



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

262587

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 215/56

(22) Přihlášeno 18 12 87

(21) PV 9459-87.Z

(40) Zveřejněno 16 08 88

(45) Vydáno 14 07 89

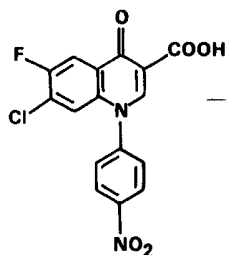
(75)

Autor vynálezu

ZIKÁN VIKTOR ing. CSc., RÁDL STANISLAV ing. CSc.,
HOLÁ VLADISLAVA MUDr. CSc., PRAHA

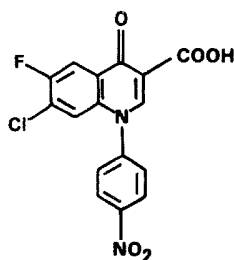
(54) 1,4-Dihydro-7-chlor-6-fluor-1-(4-nitrofenyl)-4-oxo-chinolin-3-karboxylová
kyselina a způsob její přípravy

Řešení se týká 1,4-dihydro-7-chlor-
-6-fluor-1-(4-nitrofenyl)-4-oxo-chinolin-
-3-karboxylové kyseliny vzorce I,



a způsobu její přípravy vycházejícího
z alkyl 1,4-dihydro-7-chlor-6-fluor-4-oxo-
-chinolin-3-karboxylátu, kde alkyl obsa-
huje 1 až 4 atomy uhlíku, a 4-nitrohalo-
genbenzenu, s výhodou 4-nitrofluorbenze-
nu. 1,4-dihydro-7-chlor-6-fluor-1-(4-nitro-
fenyl)-4-oxo-chinolin-3-karboxylová kyse-
lina vzorce I je nová, dosud nepopsaná
látkou s antibakteriálním účinkem.

Vynález se týká 1,4-dihydro-7-chlor-6-fluor-1-(4-nitrofenyl)-4-oxo-chinolin-3-karboxylové kyseliny vzorce I,



(I)

a způsobu její přípravy.

Je známá vysoká účinnost řady substituovaných 1,4-dihydro-1-fenyl-6-fluor-4-oxo-chinolin-3-karboxylových kyselin proti řadě bakterií (Chu, D. T. W. a spol.: J. Med. Chem. 28, 1 558, 1985). Způsob přípravy těchto látek je však obtížný a výchozí suroviny jsou obtížně dostupné.

1,4-dihydro-7-chlor-6-fluor-1-(4-nitrofenyl)-4-oxo-chinolin-3-karboxylová kyselina je nová, dosud nepopsaná látka, která je antibakteriálně účinná.

Jako výchozí sloučenina slouží snadno dostupné alkyl 1,4-dihydro-7-chlor-6-fluor-4-oxo-chinolin-3-karboxyláty, kde alkyl obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku. Výchozí ester lze podle vynálezu arylovat 4-nitrohalogenbenzenem, s výhodou 4-nitrofluorbenzenem, v prostředí aprotického rozpouštědla, s výhodou dimethylformamidu nebo dimethylsulfoxidu, po předchozím převedení na alkalickou sůl, s výhodou pomocí alkalického hydridu, hydroxidu, nebo karbonátu. Vzniklý alkyl 1,4-dihydro-7-chlor-6-fluor-1-(4-nitrofenyl)-4-oxo-chinolin-3-karboxylát lze bez dalšího čištění převést hydrolýzou v kyselém nebo v alkalickém prostředí na 1,4-dihydro-7-chlor-6-fluor-1-(4-nitrofenyl)-4-oxo-chinolin-3-karboxylovou kyselinu vzorce I.

1,4-dihydro-7-chlor-6-fluor-1-(4-nitrofenyl)-4-oxo-chinolin-3-karboxylová kyselina vzorce I vykazala v testech in vitro antibakteriální účinek proti *Escherichia coli* (minimální inhibiční koncentrace = 64 mg/l) a proti *Proteus vulgaris* (minimální inhibiční koncentrace = 32 mg/l).

Způsob přípravy 1,4-dihydro-7-chlor-6-fluor-1-(4-nitrofenyl)-4-oxo-chinolin-3-karboxylové kyseliny vzorce I je jednoduchý a produkt je způsobem dle vynálezu získán v uspokojivých výtěžcích.

Bližší podrobnosti vyplývají z následujících příkladů provedení. Uvedené příklady vynálezu pouze ilustrují, nikoliv omezují.

P ř í k l a d 1

Ethyl 1,4-dihydro-7-chlor-6-fluor-1-(4-nitrofenyl)-4-oxo-chinolin-3-karboxylát

Směs 13,5 g ethyl 1,4-dihydro-7-chlor-6-fluor-4-oxo-chinolin-3-karboxylátu (50 mmol), 4-nitrofluorbenzenu (7,5 g, 53 mmol) a 17,5 g bezvodého uhličitany draselného v 750 ml dimethylformamidu byla zahřívána 15 hodin při teplotě 100 °C za míchání. Poté byla reakční směs nalita do 1 000 ml vody a po ochlazení byl nerozpustný podíl odsát. Krystalizací z ethanolu bylo získáno 11,9 g látky (61 %) o t.t. 263 až 265 °C.

P ř í k l a d 2

Ethyl 1,4-dihydro-7-chlor-6-fluor-1-(4-nitrofenyl)-4-oxo-chinolin-3-karboxylát

Směs 2,7 g ethyl-1,4-dihydro-7-chlor-6-fluor-4-oxo-chinolin-3-karboxylátu (10 mmol), 1,5 g 4-nitrofluorbenzenu (11 mmol) a 3 g práškového hydroxidu draselného ve 25 ml dimethylsufloxidu byla míchána 15 hodin při teplotě 90 °C. Poté byla reakční směs vlita do 100 ml vody, ochlazená a nerozpustný podíl byl odsát. Bylo získáno 2,1 g látky (54 %) o t.t. 253 až 258 °C.

P ř í k l a d 3

1,4-dihydro-7-chlor-6-fluor-1-(4-nitrofenyl)-4-oxo-chinolin-3-karboxylová kyselina

Směs 7 g ethyl 1,4-dihydro-7-chlor-6-fluor-1-(4-nitrofenyl)-4-oxo-chinolin-3-karboxylátu (18 mmol), 50 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny a 50 ml octové kyseliny byla za míchání vařena pod zpětným chladičem 4 hodiny, po ochlazení byl nerozpustný podíl odsát. Krystalizací z pyridinu bylo získáno 5,5 g látky (88 %) o t.t. 305 až 308 °C.

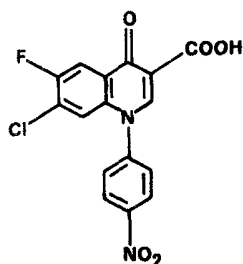
P ř í k l a d 4

1,4-dihydro-7-chlor-6-fluor-1-(4-nitrofenyl)-4-oxo-chinolin-3-karboxylová kyselina

K míchané suspenzi 2,7 g ethyl 1,4-dihydro-7-chlor-6-fluor-4-oxo-chinolin-3-karboxylátu (10 mmol) ve 25 ml dimethylformamidu bylo přidáno 0,3 g 80% hydroxidu sodného (10 mmol) a směs byla míchána 1 hodinu za teploty místnosti. Po přidání 1,5 g 4-nitrofluorbenzenu (11 mmol) byla směs míchána 15 hodin při teplotě 100 °C. Po částečném ochlazení byla reakční směs vlita do 100 ml vody, po ochlazení byl nerozpustný podíl odsát. Ještě vlhký koláč byl převeden do baňky s roztokem 1,5 g hydroxidu sodného ve 20 ml vody a směs byla za míchání vařena pod zpětným chladičem 5 hodin. Po ochlazení byla reakční směs okyselena octovou kyselinou a nerozpustný podíl byl odsát. Krystalizací z octové kyseliny bylo získáno 1,9 g látky (54 %) o t.t. 305 až 309 °C.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. 1,4-dihydro-7-chlor-6-fluor-1-(4-nitrofenyl)-4-oxo-chinolin-3-karboxylová kyselina
vzorce I



(I)

2. Způsob přípravy 1,4-dihydro-7-chlor-6-fluor-1-(4-nitrofenyl)-4-oxo-chinolin-3-karboxylové kyseliny vzorce I podle bodu 1, vyznačující se tím, že se převede alkyl 1,4-dihydro-7-chlor-6-fluor-4-oxo-chinolin-3-karboxylát, kde alkyl obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, pomocí alkalického hydridu, hydroxidu, nebo karbonátu v aprotickém rozpouštědle, s výhodou v di-

methylformamidu nebo dimethylsulfoxidu, na alkalickou sůl, která se aryluje 4-nitrohalogenbenzenem, s výhodou 4-nitrofluorbenzenem, a vzniklý ester se hydrolyzuje v kyselém nebo v alkalickém prostředí na 1,4-dihydro-7-chlor-6-fluor-1-(4-nitrofenyl)-4-oxo-chinolin-3-karboxylovou kyselinu.