



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 88101941.0

[51]Int.Cl⁶

C07F 5/02

[45]授权公告日 1996 年 5 月 1 日

[24]颁证日 96.2.11

[21]申请号 88101941.0

[22]申请日 88.4.7

[30]优先权

[32]87.4.8 [33]HU[31]1504 / 87

[32]87.6.24 [33]HU[31]2857 / 87

[32]87.7.10 [33]HU[31]3147 / 87

[73]专利权人 奇诺英药物化学工厂有限公司

地址 匈牙利布达佩斯

[72]发明人 伊斯特万·赫曼克兹

吉扎·科列兹特里

列里·瓦斯瓦里·尼·德布里克兹

安吉内斯·霍万斯 玛丽亚·巴罗

皮特·里特里 吉迪特·西波斯

安妮科·帕约

卡塔琳·玛玛罗西·尼·凯尔娜

C07D215 / 56

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

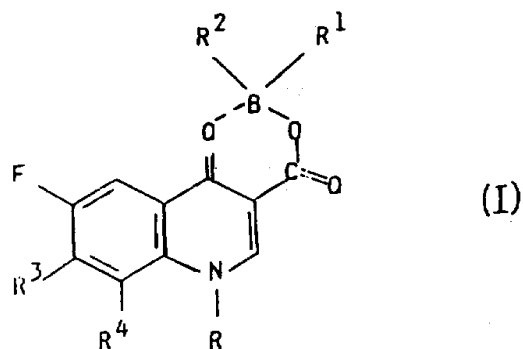
代理人 唐 跃

权利要求书 2 页 说明书 8 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 喹啉羧酸硼酸酐的制法

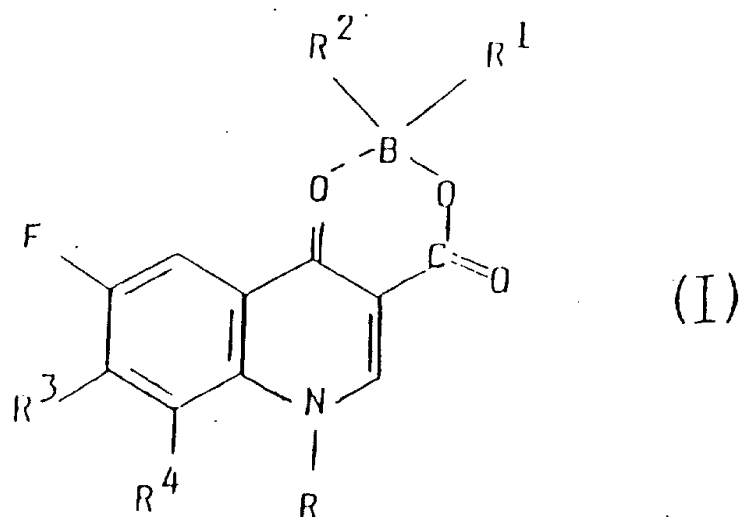
[57]摘要

本发明涉及通式 I 的新的喹啉-3-羧酸酐及其制备方法。式 I 中各符号含义及该制备方法详见说明书。式 I 化合物是制备具有抗菌作用的已知喹啉-3-羧酸类化合物的新的中间体。



权 利 要 求 书

1. 制备通式 I 化合物的方法,



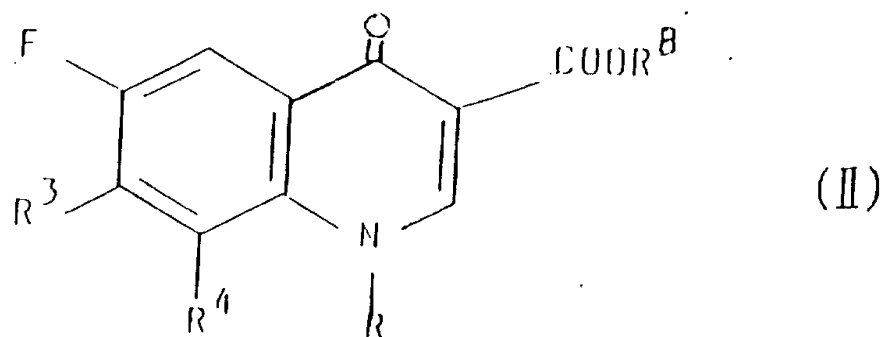
式中

R 代表环丙基、通式 $-CH_2CR^5R^6R^7$, 其中 R^5, R^6, R^7 代表氢或卤素, 条件是 R^5, R^6, R^7 不能同时为氢, 或由 1—2 个卤原子取代的苯基, R^1, R^2 代表含 2—6 个碳原子的酰氧基,

R^3 代表氯或氟,

R^4 代表氢或氟

该方法包括: 使通式 II 的化合物



式中 R 、 R^3 、 R^4 定义同上述, R^8 代表氢或含 1—4 个碳原子的烷基, 与通式 V 的三酰氧基硼衍生物

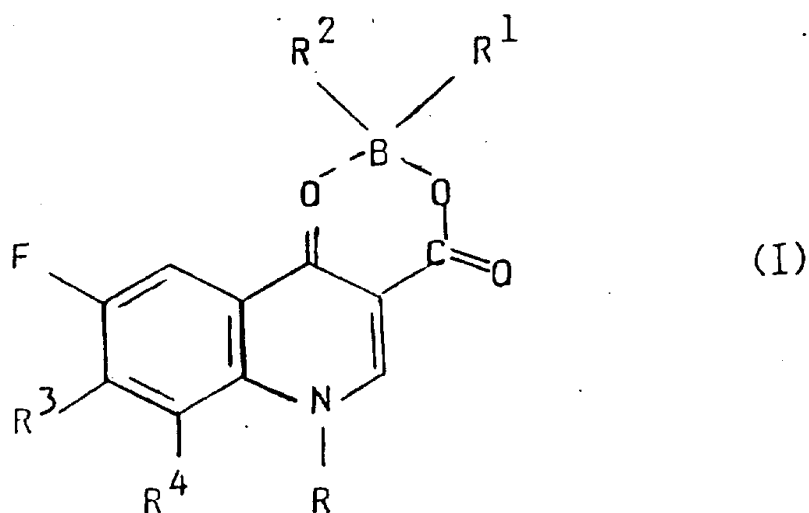


式中 R^9 代表含 1—5 个碳原子且可被卤代的烷基或含 6—10 个碳原子的芳基, 进行反应。

2. 按照权利要求 1 的方法, 该方法包括: 使通式 II 化合物与通式 V 化合物在有溶剂存在的情况下反应。

喹啉羧酸硼酸酐的制法

本发明涉及通式 I 的新 (1- 取代-6- 氟-7- 取代-8- 可氟代* -4- 氧代-1,4- 二氢- 喹啉-3- 羧酸- 硼酸) 酸酐衍生物及其制法。(*指8 位可以用氟取代, 也可以不取代)



在通式 I 中

R 代表环丙基、通式- $\text{CH}_2\text{CR}^5\text{R}^6\text{R}^7$ (其中 R^5 、 R^6 、 R^7 代表氢或卤素) 的基团或可被一或两个卤原子取代的苯基;

R^1 和 R^2 相同或不相同, 代表卤素、含2-6 个碳原子且可卤代的脂肪族酰氧基或含7-11个碳原子的芳香族酰氧基;

R^3 代表氯或氟;

R^4 代表氢或氟。

1- 对氟苯基-6- 氟-7- 氟-4- 氧代-1,4- 二氢- 喹啉-3- 羧酸乙酯是制备具有抗菌作用的1-对氟苯基-6- 氟-1,4- 二氢-4- 氧代-7-(4-甲基-1- 哌嗪基)-3-喹啉羧酸的中间体 (见24th Intersci. Conf. Antimic

rob. Agents. Chemother. 1984. Abst. 72-78)。后一化合物可由 1-对氟苯基-6-氟-7-氯-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸乙酯经两步反应而制得。1-对氟苯基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-(4-甲基-1-哌嗪基)-3-喹啉羧酸可以这样制备：在100℃温度下，使1-对氟苯基-6-氟-7-氯-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸（由水解相应酯而得）与1-甲基哌嗪在有溶剂存在的条件下反应20小时（见第131839号欧洲专利说明书）。

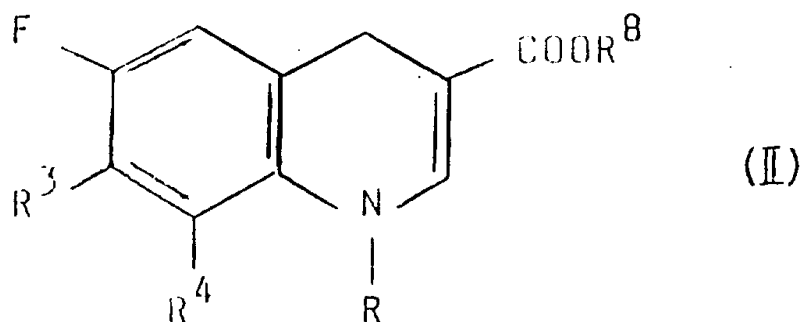
1-环丙基-6-氟-7-氯-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸乙酯是制备1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-(1-哌嗪基)-3-喹啉羧酸（也具有抗菌作用）的中间体（Eur. J. Clin. Microbiol. 1983., 2., 111）。后一化合物可由（1-环丙基-6-氟-7-氯-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸乙酯经两步反应制得。将该酯水解后，使所得到的1-环丙基-6-氟-7-氯-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸与哌嗪在有溶剂存在的条件下，在135-140℃温度下反应2小时，由此可制得1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-(1-哌嗪基)喹啉-3-羧酸（见German Off. N. 3033157和German Off. N. 3142854）。

1-取代-6,7,8-三氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸衍生物（英国专利说明书2057440、比利时专利说明书887574、欧洲专利说明书106489及15049、德国专利说明书3433924、日本专利说明书60006684及61085381、葡萄牙专利说明书80187）是制备7-取代-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸衍生物的中间体（J. Med. Chem., 1986, 29, 445; Drugs Fut. 1984. 9, 246; 23rd Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. 1983. Abstr. 658; 7th Int. Symp. Fut. Trends Chemother. 1986. 80）。

依照本发明，以下三类衍生物可按简单方法，以通式 I 的新化合物作为原料来制备，它们是1-（可卤代的）乙基-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧代-7-取代喹啉-3-羧酸衍生物、1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧代-7-

-(可帶有取代基的嘧啶基) 喹啉-3- 羧酸衍生物和1-取代-6- 氟-1,4- 二
 氢-4- 氧代-7-(可帶有取代基的嘧啶基) 喹啉-3- 羧酸衍生物。

R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 同上所述的通式 I 化合物可按下述制得：
 使通式 II 的化合物



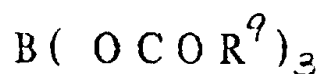
(式中 R 、 R^3 、 R^4 同上所述， R^8 代表氢或含1-4 个碳原子的烷基)
 与式 III 的氟硼酸



或与通式 IV 的三卤化硼或它的醚配合物



(式中 X 代表氟、氯或溴) 或与通式 V 的三酰氧基硼衍生物



(式中 R^9 代表含1-5 个碳原子且可被卤代的烷基或含6-10个碳原子的芳
 基) 进行反应。

三氟化硼、三溴化硼、三氯化硼，这些化合物的配合物或水溶液可用作通式Ⅳ化合物。最好采用醚或醇的配合物（例如三氟化硼与四氢呋喃、乙醚、甲醇或丙醇的配合物）。如果需要，可使用三卤化硼在脂肪烃（例如己烷）或卤代烃（例如二氯甲烷）或羧酸（例如乙酸、三氟乙酸、丙酸）中的溶液。

式Ⅲ的氟硼酸、通式Ⅳ的三卤化硼及其配合物以及通式Ⅴ的三酰氧基硼衍生物与通式Ⅱ化合物之间的摩尔比可以是50:1，最好是5:1。但需要时，摩尔比也可以取其它值。

该反应也可以在有溶剂存在的情况下进行。溶剂可采用水、酮（例如丙酮、甲乙酮）、烃（例如己烷、苯、甲苯）、醚（例如乙醚、二氧杂环己烷、四氢呋喃）或有机酸（例如乙酸、丙酸、三氟乙酸）。

需要时，该反应可以在室温下进行。若反应在较高温度下进行，反应时间可缩短。反应温度最好在20-150℃范围内，但它取决于所用的溶剂。

通式Ⅰ化合物可从反应混合物中自动析出或经冷却而析出，因而可用例如过滤法予以分离。

以下实例进一步说明本发明的细节，但本发明的保护范围并不受其限制。

实例1

把4.6g克乙酸加到0.93g氟硼酸和1.5mg(毫克)氯化锌的混合物中，所得悬浮液在搅拌下缓慢加热。在80℃形成一清溶液。在100℃于此清溶液内滴入3.1g 1-环丙基-6-氟-7-氯-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸乙酯在5ml(毫升)热乙酸(96w/v%)中的溶液。反应混合物在110℃搅拌2小时，然后冷至10℃，用10ml水稀释。所得悬浮液在10℃搅拌2小时。滤出析出的雪花膏色的晶体，用水及乙醇洗，干燥之。得4.02g(1-环丙基-6-氟-7-氯-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸根- $\underline{O}^3$, $\underline{O}^4$)双(乙酸-

O) 硼[(1-cyclopropyl-6-fluoro-7-chloro-1,4-dihydro-4-oxo-quinoline-3-carboxylate- $\underline{O}^3, \underline{O}^4$)bis(acetato-O)-borone]。此产物在 254-256 °C 分解。

元素分析 ($C_{17}H_{14}O_7NBClF$):

计算: C= 49.86 % H= 3.45% N= 3.42%

实测: C= 50.03 % H= 3.41% N= 3.50%

实例2

在 80-90 °C 搅拌 3.0g 1-乙基-6,7,8- 三氟-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 羧酸乙酯与 15ml 50w/v % 的氟硼酸水溶液的混合物 2.5 小时。半小时后从清溶液中析出晶体, 由此得一稠厚悬浮液。把反应混合物冷至室温, 在冰冷却下结晶过夜。过滤收集析出的晶体, 用水及甲醇洗涤。干燥后, 得 3.1g (1- 乙基-6,7,8- 三氟-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 羧酸根- $\underline{O}^3, \underline{O}^4$)二氟化硼。此产物在 289 °C 分解。

元素分析 ($C_{12}H_7BF_5NO_3$):

计算: C= 45.18 % H= 2.21% N= 4.40%

实测: C= 45.26 % H= 2.18% N= 4.32%

实例3

在 95-100 °C 搅拌 0.93g 硼酸与 6.9g 丙酸酐的混合物 30 分钟。在稳定加热的条件下, 向反应混合物中加入 3.0g 在 12ml 温热丙酸中的 3.0g 1-乙基-6,7,8- 三氟-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 羧酸乙酯。所得红色溶液在 110 °C 搅拌 5 小时, 然后冷至室温, 用 150ml 水稀释。过滤收集析出的晶体, 用水及甲醇洗涤, 干燥之。得 4.1g (1- 乙基-6,7,8- 三氟-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 羧酸根- $\underline{O}^3, \underline{O}^4$)双(丙酸- O) 硼。此产物在 195-196 °C 分解。

元素分析($C_{18}H_{17}BF_3NO_7$):

计算: C= 50.61 % H= 4.01% N= 3.29%

实测: C= 50.72 % H= 4.11% N= 3.31%

实例4

将10ml 乙酐加到1.85g 硼酸与20mg 氯化锌的混合物中。搅拌悬浮液; 在搅拌过程中混合物温度升至80℃, 随后下降。在110℃继续搅拌1小时, 然后滴加6.0g 1-乙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸乙酯在20ml 温热的96w/v % 乙酸中的溶液。反应混合物在110℃搅拌2小时, 再冷至室温。向反应混合物中加入150ml 水, 所得悬浮液在冷却下搅拌3小时。过滤收集析出的晶体, 用水、甲醇洗涤, 干燥。得7.7g (1-乙基-6,7,8-三氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸根- $\underline{O^3}, \underline{O^4}$)双(乙酐- $\underline{O}$)硼。此产物在211℃分解。

元素分析($C_{16}H_{13}BF_3NO_7$):

计算: C= 48.15 % H= 3.28% N= 3.52%

实测: C= 48.12 % H= 3.28% N= 3.54%

实例5

在搅拌下, 把3.64g (0.01ml (摩尔)) 1-(4-氟苯基)-6-氟-7-氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸乙酯加到30ml 50w/v % 氟硼酸水溶液中, 然后把反应混合物加热到110℃。所得溶液在110℃搅拌2小时, 此过程中有沉淀物析出。将反应混合物冷却, 在冰冷冷却下结晶过夜。过滤收集析出的晶体, 用5ml 水、5ml 甲醇洗。得3.66g [1-(4-氟苯基)-6-氟-7-氟-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸根- $\underline{O^3}, \underline{O^4}$)二氟化硼白色晶体, 熔点324-326℃。

元素分析($C_{16}H_7NO_3BF_4Cl$):

计算: C= 50.11 % H= 1.84% N= 3.65%

实测: C= 50.21 % H= 1.92% N= 3.68%

实例6

把4.5g 乙酸加到0.93g 硼酸与1.5mg 氯化锌的混合物中, 然后在搅拌下缓慢加热悬浮液。在80℃得一清溶液。在100℃向此清溶液中滴加3.64g (0.01mol) 1-(4- 氟苯基)-6-氟-7- 氯-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 羧酸乙酯在20ml 热的96w/v % 乙酸中的溶液。反应混合物在110℃搅拌3小时, 冷却, 用10ml 水稀释。混合物在冰冷却下结晶过夜。过滤收集析出的晶体, 用5ml 水、5ml 乙醇洗。得4.54g 晶形[1-(4'-氟苯基)-6-氟-7- 氯-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 羧酸根- $\underline{O}^3, \underline{O}^4$) 双(乙酸- $\underline{O}$) 硼。此产物在248-250℃分解。

元素分析($C_{20}H_{13}NO_7BF_2Cl$):

计算: C= 51.82 % H= 2.83% N= 3.02%

实测: C= 52.01 % H= 2.91% N= 3.07%

实例7

把5.3g 97w/v % 丙酮加到0.93g 硼酸与1.5mg 氯化锌的混合物中, 然后在搅拌下缓慢加热悬浮液。在90℃得一清溶液。向此溶液中加入3.64g (0.01mol) 1-(4- 氟苯基)-6-氟-7- 氯-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 羧酸乙酯, 反应混合物在10℃搅拌半小时, 然后冷却, 用6ml 水稀释。混合物在冰冷却下结晶过夜。过滤收集析出的晶体, 用5ml 水、5ml 乙醇洗。得4.72g 晶形[1-(4- 氟苯基)-6-氟-7- 氯-1,4- 二氢-4- 氧代喹啉-3- 羧酸根- $\underline{O}^3, \underline{O}^4$) 二氟化硼。此产物在278-280℃分解。

元素分析($C_{22}H_{17}NO_7BF_2Cl$):

计算: C= 53.75 % H= 3.40% N= 2.85%

实测： C= 53.71 % H= 3.39% N= 2.79%