 (21) 2164732/23-04
(23) Приоритет — (32) 19.08.74
(31) 36360/74 (33) Великобритания

(51) М. Кл.³
С 07 D 237/28
А 61 К 31/495

Опубликовано 15.08.81. Бюллетень № 30

(53) УДК 547.852.7.
.07(088.8)

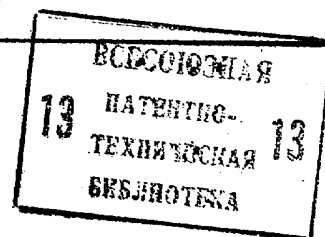
Дата опубликования описания 15.08.81

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Джон Престон и Майкл Джон Купер
(Великобритания)

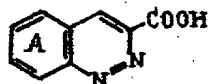
(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Империал Кемикал Индастриз Лимитед"
(Великобритания)



(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЦИННОЛИН-3-ИЛ-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ ИЛИ ИХ СОЛЕЙ

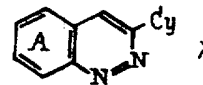
Изобретение относится к способу получения новых циннолин-3-ил-карбоновых кислот формулы



где А представляет собой бензольное кольцо, не замещенное или замещенное одним или двумя заместителями из группы С₁₋₅-алкила, С₅₋₇-циклоалкила, С₁₋₃-алкоксигруппы, бензила, аминогруппы, С₁₋₄-алкиламиногруппы, нитрогруппы, атом галоида или фенила, не замещенного или замещенного одним или двумя заместителями, из группы С₁₋₃-алкоксигруппы, нитрогруппы или атомов галоида, или их солей, за исключением циннолин-3-ил-карбоновой кислоты и ее соли, которые являются активными в качестве ингибиторов эффектов, являющихся следствием сочетания реактин-подобных антител и их антигенов. Активность соединений доказана их способностью ингибировать на крысах пассивную кожную анафилаксию, вызванную реактиноподобными антителами яичного альбумина, применяя *Bordetella pertussis* в качестве вспомогательного средства [1].

Целью изобретения является получение новых циннолин-3-ил-карбоновых кислот формулы I, которые могут найти применение в качестве биологически активных соединений.

Предлагаемый способ получения соединений формулы I заключается в том, что соединение формулы



где А имеет вышеприведенные значения и С_у представляет собой алкоксикарбонил, фенилалкоксикарбонил, феноксикарбонил, цианогруппу, карбамоил или тиокарбамоил, подвергают гидролизу гидроокисью щелочного металла или неорганической кислотой в присутствии воды. В процессе вместе с водой может применяться органический растворитель, например этанол. Однако органический растворитель необязательно использовать в данном процессе.

В качестве солей применяют соли аммония щелочных, щелочноземельных металлов, алюминия и соли, получаемые из фармацевтически приемлемых органических оснований, как например

N-метилглутамина, триэтаноламина или 2-амино-2-оксиметил-1,3-пропандиола.

Пример 1. В перемешиваемый раствор 2,3 г этилового эфира 6-этилциннолин-3-ил карбоновой кислоты в 10 мл этанола приливают 10 мл 1 н. едкого натра. Смесь перемешивают до утра при комнатной температуре. Затем упаривают под разрежением примерно до половины объема, разбавляют 20 мл воды и фильтруют. Фильтрат охлаждают до 0-5°C, подкисляют до pH=2 концентрированной соляной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, высушивают под вакуумом разрежением. Твердое вещество перекристаллизовывают из смеси этилацетата и петролейного эфира ($t_{\text{кип.}}$ 40-60°C, получают 6-этилциннолин-3-ил карбоновую кислоту, $t_{\text{пл.}}$ 176-178°C (разлож.).

Применяемый в качестве исходного этиловый эфир получают следующим образом. К 1,23 г этилового эфира 6-этил-4-оксициннолин-3-ил карбоновой кислоты приливают 35 мл тионилхлорида и 1 каплю диметилформаида. Смесь постепенно нагревают до кипения и затем кипятят с дефлегмацией до прекращения выделения газа. Раствор упаривают под вакуумом. Остаток растворяют в 20 мл сухого толуола и упаривают, остаток вновь растворяют в 20 мл сухого толуола и раствор упаривают. Полученный в остатке твердый этиловый эфир 4-хлор-6-этилциннолин-3-ил-карбоновой кислоты растворяют в смеси 10 мл диметилформаида и 25 мл этилацетата. Образовавшийся раствор перемешивают, добавляя 0,76 г боргидрида натрия. Смесь перемешивают 2 ч и затем прибавляют к смеси 30 мл 1 н. соляной кислоты и 150 мл этилацетата, реакционную смесь разделяют. Этилацетатный слой промывают водой (3x50 мл), сушат над сульфатом магния и отфильтровывают. Фильтрат упаривают под разрежением до небольшого объема. Прибавление петролейного эфира ($t_{\text{кип.}}$ 40-60°C) вызывает выделение кристаллического этилового эфира 6-этил-1,4-дигидроциннолин-3-ил-карбоновой кислоты, $t_{\text{пл.}}$ 171-173°C. К перемешиваемому раствору 4,25 г этилового эфира 6-этил-1,4-дигидроциннолин-3-ил-карбоновой кислоты в 400 мл этилацетата прибавляют 13 г тетраацетата свинца. Суспензию перемешивают при комнатной температуре 2 ч, затем встряхивают с 400 мл воды и смесь разделяют. Этилацетатный слой промывают водой (3x200 мл), сушат над сульфатом магния и фильтруют. Фильтрат упаривают почти до 20 мл и приливают около 50 мл петролейного эфира ($t_{\text{кип.}}$ 40-60°C). Образовавшуюся смесь отфильтровывают и получают этиловый эфир 6-этилцин-

нолин-3-ил-карбоновой кислоты, $t_{\text{пл.}}$ 71-73°C.

Пример 2. Аналогично примеру 1 получают следующие соединения: 6-н-бутилциннолин-3-ил-карбоновую кислоту, $t_{\text{пл.}}$ 131-3°C; 6-(динитрофенил)-циннолин-3-ил-карбоновую кислоту, $t_{\text{пл.}}$ 196-198°C.

Пример 3. К перемешиваемому раствору 3,3 г этилового эфира 6-бромциннолин-3-ил-карбоновой кислоты в 20 мл этанола прибавляют 50 мл 1 г гидроокиси натрия и раствор кипятят при атмосферном давлении до удаления большей части этанола и затем в течение 30 мин нагревают при 100°C. Реакционную смесь охлаждают до 20°C и устанавливают pH = 2 в смеси прибавлением концентрированной соляной кислоты. Образующийся твердый осадок отфильтровывают и промывают водой. Продукт - 6-бромциннолин-3-ил-карбоновую кислоту, после перекристаллизации из водного спирта имеет $t_{\text{пл.}}$ 203-204°C.

Сложный этиловый эфир, применяемый в качестве исходного реагента, получают следующим образом. К перемешиваемому безводному этиловому спирту (50 мл), охлажденному до -40°C, прибавляют по каплям 2 мл тионилхлорида, после чего раствор перемешивают 10 мин при -40°C и добавляют 3,0 г 6-бром-4-оксициннолин-3-ил-карбоновой кислоты. Перемешивание продолжают и смеси дают нагреться до 20°C и выдерживают при этой температуре и перемешивании до утра. Затем реакционную смесь кипятят с дефлегмацией 1 ч и охлаждают на льду. Смесь отфильтровывают и твердый остаток промывают безводным спиртом. Получают этиловый эфир 6-бром-4-оксициннолин-3-ил-карбоновой кислоты, $t_{\text{пл.}}$ 253°C.

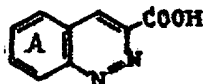
К 3 г этилового эфира 6-бром-4-оксициннолин-ил-3-карбоновой кислоты прибавляют 35 мл тионилхлорида и 1 каплю диметилформаида. Смесь постепенно нагревают до кипения, и продолжают нагревать при этой температуре с дефлегмацией до прекращения выделения газа. Раствор упаривают под разрежением. Остаток суспендируют в 25 мл сухого толуола и упаривают. Полученный в остатке твердый этиловый эфир 6-бром-4-хлорциннолин-ил-3-карбоновой кислоты растворяют в смеси 10 мл диметилформаида и 90 мл этилацетата. Полученный раствор охлаждают до 0-5°C и перемешивают, добавляя 1,5 г боргидрида натрия. Смесь продолжают перемешивать 2 ч и переносят в смесь 1 н. соляной кислоты (200 мл) и этилацетата (150 мл). Слои разделяют и этилацетатный слой промывают водой (2x100 мл), сушат над сульфатом магния и фильтруют. Полученный раствор этилового эфира 6-бром-1,4-диоксициннолин-3-ил-

-карбоновой кислоты в этилацетате нагревают до кипения с дефлегмацией и затем прибавляют 10 г двуокиси магния. Смесь кипятят с дефлегмацией 30 мин и затем отфильтровывают. Фильтрат упаривают до объема около 25 мл и прибавляют петролейный эфир ($t_{пл.}$ 60-80°С), отделяют выкристаллизовавшийся при этом этиловый эфир 6-бромциннолин-3-ил-карбоновой кислоты,

Пример 4. Подобно описанному в примере 3 и применяя соответствующие исходные соединения, получают следующие соединения: 6-циклогексилциннолин-3-ил-карбоновую кислоту, $t_{пл.}$ 159° - 161°С; 6-фенилциннолин-3-ил карбоновую кислоту, $t_{пл.}$ 216-218 С, и 6-хлорциннолин-3-ил карбоновую кислоту, $t_{пл.}$ 207-208°С.

формула изобретения

Способ получения циннолин-3-ил-карбоновых кислот формулы



где А представляет собой бензольное кольцо, не замещенное или замещен-

ное одним или двумя заместителями из группы C_{4-5} -алкила, C_{5-7} -циклоалкила, C_{1-3} -алкоксигруппы, бензила, аминогруппы, C_{1-4} -алкиламиногруппы, нитрогруппы, атомов галоида или фенила, не замещенного или замещенного одним или двумя заместителями из группы C_{1-3} -алкоксигруппы, нитрогруппы или атомов галоида, или их солей, за исключением циннолин-3-ил-карбоновой кислоты и ее соли, отличающа-



где А имеет вышеприведенные значения, -и C_4 представляет собой алкоксикарбонил, фенилалкоксикарбонил, феноксикарбонил, цианогруппу, карбамоил или тиокарбамоил, подвергают гидролизу гидроокисью щелочного металла или неорганической кислотой в присутствии воды и выделяют целевой продукт в свободном виде или в виде соли.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе
1. Заявка Великобритании № 1880093/23-04, кл. С 07 В 237/28, 06.02.73.

Составитель Т.Якунина

Редактор П.Коссей Техред Н. Келушак Корректор Н.Швыдкая

Заказ 6983/90 Тираж 443 Подписное

ВНИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж 35, Раушская наб., д.4/5

Филиал ППП "Патент", г.Ужгород, ул.Проектная,4