

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

270 577

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.
C 07 D 401/04

(21) PV 8688-87.J

(22) Přihlášeno 30 11 87

(30) Právo přednosti od 03 12 86 DE
(P 36 41 312,7)

(40) Zveřejněno 14 11 89

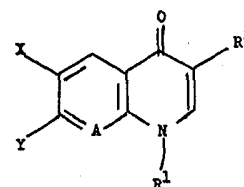
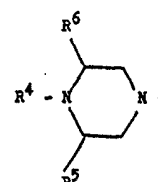
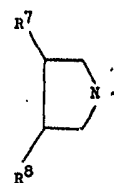
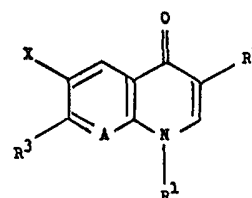
(45) Vydáno 25 06 91

(72) Autor vynálezu PREISS MICHAEL dr., WUPPERTAL (DE)

(73) Majitel patentu BAYER AKTIENGESellschaft, LEVERKUSEN (DE)

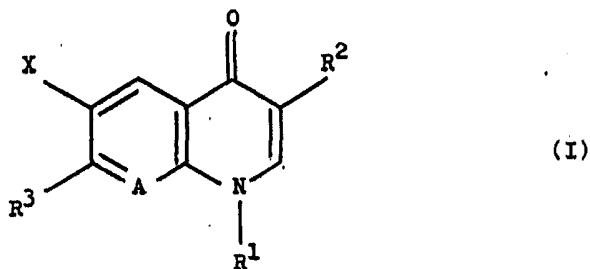
(54) Způsob výroby chinolinkarboxylových kyselin

(57) Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená methyl, ethyl, propyl, isopropyl, cyklopropyl, vinyl, 2-hydroxyethyl, 2-fluor-ethyl, methoxy, amino, methylamino, dimethylamino, ethylamino, fenyl, 4-fluorfenyl, 2,4-difluorfenyl, R^2 znamená CN nebo $COOR^2$, kde R^2 znamená vodík, C_{1-4} -alkyl, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl; dále R^2 znamená $CON(C_{1-4}\text{-alkyl})_2$, R^3 znamená cyklickou aminoskupinu vzorce (a) nebo (b), X znamená halogen, A znamená N nebo $C-R^{11}$, kde R^{11} znamená vodík, halogen, methyl nebo nitroskupinu, spočívající v tom, že se nechají reagovat sloučeniny vzorce II a aminy odpovídající skupinám (a) a (b) bez použití rozpouštědel při teplotách mezi 20 a 200°C, popřípadě za tlaku 0,1 až 20,0 MPa. Vyráběné sloučeniny mají antibakteriální vlastnosti a mohou se používat jako léčiva.



Vynález se týká nového způsobu výroby chinolinkarboxylových kyselin, které se mohou používat jako takové nebo ve formě svých esterů, solí, prekursorů atd. jako antibakteriálně účinné prostředky v humánní a veterinární medicíně, jakož i jako prostředky stimulující obrannou reakci.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby sloučenin obecného vzorce I



ve kterém

R^1

znamená methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, cyklopropylovou skupinu, vinylovou skupinu, 2-hydroxyethylou skupinu, 2-fluorethylovou skupinu, methoxyskupinu, aminoskupinu, methylaminoskupinu, dimethylaminoskupinu, ethylaminoskupinu, fenylovou skupinu, 4-fluorfenylovou skupinu, 2,4-difluorfenylovou skupinu,

R^2

znamená skupinu CN nebo skupinu $COOR^2$,

kde

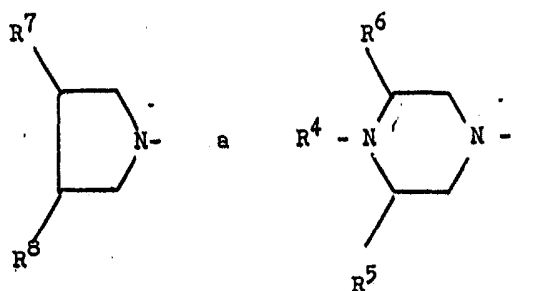
R^2

znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methylovou skupinu,

dále znamená skupinu $CON(alkyl)_2$, kde alkyl obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku,

R^3

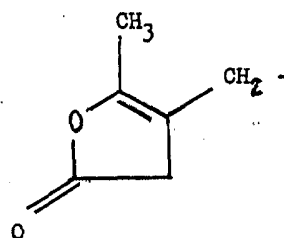
znamená cyklickou aminoskupinu zvolenou ze skupiny tvořené skupinami vzorců



příčemž

R^4

znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, 2-hydroxyethylou skupinu, allylovou skupinu, propargylovou skupinu, 2-oxopropylou skupinu, 3-oxobutylou skupinu, fenacylovou skupinu, formylovou skupinu, skupinu $CFCl_2-S-$, skupinu $CFCl_2-SO_2-$, skupinu $CH_3O-CO-S-$, benzylovou skupinu, 4-aminobenzylovou skupinu, skupinu vzorce



R^5 znamená vodík nebo methylovou skupinu,

R^6 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^7 znamená atom vodíku, aminoskupinu, methylaminoskupinu, ethylaminoskupinu, aminomethylovou skupinu, methylaminomethylovou skupinu, ethylaminomethylovou skupinu, dimethylaminomethylovou skupinu, hydroxyskupinu nebo hydroxymethylovou skupinu,

R^8 znamená vodík, methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo atom chloru,

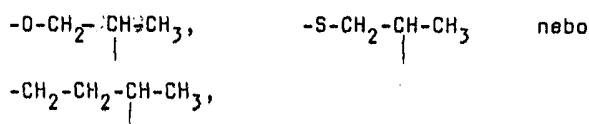
X znamená atom halogenu, zejména atom fluoru a chloru a

A znamená atom dusíku N nebo skupinu $C-R^{11}$,

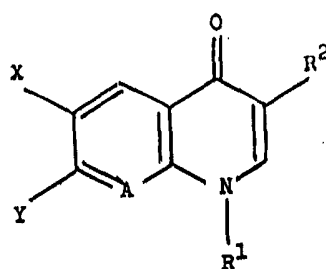
kde

R^{11} znamená atom vodíku, atom halogenu, jako atom fluoru, atom bromu nebo chloru, methylovou skupinu nebo nitroskupinu,

a symboly R^6 společně s R^1 mohou tvořit můstek vzorce



který spočívá v tom, že se na sloučeniny obecného vzorce II



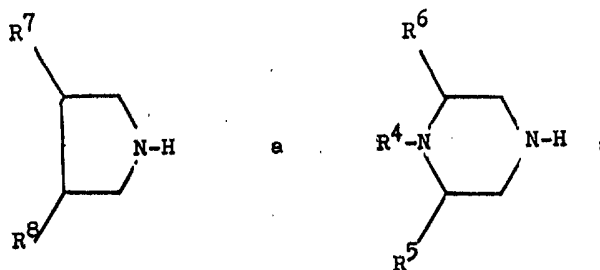
(II)

ve kterém

R^1 , R^2 , A a X mají shora uvedený význam, a

Y znamená atom halogenu, zejména fluoru a chloru, nebo znamená nitroskupinu, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

působí aminy zvolenými ze skupiny tvořené aminy vzorce



ve kterých

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 a R^8 mají shora uvedený význam,

bez použití rozpouštědel při teplotách mezi 20 °C a 200 °C, popřípadě za tlaku, výhodně při 0,1 až 20,0 MPa.

Uvedené aminy jsou při postupu podle vynálezu reakční složkou a současně rozpouštědlem. Jsou-li takové aminy při teplotě místnosti pevnými látkami, pak se roztaví a reakce se sloučeninou vzorce II se provádí v tavenině.

Nutno označit za vysloveně překvapující skutečnost, že

a) reakce sloučenin vzorce II s aminy probíhá mnohem vyšší rychlostí, že při použití přídavného rozpouštědla,

b) reakce probíhá při nižších teplotách, čímž vzniká menší množství vedlejších produktů a

c) navzdory nadbytku aminu nedochází k žádné další substituci skupiny X.

Posléze zjištěná skutečnost je o to překvapivější, vzhledem k tomu, že když se sloučenina vzorce II dávkuje do aminu, je přítomen alespoň na začátku téměř nekonečně vysoký nadbytek aminu.

Výhody postupu podle vynálezu jsou tudíž následující:

- čistší produkt (menší množství vedlejších produktů) v důsledku nižší reakční teploty
- úspora času v důsledku vyšší reakční rychlosti
- ekonomická výhoda v důsledku odpadnutí přídavného rozpouštědla.

Poměr sloučenin obecného vzorce II a aminů se může pohybovat v rozmezí od 1 : 1 do 1 : 50, výhodně od 1 : 2 do 1 : 10, zcela zvláště výhodně od 1 : 3 do 1 : 5.

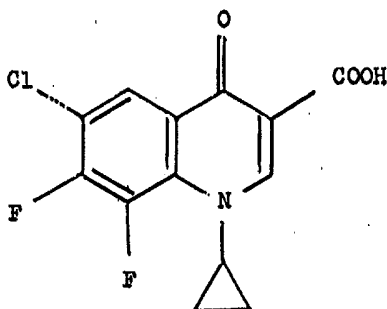
Reakční teplota se pohybuje v rozmezí od 20 do 200 °C, výhodně v rozmezí od 80 do 180 °C a zcela zvláště výhodně od 120 do 160 °C.

Při postupu podle vynálezu se jako aminů výhodně používá pyrrolidinu, piperazinu, N-methylpiperazinu, N-ethylpiperazinu, N-(2-hydroxyethyl)-piperazinu, N-formylpiperazinu, 2-methylpiperazinu, 1,2-dimethylpiperazinu, cis- a trans-2,5-dimethylpiperazinu, cis- a trans-2,6-dimethylpiperazinu, 2-ethylpiperazinu, 2-propylpiperazinu, 2-isopropylpiperazinu, 2-isobutylpiperazinu, 3-aminopyrrolidinu a 3-aminomethylpyrrolidinu.

Chinolinkarboxylové kyseliny vzorce II se vyrábějí dále popsaným způsobem.

P ř í k l a d A

6-chlor-1-cyklopropyl-7,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina



15,7 g (0,65 mol) hořčičkových třisek se rozmíchá ve 40 ml ethanolu a 2 ml tetrachlormethanu a po zahájení reakce se při teplotě 50 až 60 °C přikape 103 g (0,64 mol) diethylesteru malonové kyseliny v 80 ml ethanolu a 250 ml toluenu. Reakční směs se míchá 1 hodinu při této teplotě, potom se ochladí na teplotu -5 až -10 °C, přikape se roztok 138 g (0,65 mol) 5-chlor-2,3,4-trifluorbenzoylfluoridu v 63 ml toluenu, reakční směs se míchá ještě 1 hodinu při teplotě 0 °C a poté se ponechá přes noc v klidu. Poté se reakční směs zahřívá ještě 2 hodiny na teplotu 40 až 50 °C, potom se ochladí a přidá se k ní 250 ml ledové vody a 38,5 ml koncentrované kyseliny sírové. Organická fáze se oddělí, vodná fáze se dvakrát extrahuje 150 ml toluenu, spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a zahustí se.

Ke zbytku se přidá 200 ml vody (výhodný je zde přídavek 0,4 g 4-toluensulfonové kyseliny) a reakční směs se zahřívá za účelem desethoxykarboxylace po dobu 5 hodin k varu pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs třikrát extrahuje 200 ml dichlormethanu, dichlormethanový extrakt se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným, zahustí se a zbytek se destiluje za sníženého tlaku. Získá se 103 g (56,5 % teorie ethylesteru) (5-chlor-2,3,4-trifluorbenzoyl)octové kyseliny o teplotě varu 110 °C/120 Pa.

103 g (0,37 mol) získaného esteru a 83 g (0,56 mol) triethylesteru orthomravenčí kyseliny se spolu s 95 g acetanhydridu zahřívá 2 hodiny na teplotu 150 až 160 °C a potom se zahustí při teplotě 120 až 130 °C za atmosférického tlaku a nakonec se v zahušťování pokračuje ve vysokém vakuu. Získá se 115 g (92 % teorie) ethylesteru 2-(5-chlor-2,3,4-trifluorbenzoyl)-3-ethoxyakrylové kyseliny ve formě oleje.

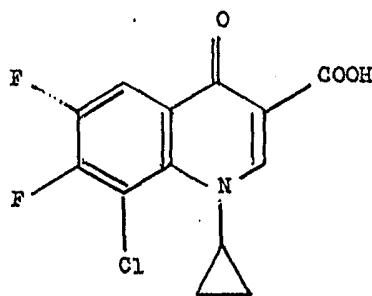
K 84,1 g (0,25 mol) této sloučeniny ve 170 ml ethanolu se za chlazení ledem přikape 14,8 g (0,26 mol) cyklopropylaminu a reakční směs se míchá 2 hodiny při této teplotě. Potom se reakční směs rozmíchá se 170 ml vody, ochladí se v ledové lázni, vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a malým množstvím methanolu a vysuší se. Získá se 47 g (54 % teorie) ethylesteru 2-(5-chlor-2,3,4-trifluorbenzoyl)-3-cyklopropylaminoakrylové kyseliny o teplotě tání 71 až 73 °C. Podle ¹H-NMR spektra je produkt přítomen ve formě směsi s cis-trans-konfigurací.

47 g (0,14 mol) této sloučeniny se zahřívá ve 230 ml dimethylformamidu s 0,7 g (0,23 mol) fluoridu sodného po dobu 2 hodin na teplotu 160 až 170 °C. Reakční směs se potom vylije do 400 ml ledové vody, sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se. Izoluje se 44 g (99 % teorie) ethylesteru 6-chlor-1-cyklopropyl-7,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny o teplotě tání 169 až 172 °C.

K 44 g (0,13 mol) esteru chinolonkarboxylové kyseliny ve 300 ml ledové kyseliny octové a 179 ml vody se přidá 33 ml koncentrované kyseliny sírové a reakční směs se zahřívá po dobu 2 hodin na teplotu 150 °C. Poté se reakční směs vmíchá do 400 ml ledové vody, sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se. Získá se 37 g (95 % teorie) 6-chlor-1-cyklopropyl-7,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny o teplotě tání 200 až 204 °C.

P ř í k l a d B

8-chlor-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina



3-chlor-2,4,5-trifluorbenzoylchlorid se nechá reagovat analogickým postupem jako v příkladu A, přičemž reakce probíhá přes následující stupně:

ethylester (3-chlor-2,4,5-trifluorbenzoyl)octové kyseliny ve formě enolu (výtěžek: 52 % teorie; teplota tání 72 až 75 °C);

ethylester 2-(2-chlor-2,4,5-trifluorbenzoyl)-3-ethoxyakrylové kyseliny (výtěžek surového produktu: 95 % teorie; olej);

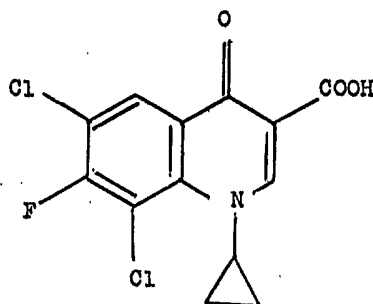
ethylester 2-(3-chlor-2,4,5-trifluorbenzyl)-3-cyklopropylaminoakrylové kyseliny (výtěžek: 67 % teorie; teplota tání 78 až 80 °C);

ethylester 8-chlor-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny (výtěžek: 85 % teorie; teplota tání 154 až 157 °C);

8-chlor-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina (výtěžek: 97,6 % teorie; teplota tání 189 až 192 °C).

Příklad C

6,8-dichlor-1-cyklopropyl-7-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina



3,5-dichlor-2,4-difluorbenzylfluorid se nechá reagovat analogickým postupem jako je popsán v příkladu A, přičemž reakce probíhá přes následující stupně:

ethylester (3,5-dichlor-2,4-difluorbenzoyl)octové kyseliny (výtěžek: 43 %; teplota varu 133 °C/333 Pa);

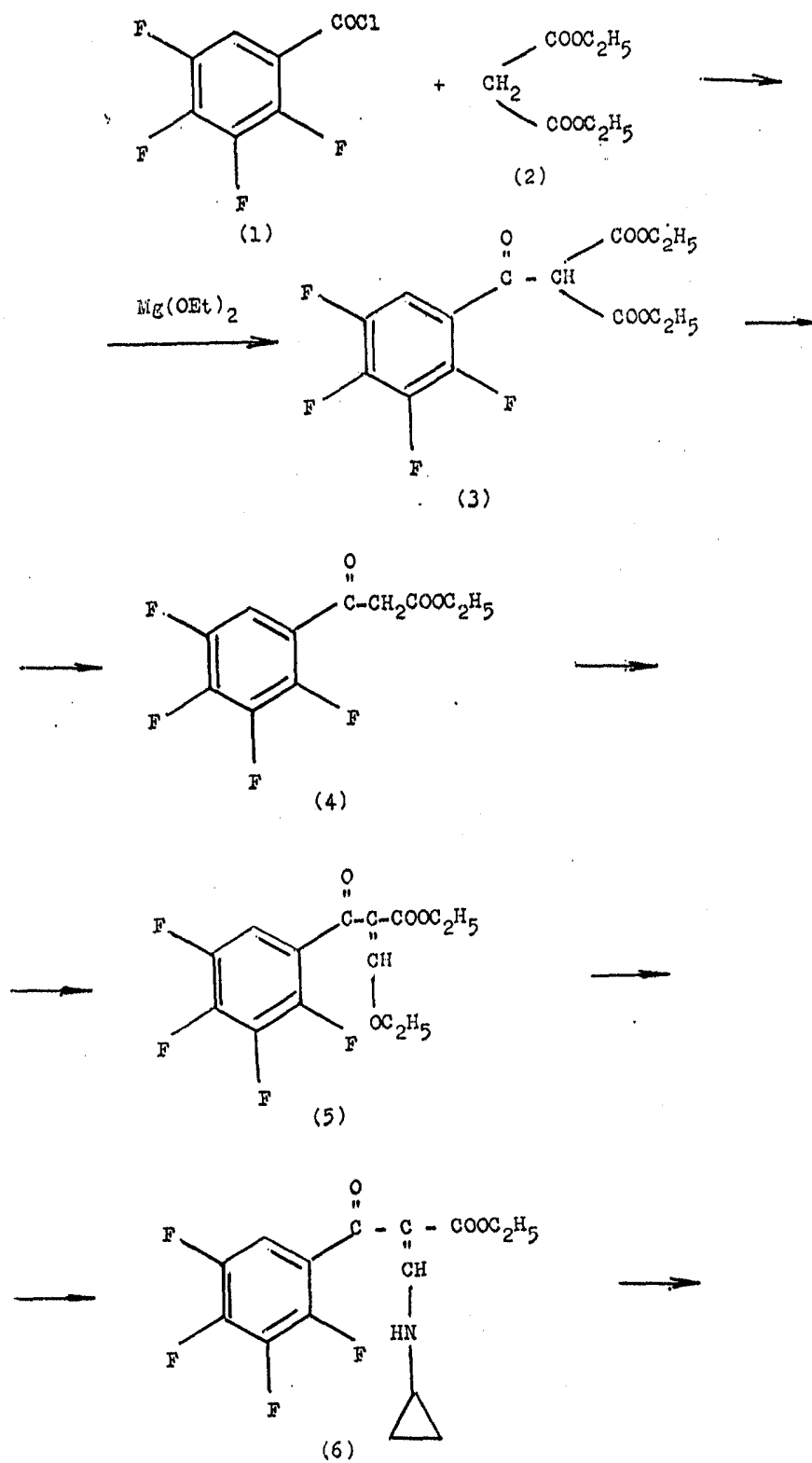
ethylester 2-(3,5-dichlor-2,4-difluorbenzoyl)-3-ethoxyakrylové kyseliny (výtěžek surového produktu: 91 % teorie; olej);

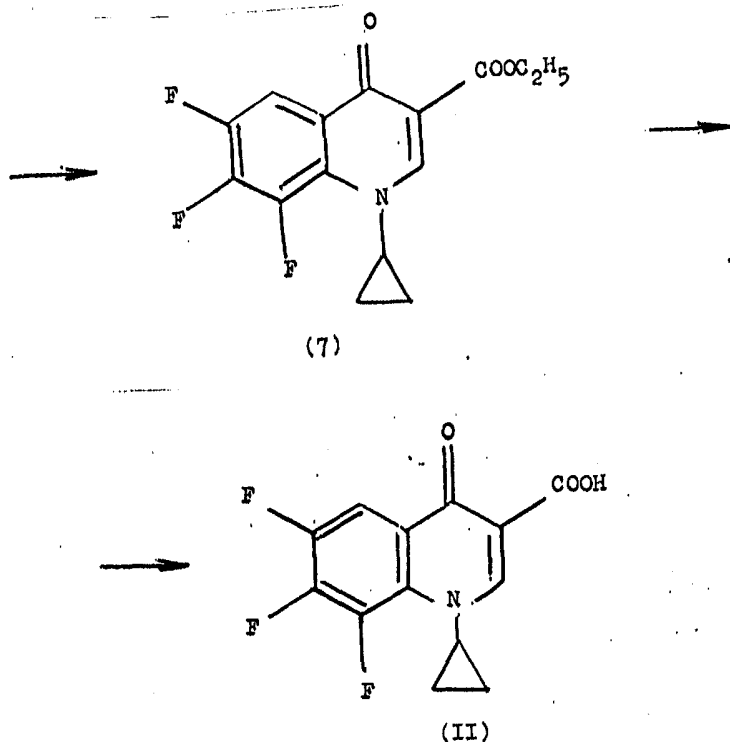
ethylester 2-(3,5-dichlor-2,4-difluorbenzyl)-3-cyklopropylaminoakrylové kyseliny (výtěžek: 96 % teorie; teplota tání 71 až 74 °C);

ethylester 6,8-dichlor-1-cyklopropyl-7-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny (výtěžek: 97 % teorie; teplota tání 215 až 217 °C za rozkladu);

6,8-dichlor-1-cyklopropyl-7-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina (výtěžek: 93 % teorie; teplota tání 204 až 206 °C).

Další chinolinkarboxylové kyseliny, zejména cyklopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny se mohou vyrábět podle následujícího reakčního schématu:





Podle toho se diethylester malonové kyseliny vzorce (2) acyluje v přítomnosti ethoxidu hořečnatého působením 2,3,4,5-tetrafluorbenzoylchloridu vzorce (1) na ester aroylmalonové kyseliny vzorce (3) (srov. Organicum, 3. vydání, 1964, str. 438).

Místo sloučeniny vzorce (1) lze použít také fluoridu 2,3,4,5-tetrafluorbenzoové kyseliny.

Parciálním zmýdelněním a dekarboxylací sloučeniny vzorce (3) ve vodném prostředí katalytickým množstvím kyseliny sírové nebo kyseliny p-toluensulfonové se v dobrém výtěžku získá ethylester aroyloctové kyseliny vzorce (4), který působením směsi triethylesteru orthomrávenčí kyseliny a acetanhydridu přechází na ethylester 2-(2,3,4,5-tetrafluorbenzoyl)-3-ethoxyskrylové kyseliny vzorce (5). Reakce sloučeniny vzorce (5) s cyklopropylaminem v rozpouštědle, jako například v methylenchloridu, alkoholu, chloroformu, cyklohexanu nebo toluenu vede při mírně exotermním průběhu k žádanému meziproduktu vzorce (6).

Cyklizační reakce sloučeniny vzorce (6) na sloučeninu vzorce (7) se provádí v rozmezí teplot od asi 60 do 300 °C, výhodně od 80 do 180 °C.

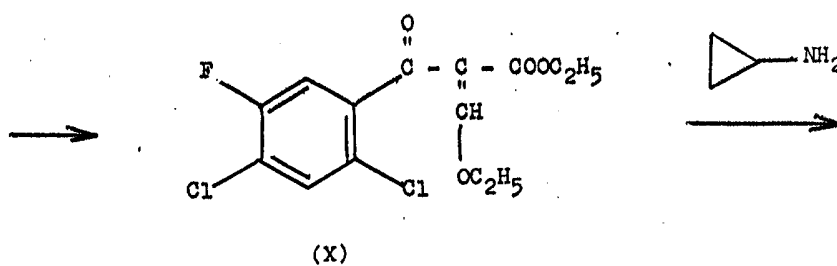
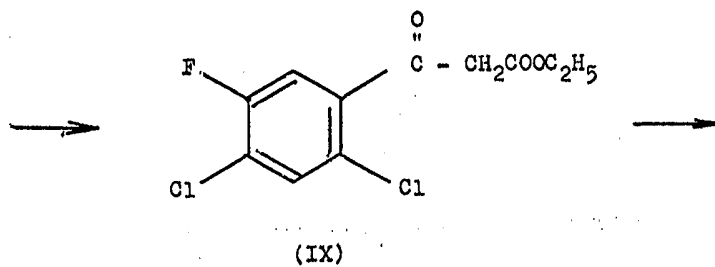
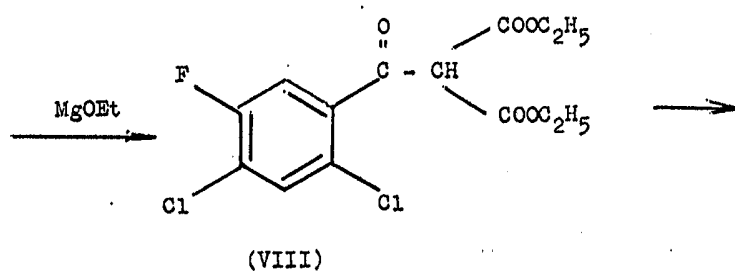
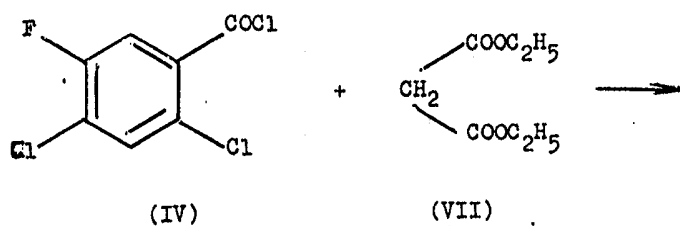
Jako ředidla se mohou používat dioxan, dimethylsulfoxid, N-methylpyrrolidon, sulfolan, hexamethyltriamid fosforečné kyseliny a výhodně N,N-dimethylformamid.

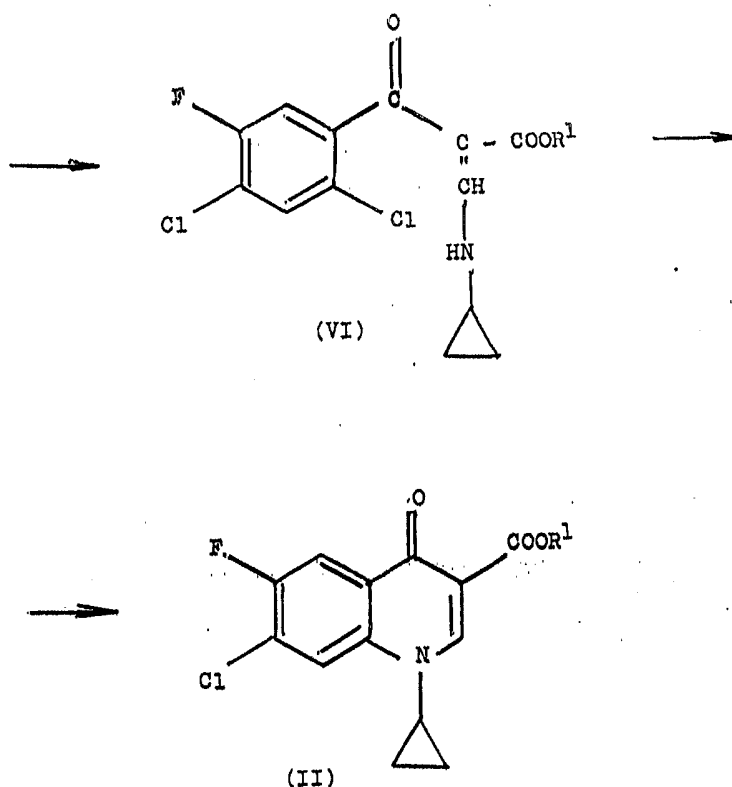
Jako činidla vzájemící kyselinu přicházející pro tento reakční stupeň v úvahu terc. butoxid draselný, butyllithium, fenyllithium, fenylmagnesiumbromid, methoxid sodný, hydrid sodný, uhličitán sodný nebo uhličitán draselný a zvláště výhodně fluorid draselný nebo fluorid sodný. Může být výhodně používat nadbytku 10 molárních procent báze.

Hydrolyza esteru sloučeniny vzorce (7) probíhající v posledním stupni za bázeických nebo kyselých podmínek vede k 1-cyklopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyselině.

2,3,4,5-tetrafluorbenzoylchlorid vzorce (1) používaný jako výchozí látka pro tento způsob syntézy se získá obvyklým způsobem z 2,3,4,5-tetrafluorbenzoové kyseliny, která je známa z literatury (srov. G. G. Jakobson, V.N. Odínokov a N.N. Vorozhtsov Jr., Žurnal obščij chimii 36, 139 (1966) a thionylchloridu. Získaný produkt má teplotu varu 75 až 80 °C/1700 Pa. 2,3,4,5-tetrafluorbenzoylfluorid má teplotu varu od 46 do 47 °C/2000 Pa ($n_D^{20} = 1,4375$).

Další chinolin-karboxylové kyseliny se mohou vyrábět následujícím způsobem:





Podle toho se diethylester malonové kyseliny vzorce VII acyluje sloučeninou vzorce IV v přítomnosti alkoxidu hořečnatého na ester acylmalonové kyseliny vzorce VIII (Organicum, 3. vydání, 1964, str. 438).

Parciálním zmydlením a dekarboxylací sloučeniny vzorce VIII ve vodném prostředí katalytickým množstvím p-toluensulfonové kyseliny se získá v dobrém výtěžku ethylester aroylocetové kyseliny vzorce IX, který se působením směsi triethylesteru orthomravenčí kyseliny a acetanhydridu převede na ethylester 2-(2,4-dichlor-5-fluorbenzoyl)-3-ethoxyakrylové kyseliny vzorce X. Reakce sloučeniny vzorce X s cyklopropylaminem v rozpouštědle, jako například v methylenchloridu, alkoholu, chloroformu, cyklohexanu nebo toluenu vede při mírně exothermním průběhu k žádanému meziproduktu vzorce VI.

Cyklizační reakce sloučeniny vzorce VI na sloučeninu vzorce II (R^1 = alkyl) se provádí v rozsahu teplot od asi 60 do 280 °C, výhodně od 80 do 180 °C.

Jako ředidla se mohou používat dioxan, dimethylsulfoxid, N-methylpyrrolidon, sulfonal, hexamethyltriamid fosforečné kyseliny a výhodně N,N-dimethylformamid.

Jako činidla vázající kyselinu přicházejí v úvahu pro tento účel reakce terc. butoxid draselný, butyllithium, fenyllithium, fenylmagnesiumbromid, ethoxid sodný a zvláště výhodně hydrid sodný nebo uhličitán draselný. Může být také výhodné použít nadbytku báze ve výši 10 molárních procent.

2,4-dichlor-5-fluorbenzoylchlorid vzorce IV, který se používá jako výchozí látka pro tento způsob syntézy, jakož i odpovídající karboxylové kyselina a 3-fluor-4,6-dichlortoluen vzorce XI, potřebný pro výrobu sloučeniny vzorce IV, jsou známy z EP-A 2 - 0 078 362.

Výhodnými sloučeninami, které se mohou vyrábět postupem podle vynálezu jsou sloučeniny popsané v EP-A2-0 078 362, str. 4, řádky 10 až 16, EP-A-1 0049 355, příklady 1 až 19, DE-OS 3 420 743, str. 35, řádek 20 až str. 37, řádek 11 a DE-OS 3 318 145, str. 31, řádek 1 až str. 32, řádek 13.

Dalšími sloučeninami, které lze vyrábět postupem podle vynálezu jsou:

6-chlor-1-cyklopropyl-7-(1,4-diazabicyklo [3,2,1] -okt-4-yl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarbo-

xylová kyselina,

1-cyklopropyl-7-(1,4-diazabicyklo[3,2,1]okt-4-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-8-methyl-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

7-(1,4-diazabicyklo[3,2,1]okt-4-yl)-6-fluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

7-(1,4-diazabicyklo[3,2,1]okt-4-yl)-6-fluor-1-(4-fluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

1-cyklopropyl-7-(1,4-diazabicyklo[3,2,1]okt-4-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina,

7-(1,4-diazabicyklo[3,2,1]okt-4-yl)-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina,

7-(1,4-diazabicyklo[3,2,1]okt-4-yl)-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

7-(1,4-diazabicyklo[3,2,1]okt-4-yl)-9-fluor-6,7-dihydro-5-methyl-1-oxo-1H,5H-benzo i, j chinolin-2-karboxylová kyselina,

7-(1,4-diazabicyklo[3,2,1]okt-4-yl)-6-fluor-1-(4-fluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina,

ethylester 1-cyklopropyl-7-(1,4-diazabicyklo[3,2,1]okt-4-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3--chinolinkarboxylová kyselina,

(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-ylmethyl)ester 1-cyklopropyl-7-(1,4-diazabicyklo[3,2,1]okt-4-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny,

1-cyklopropyl-7-(1,4-diazabicyklo[3,1,1]hept-4-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

1-cyklopropyl-7-(1,4-diazabicyklo[3,1,1]hept-4-yl)-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

8-chlor-1-cyklopropyl-7-(1,4-diazabicyklo[3,1,1]hept-4-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

1-cyklopropyl-7-(1,4-diazabicyklo[3,1,1]hept-4-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-8-methyl-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

1-cyklopropyl-7-(1,4-diazabicyklo[3,1,1]hept-4-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina,

methylester 1-cyklopropyl-7-(1,4-diazabicyklo[3,1,1]hept-4-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny,

1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-(8-methyl-3,8-diazabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

8-chlor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(8-methyl-3,8-diazabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

1-cyklopropyl-8-fluor-1,4-dihydro-7-(8-methyl-3,8-diazabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina,

1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(3-methyl-3,8-diazabicyklo[3,2,1]okt-8-yl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-(3-methyl-3,8-diazabicyklo[3,2,1]okt-8-yl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

8-chlor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(3-methyl-3,8-diazabicyklo[3,2,1]okt-8-yl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

1-cyklopropyl-7-(2,5-diazabicyklo[2,2,1]hept-2-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

1-cyklopropyl-7-(2,5-diazabicyklo [2,2,1] hept-2-yl)-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

8-chlor-1-cyklopropyl-7-(2,5-diazabicyklo [2,2,1] hept-2-yl)-7-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

1-cyklopropyl-7-(2,5-diazabicyklo [2,2,1] hept-2-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina,

1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7- 5-(2-hydroxyethyl)-2,5-diazabicyklo [2,2,1] hept-2-yl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7- 5-(2-oxopropyl)-2,5-diazabicyklo [2,2,1] hept-2-yl -3-chinolinkarboxylová kyselina,

1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(5-methyl-2,5-diazabicyklo [2,2,1] hept-2-yl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-(5-methyl-2,5-diazabicyklo [2,2,1] hept-2-yl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

8-chlor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(5-methyl-2,5-diazabicyklo [2,2,1] hept-2-yl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

1-cyklopropyl-7-(8-ethyl-3,8-diazabicyklo [3,2,1] okt-3-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7- 8-(3-oxobutyl)-3,8-diazabicyklo [3,2,1] okt-3-yl -3-chinolinkarboxylová kyselina,

7- 8-(4-aminobenzyl)-3,8-diazabicyklo [3,2,1] okt-3-yl -1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

1-cyklopropyl-7-(2,5-diazabicyklo [2,2,2] okt-2-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

1-cyklopropyl-7-(2,5-diazabicyklo [2,2,2] okt-2-yl)-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

8-chlor-1-cyklopropyl-7-(2,5-diazabicyklo [2,2,2] okt-2-yl)-7-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

1-cyklopropyl-7-(2,5-diazabicyklo [2,2,2] okt-2-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina,

1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(5-methyl-2,5-diazabicyklo [2,2,2] okt-2-yl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-(5-methyl-2,5-diazabicyklo [2,2,2] okt-2-yl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

8-chlor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(5-methyl-2,5-diazabicyklo [2,2,2] okt-2-yl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

1-cyklopropyl-7-(3,9-diazabicyklo [3,3,1] non-3-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(7-hydroxy-3,9-diazabicyklo [3,3,1] non-3-yl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(3-oxa-7,9-diazabicyklo [3,3,1] non-7-yl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

7-(5-allyl-2,5-diazabicyklo [2,2,1] hept-2-yl)-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(5-propargyl-2,5-diazabicyklo [2,2,2] okt-2-yl)-3-chinolinkarboxylová kyselina,

hydrochlorid 1-cyklopropyl-7-(1,4-diazabicyklo [3,2,1] -okt-4-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny o teplotě tání 322 °C,

hemiembonát 1-cyklopropyl-7-(1,4-diazabicyklo [3,2,1] -okt-4-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny od 271 °C,

hydrát hydrochloridu 8-chlor-1-cyklopropyl-7-(1,4-diazabicyklo [3,2,1] okt-4-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny o teplotě tání 310 °C,

1-cyklopropyl-7-(1,4-diazabicyklo [3,2,1] okt-4-yl)-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyselina o teplotě tání 275 až 282 °C,

hydrochlorid 1-cyklopropyl-7-(1,4-diazabicyklo [3,2,1] -okt-4-yl)-1,4-dihydro-6-nitro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny o teplotě tání 303 až 307 °C,

hydrochlorid 1-cyklopropyl-7-(1,4-diazabicyklo [3,2,1] -okt-4-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny o teplotě tání nad 300 °C,

hydrochlorid 7-(1,4-diazabicyklo [3,2,1] okt-4-yl)-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny o teplotě tání 308 až 312 °C,

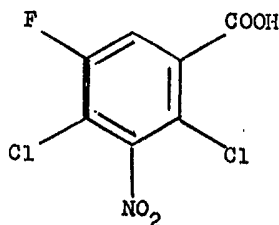
hydrochlorid 10-(1,4-diazabicyklo [3,2,1] okt-4-yl)-9-fluor-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7H-pyrido 1,2,3-del 1,4 benzoxacin-6-karboxylové kyseliny o teplotě tání 355 °C,

hydrochlorid 7-(1,4-diazabicyklo [3,2,1] okt-4-yl)-6,8-difluor-1-(4-fluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny o teplotě tání 310 až 314 °C,

1-cyklopropyl-7-(1,4-diazabicyklo [3,2,1] okt-4-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-8-nitro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyselina o teplotě tání 215 až 232 °C.

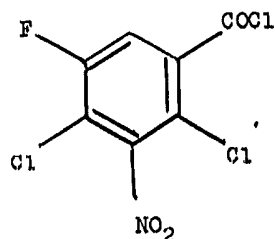
7-chlor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-nitro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina, která je nutná jako výchozí látka, se získá následujícím víceetapovým postupem.

a) 2,4-dichlor-5-fluor-3-nitrobenzoová kyselina

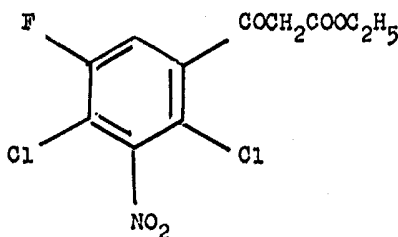


Za chlazení ledem a za míchání se k 34 ml koncentrované kyseliny sírové přikape 40 ml koncentrované kyseliny dusičné. Do této nitrační směsi se po částech přidá 20,9 g 2,4-dichlor-5-fluorbenzoové kyseliny, přičemž se teplota zvýší na 45 až 50 °C. Potom se reakční směs zahřívá ještě 3 hodiny na teplotu 90 až 100 °C, ochlazená směs se potom vylije na 350 ml ledové vody, sraženina se odfiltruje a promyje se vodou. Vlhký surový produkt se za horka rozpustí ve 30 ml methanolu a k získanému roztoku se přidá 150 ml vody.

Sraženina se za studena odfiltruje, promyje se směsí methanolu a vody a vysuší se za sníženého tlaku při teplotě 80 °C. Získá se 21,2 g surové 2,4-dichlor-5-fluor-3-nitrobenzoové kyseliny. Získaná kyselina je dostatečně čistá pro další reakce. Vzorek překrystalovaný ze směsi toluenu a petroletheru skýtá krystaly o teplotě tání 192 °C.

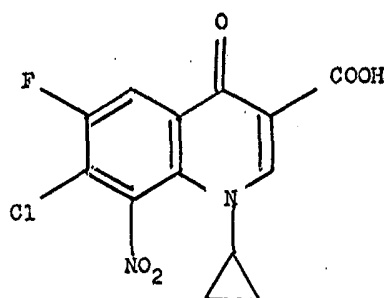
b) 2,4-dichlor-5-fluor-3-nitrobenzoylchlorid

106,6 g 2,4-dichlor-5-fluor-3-nitrobenzoové kyseliny se zahřívá s 250 ml thionylchloridu po dobu 2 hodin k varu pod zpětným chladičem. Nadbytečný thionylchlorid se potom oddestiluje při atmosférickém tlaku a zbytek se frakcionuje ve vakuu. Při teplotě 110 až 115 °C / 8 až 9 Pa přechází 104,7 g 2,4-dichlor-5-fluor-3-nitrobenzoylchloridu. Stáním se vytvoří krystaly o teplotě tání 35 až 37 °C.

c) Ethylester (2,4-dichlor-5-fluor-3-nitrobenzoyl)-octové kyseliny

K 10,1 g hořčičkových třísek v 21 ml ethanolu se přidá 2,1 g tetrachlormethanu a po začátku vývoje vodíku se přikape směs sestávající z 66,6 g diethylesteru malonové kyseliny, 40 ml ethanolu a 150 ml toluenu při teplotě 50 až 60 °C. Reakční směs se dále míchá při této teplotě po dobu 1 hodiny, potom se ochladí na teplotu -5 až -10 °C a pozvolna se k ní přikape roztok 109,2 g 2,4-dichlor-5-fluor-3-nitrobenzoylchloridu v 50 ml toluenu. Poté se reakční směs míchá 1 hodinu při teplotě 0 °C, přes noc se nechá teplota vystoupit na teplotu místnosti a potom se ještě 2 hodiny zahřívá na teplotu 40 až 50 °C. K reakční směsi se za chlazení ledem přidá směs sestávající z 160 ml vody a 10,4 ml koncentrované kyseliny sírové a organické fáze se oddělí. Vodná fáze se extrahuje toluenem a spojené organické extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Ve formě surového produktu se získá 144,5 g diethylesteru (2,4-dichlor-5-fluor-3-nitrobenzoyl)malonové kyseliny. Tento produkt se po přidání 200 ml vody a 0,6 g 4-toluen-sulfonové kyseliny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, směs se extrahuje methylenchloridem, extrakt se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu. Získá se 118 g ethylesteru substituované benzoyloctové kyseliny ve formě surového produktu. Získaný produkt je pro další reakce dostatečně čistý.

d) 7-chlor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-nitro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina



244,8 g ethylesteru (2,4-dichlor-5-fluor-3-nitrobenzoyl)octové kyseliny se zahřívá s 166 g triethylesteru orthomravenčí kyseliny a 185 g acetanhydridu po dobu 3 hodin na teplotu 150 až 160 °C. Reakční směs se poté zahustí za sníženého tlaku a ve formě olejovitého zbytku se získá 270 g ethylesteru 2-(2,4-dichlor-5-fluor-3-nitrobenzoyl)-3-ethoxyakrylové kyseliny.

K 38 g tohoto meziproduktu v 80 ml ethanolu se za chlazení ledem přikape 5,9 g cyklopropylaminu a reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě 20 °C. Vyloučený produkt se po přidání 100 ml vody odfiltruje, promyje se směsí ethanolu a vody v poměru 1 : 1 a pak se vysuší. Získá se 32,8 g ethylesteru 2-(2,4-dichlor-5-fluor-3-nitrobenzoyl)-3-cyklopropylaminoakrylové kyseliny o teplotě tání 143 až 146 °C.

K 7,8 g shora uvedené sloučeniny ve 30 ml bezvodého dioxanu se přidá 3,1 g 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-enu a reakční směs se zahřívá 4 hodiny na teplotu 100 °C. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku, zbytek se vyjme směsí methylenchloridu a vody, methylenchloridová fáze se oddělí, vysuší se síranem sodným a methylenchlorid se oddestiluje. Získá se 7,2 g ethylesteru 7-chlor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-nitro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny ve formě surového produktu. Po překrystalování s acetonitrilu takjí světle hnědé krystaly při teplotě 174 až 175 °C. Výtěžek 6 g.

Analogickým způsobem se vyrobí následující sloučeniny:

7-(5-benzyl-2,5-diazabicyklo[2,2,1]hept-2-yl)-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina o teplotě tání 205 až 214 °C,

1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(8-methyl-3,8-diazabicyklo[3,2,1]okt-3-yl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina o teplotě tání 273 až 278 °C,

hydrochlorid 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(5-methyl-1,4-diazabicyklo[3,2,1]okt-4-yl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny o teplotě tání nad 300 °C,

ethylester 1-cyklopropyl-7-(1,4-diazabicyklo[3,2,1]okt-4-yl)-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny o teplotě tání 196 až 199 °C,

hydrochlorid 7-(1,4-diazabicyklo[3,2,1]okt-4-yl)-6,8-difluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny o teplotě tání 329 až 331 °C,

hydrochlorid 7-(1,4-diazabicyklo[3,2,1]okt-4-yl)-6,8-difluor-1,4-dihydro-1-methylamino-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny o teplotě tání 300 až 305 °C.

Dalšími účinnými látkami, které se mohou vyrobit postupem podle vynálezu, jsou:

6-chlor-7-[3-(4-chlorfenyl)-1-piperaziny]-1-cyklopropyl-8-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

6-chlor-1-cyklopropyl-8-fluor-7-[3-(4-fluorfenyl)-1-piperaziny]-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,

- 7-[3-(4-bromfenyl)-1-piperaziny]-6-chlor-1-cyklopropyl-8-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
- 6-chlor-1-cyklopropyl-8-fluor-1,4-dihydro-8-[3-(4-methylfenyl)-1-piperaziny]-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
- 7-[3-(4-bifenyl)-1-piperaziny]-6-chlor-1-cyklopropyl-8-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
- 6-chlor-1-cyklopropyl-8-fluor-1,4-dihydro-7-[3-(4-methoxyfenyl)-1-piperaziny]-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
- 6-chlor-1-cyklopropyl-8-fluor-1,4-dihydro-7-[3-(4-hydroxyfenyl)-1-piperaziny]-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
- 8-chlor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(3-fenyl-1-piperaziny)-3-chinolinkarboxylová kyselina,
- 8-chlor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[3-(4-nitrofenyl)-1-piperaziny]-3-chinolinkarboxylová kyselina,
- 8-chlor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[3-(4-piperidinofenyl)-1-piperaziny]-3-chinolinkarboxylová kyselina,
- 8-chlor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[3-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-piperaziny]-3-chinolinkarboxylová kyselina,
- 8-chlor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[3-(3,4,5-trimethoxyfenyl)-1-piperaziny]-3-chinolinkarboxylová kyselina,
- 8-chlor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[3-(2-thienyl)-1-piperaziny]-3-chinolinkarboxylová kyselina,
- 8-chlor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-piperidino-3-chinolinkarboxylová kyselina,
- 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-8-chlor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
- 6,8-dichlor-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-3-chinolinkarboxylová kyselina,
- 7-(4-acetyl-1-piperaziny)-6,8-dichlor-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
- 7-(4-acetyl-1-piperaziny)-6-chlor-1-cyklopropyl-8-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
- 6-chlor-1-cyklopropyl-8-fluor-1,4-dihydro-7-(4-isopropyl-1-piperaziny)-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina,
- 6-chlor-1-cyklopropyl-8-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-morfolino-3-chinolinkarboxylová kyselina,
- 6-chlor-1-cyklopropyl-8-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-thiomorfolino-3-chinolinkarboxylová kyselina,
- 8-chlor-1-cyklopropyl-7-(4-ethyl-3-oxo-1-piperaziny)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina.

Postupem podle vynálezu se zpravidla získají nejdříve volné karboxylové kyseliny, které se poté mohou převádět na soli, estery, prekursory atd. podle známých metod.

Zcela zvláště výhodně se postupem podle vynálezu vyrábí Ciprofloxacin a odpovídající 1-ethylpiperazinderivát.

Příklady provedení

P ř í k l a d 1

606 dílů hmotnostních 1-cyklopropyl-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny a 575 dílů hmotnostních piperazinu se zahřívá ve vhodném reaktoru 30 minut na teplotu 150 až 160 °C. Poté se reakční směs zředí vodou, přičemž se v 71% výtěžku získá 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina s obsahem čisté látky asi 98 %.

P ř í k l a d 2

133 dílů hmotnostních 1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny a 129 dílů hmotnostních piperazinu se nechá reagovat stejným způsobem jako v příkladu 1. V 70% výtěžku se získá 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-(1-piperazinyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina s obsahem čisté látky 98,5 %.

P ř í k l a d 3

143 dílů hmotnostních piperazinu se zahřeje na teplotu 140 až 150 °C. Do této taveniny se během 20 minut přidá 94 dílů hmotnostních 1-cyklopropyl-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny. Reakční směs se ochladí na 100 °C a přidá se voda. Přitom vykristaluje 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina v 78% výtěžku. Čistota produktu činí 97,2 %.

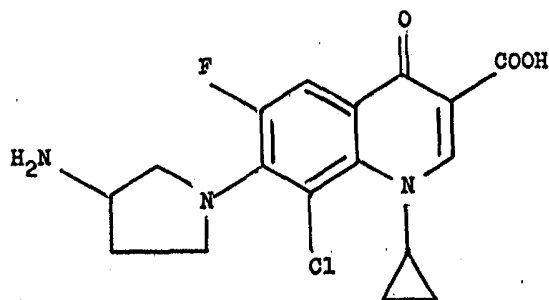
P ř í k l a d 4

150 dílů hmotnostních piperazinu se nechá reagovat se 102 díly hmotnostními 1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny způsobem popsaným v příkladu 3. Získá se 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina ve výtěžku 76 %. Čistota produktu činí 97,5 %.

P ř í k l a d 5

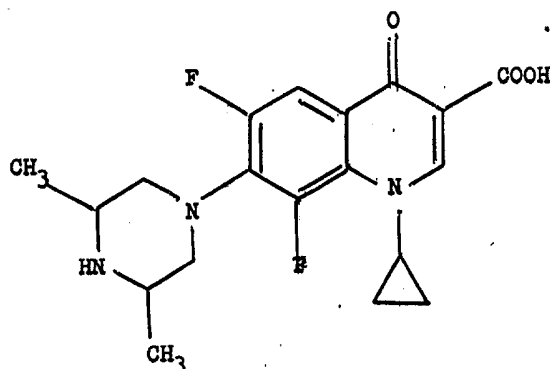
Ke 122 dílům hmotnostním 1-ethylpiperazinu, zahřátém na teplotu 140 až 150 °C, se během 30 minut přidá 60 dílů hmotnostních 1-cyklopropyl-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny. Po ochlazení na teplotu 100 °C se přidá voda, přičemž vykristaluje 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-ethyl-1-piperazinyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina v 76% výtěžku. Čistota produktu činí 98,2 %.

P ř í k l a d 6



Ke 135 dílům hmotnostním 3-aminopyrrolidinu se při teplotě 140 až 150 °C přidá 100 dílů hmotnostních 1-cyklopropyl-7,8-dichlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny. Reakční směs se ochladí, přidá se k ní voda v 60% výtěžku se izoluje 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-8-chlor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina.

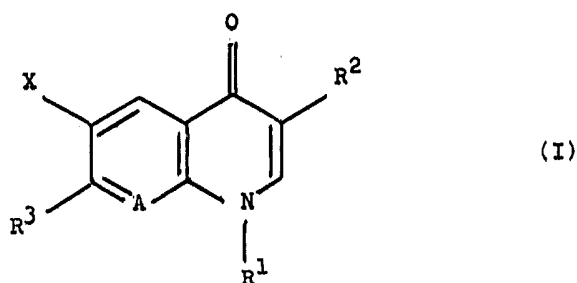
Příklad 7.



Ke 174 dílům hmotnostním 3,5-dimethylpiperazinu se při teplotě 140 až 150 °C přidá 300 dílů hmotnostních 1-cyklopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny. Reakční směs se ochladí, přidá se k ní voda a v 74% výtěžku se izoluje 1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-(3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby chinolinkarboxylových kyselin obecného vzorce I



ve kterém

R¹

znamená methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, cyklopropylovou skupinu, vinylovou skupinu, 2-fluorethylovou skupinu, methoxyskupinu, aminoskupinu, methylamino-skupinu, dimethylamino-skupinu, ethylamino-skupinu, fenyllovou skupinu, 4-fluorfenylovou skupinu, 2,4-difluorfenylovou skupinu,

R²

znamená skupinu CN nebo skupinu COOR²,

kde

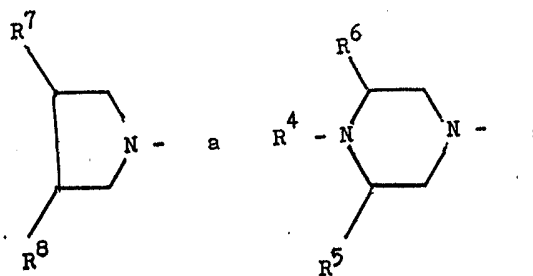
R²

znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methylovou skupinu

dále znamená skupinu CON(alkyl)₂, kde alkyl obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku,

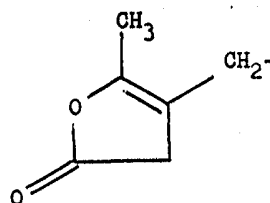
R³

znamená cyklickou aminoskupinu zvolenou ze skupiny tvořené skupinami vzorců



příčemž

R^4 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, 2-hydroxyethylovou skupinu, allylovou skupinu, propargylovou skupinu, 2-oxopropylovou skupinu, 3-oxobutylovou skupinu, fenacylovou skupinu, formylovou skupinu, skupinu $\text{CFCl}_2\text{-S-}$, skupinu $\text{CFCl}_2\text{-SO}_2\text{-}$, skupinu $\text{CH}_3\text{O-CO-S-}$, benzylovou skupinu, 4-aminobenzylovou skupinu, skupinu vzorce



R^5 znamená vodík nebo methylovou skupinu,
 R^6 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
 R^7 znamená atom vodíku, aminoskupinu, methylaminoskupinu, ethylaminoskupinu, aminomethylovou skupinu, methylaminomethylovou skupinu, ethylaminomethylovou skupinu, dimethylaminomethylovou skupinu, hydroxyskupinu nebo hydroxymethylovou skupinu,
 R^8 znamená vodík, methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo atom chloru

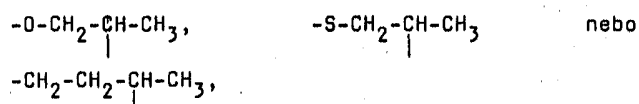
X znamená atom halogenu, zejména tom fluoru a chloru a

A znamená atom dusíku N nebo skupinu C-R^{11} ,

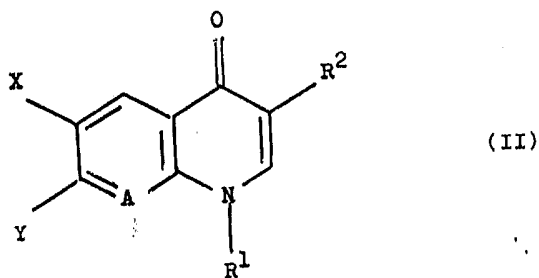
kde

R^{11} znamená atom vodíku, atom halogenu, jako atom fluoru, atom bromu nebo chloru, methylovou skupinu nebo nitroskupinu,

a symboly R^6 společně s R^1 mohou tvořit můstek vzorce



vyznačující se tím, že se na sloučeniny obecného vzorce II

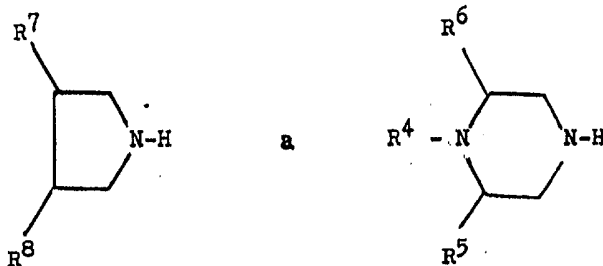


ve kterém

R^1 , R^2 , A a X mají shora uvedený význam, a

Y znamená atom halogenu, zejména fluoru a chloru, nitroskupinu, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

působí aminy zvolenými ze skupiny, která je tvořena



ve kterých

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 a R^8 mají shora uvedený význam,

bez použití rozpouštědel, při teplotách mezi 20 °C a 200 °C, popřípadě za tlaku 0,1 až 20,0 MPa.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se sloučeniny obecného vzorce II uvádějí v reakci s aminy v molárním poměru 1 : 1 až 1 : 50.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se sloučeniny obecného vzorce II uvádějí v reakci s aminy v molárním poměru 1 : 2 až 1 : 10.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se sloučeniny obecného vzorce II uvádějí v reakci s aminy při teplotách 80 až 180 °C.

5. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se sloučeniny obecného vzorce II uvádějí v reakci s aminy při teplotách 120 až 160 °C.

6. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se 1-cyklopropyl-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina uvádí v reakci s piperazinem za nepřítomnosti rozpouštědla v molárním poměru 1 : 1 až 1 : 50 při teplotách od 20 do 200 °C, popřípadě za tlaku 0,1 až 20,0 MPa.

7. Způsob podle bodů 1 až 5, vyznačující se tím, že se 1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina uvádí v reakci s piperazinem v molárním poměru 1 : 1 až 1 : 50 při teplotách od 20 do 200 °C, popřípadě za tlaku 0,1 až 20,0 MPa.

8. Způsob podle bodů 1 až 5, vyznačující se tím, že se 1-cyklopropyl-7-chlor-6-fluor-

-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina přidává do piperazinu zahřátého na teplotu 140 až 150 °C, reakční směs se ochladí, přidá se voda a reakční produkt se nechá vykrystalovat.

9. Způsob podle bodu 8, vyznačující se tím, že se jako výchozí látka používá 1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny.

10. Způsob podle bodů 1 až 5, vyznačující se tím, že se 1-cyklopropyl-7-chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina uvádí v reakci se sloučeninou, vybranou ze souboru zahrnujícího 1-ethylpiperazin, 3-hydroxyethylpiperazin nebo 1-methylpiperazin v molárním poměru 1 : 1 až 1 : 50 při teplotách od 20 do 200 °C, popřípadě za tlaku 0,1 až 20,0 MPa.