



УКРАЇНА

(19) UA (11) 79649 (13) C2  
(51) МПК  
C07D 239/92 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

### (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 2-R-3-ГІДРОКСИХІАЗОЛІН-4-ОНІВ

1

(21) а200505157

(22) 30.05.2005

(24) 10.07.2007

(46) 10.07.2007, Бюл. №10, 2007р.

(72) Черних Валентин Петрович, Шемчук Леонід Антонович, Криськів Олег Степанович

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(56) US 6184377; 06.02.2001

Криський О.С., Шемчук Л.А., Черних В.П. Синтез похідних хіназолону-4 на основі антраніламідів та дикарбонових кислот//Матеріали науково-практичної конференції "Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономіка лікарських засобів та біологічноактивних добавок" Тернопіль: "Укрмедкнига", 2004, с. 42-44

US 5922866; 13.07.1999

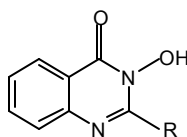
EP 1466907; 13.10.2004

UA 73004; 16.05.2005

RU 2194701; 20.12.2002

(57) Спосіб одержання 2-R-3-гідроксихіназолін-4-онів загальної формули

2



де R = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>Cl, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, o-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH, CH=CHCOOH,

який включає взаємодію похідних антранілової кислоти з хлорангідридом або циклічним ангідридом карбонової кислоти у середовищі оцтової кислоти, додавання до утвореної суміші принаймні трикратної кількості холодної води, фільтрування, кристалізацію з 96% етанолу та висушування, який **відрізняється** тим, що як похідне антранілової кислоти використовують натрієву сіль антраніловогідроксамової кислоти, одержану шляхом гідроксиламонілізу метилового або етилового ефіру антранілової кислоти, оцтову кислоту додають у кількості, достатній для розчинення натрієвої солі антраніловогідроксамової кислоти, а реакцію утвореної суміші з хлорангідридом або циклічним ангідридом карбонової кислоти проводять при кімнатній температурі.

Винахід стосується органічної хімії, а саме способів одержання хіназолін-4-онів, які мають протимікробну активність, а також можуть бути використані як проміжні продукти при одержанні нових гетероциклічних систем з біологічною активністю.

Відомий спосіб одержання 2-R-3-гідроксихіназолін-4-онів [1] полягає у взаємодії гідроксиламіну, зв'язаного з полімерним носієм, з ангідридом ізотової кислоти з утворенням 2-амінобензаміду, зв'язаного з носієм. Реакція останнього з карбоновою кислотою за наявності активуючого агента з наступним кислотним гідролізом веде до вивільнення 2-R-3-гідроксихіназолін-4-ону.

До недоліків наведеного способу можна віднести необхідність використання малодоступних і

дорогих полімерних носіїв та активуючих агентів, складних приладів.

Найближчим до заявленого є спосіб одержання 2-R-3-гідроксихіназолін-4-онів шляхом ацилювання антраніловогідроксамової кислоти хлорангідридами або циклічними ангідридами карбонових кислот в присутності еквімолярної кількості основи (триетиламіну) у середовищі безводної оцтової кислоти [2]. Згідно з наведеним способом антраніловогідроксамову кислоту отримують з метилового ефіру антранілової кислоти.

Недоліками способу є низькі виходи цільових 2-R-3-гідроксихіназолін-4-онів у перерахунок на вихідний метиловий ефір антранілової кислоти, необхідність проведення реакції у присутності основи, багатостадійність процесу.

Завданням винаходу є створення нового способу одержання 2-R-3-гідроксихіназолін-4-онів

(13) C2

(11) 79649

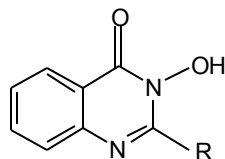
(19) UA

шляхом використання взаємодії натрієвої солі антраніловогідроксамової кислоти з хлорангідридом або циклічним

ангідридом карбонової кислоти у середовищі оцтової кислоти за кімнатної температури, що дозволяє уникнути стадії виділення антраніловогідроксамової кислоти з її солі, одержати кінцевий продукт в одну стадію з високим виходом та ступенем чистоти.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що у способі одержання 2-R-3-гідроксигіназолін-4-онів, який включає взаємодію похідних антранілової кислоти з хлорангідридом або циклічним ангідридом карбонової кислоти у середовищі оцтової кислоти, додавання до утвореної суміші принаймні трикратної кількості холодної води, фільтрування, кристалізацію з 96% етанолу та сушіння, згідно з винаходом передбачено в якості похідного антранілової кислоти використання натрієвої солі антраніловогідроксамової кислоти, одержаної шляхом гідроксиламонолізу метилового або етилового ефіру антранілової кислоти, додавання оцтової кислоти у кількості, достатній для розчинення натрієвої солі антраніловогідроксамової кислоти, проведення реакції утвореної суміші з хлорангідридом або циклічним ангідридом карбонової кислоти при кімнатній температурі.

Заявлений спосіб дозволяє одержати 2-R-3-гідроксигіназолін-4-они загальної формули



де R = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>Cl, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, o-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH, CH=CHCOOH.

Заявлений спосіб здійснюється наступним чином: для отримання натрієвої солі антраніловогідроксамової кислоти проводять при нагріванні гідроксиламоноліз метилового або етилового ефіру

антранілової кислоти, наприклад, метанольним розчином гідроксиламіну, отриманим взаємодією гідроксиламіну гідрохлориду з подвійною кількістю метилату натрію. Отриману сіль відфільтровують, сушать, розчиняють в оцтовій кислоті додають хлорангідрид або циклічний ангідрид карбонової кислоти. Реакційну суміш розбавляють трикратною кількістю холодної води, утворений осад відфільтровують, кристалізують з 96% етанолу, сушать. У залежності від використаних хлорангідридів або циклічних ангідридів різних карбонових кислот одержують ряд 2-R-3-гідроксигіназолін-4-онів у вигляді аморфного порошку білого кольору, розчинного в органічних розчинниках, нерозчинного у воді, з температурами плавлення від 157 до 287°C.

Винахід ілюструється прикладами.

#### Приклад 1

Нагрівають 6,5мл (0,01 моль) метилового ефіру антранілової кислоти з метанольним розчином, отриманим при взаємодії 0,7г (0,01 моль) гідроксиламіну гідрохлориду з 1,1г (0,02 моль) метилату натрію у метанолі протягом 1год. Охолоджують, відфільтровують осад натрієвої солі антраніловогідроксамової кислоти, сушать.

До 1,74г (0,01 моль) натрієвої солі антраніловогідроксамової кислоти додають оцтову кислоту, у кількості, достатній для повного розчинення солі. Реакційну масу охолоджують, додають 1,4мл (0,01 моль) хлорангідриду моноетилоксалату. Реакційну суміш залишають на 1год. Розбавляють трикратною кількістю холодної води, утворений осад відфільтровують, кристалізують із 96% етанолу. Одержують етиловий ефір 3-гідроксигіназолін-4-он-2-карбонової кислоти (2-R-3-гідроксигіназолін-4-он, де R = COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>). Вихід 87%, Т. пл. 157-159°C.

#### Приклад 2

При здійсненні заявленого способу за умовами, описаними у прикладі 1, але при використанні хлорангідридів та циклічних ангідридів різних карбонових кислот, одержують ряд 2-R-3-гідроксигіназолін-4-онів. Результати дослідів наведені у табл. 1.

Таблиця 1

Варіанти дослідів	Хлорангідрид (циклічний ангідрид) карбонової кислоти	Кінцевий продукт 2-R-3-гідроксигіназолін-4-он	Вихід, %	Температура плавлення, °C
1.	ацетилхлорид	R-CH <sub>3</sub>	76	183-185
2.	пропіонілхлорид	R = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	80	193-195
3.	хлорацетилхлорид	R=CH <sub>2</sub> Cl	91	199-201
4.	бензоїлхлорид	R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	83	162-164
5.	хлорангідрид монометилсукцинату	R=CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	78	184-186
6.	янтарний ангідрид	R=CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	89	203-205
7.	малеїновий ангідрид	R=CH=CHCOOH	73	232-234
8.	фталевий ангідрид	R=o-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOH	84	285-287

Перевагами зазначеного способу у порівнянні з прототипом є зниження собівартості кінцевих продуктів за рахунок використання дешевих і доступних реагентів. Спосіб не потребує особливих умов проведення (температурний режим, інертна атмосфера, високочисті розчинники тощо), та за-

безпечує відтворюваність результатів і підвищення чистоти цільових продуктів.

Одержаний ряд сполук можна використати як субстанції для одержання препаратів у різних лікарських формах з переважно протимікробною активністю.

Джерела інформації:

1. Compositions containing N-amino and N-hydroxy-quinazolinones and methods for preparing libraries thereof: Пат. 6184377 США, МПК С 07 D 239/92. Sepracor Inc., Gao Yun. № 08/990855; Заявл. 15.12.1997; Опубл. 06.02.2001; НПК 544/234; 544/233 ;544/247. Англ.

2. Криськів О.С., Шемчук Л.А., Черних В.П. Синтез похідних хіназолону-4 на основі антраніламідів та дикарбонових кислот // Матеріали науково-практичної конференції "Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономіка лікарських засобів та біологічноактивних добавок" Тернопіль: "Укрмедкнига". 2004, 42 - 44.