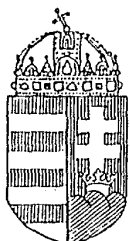


(19) HU

MAGYAR
KÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(21) (4292/86)

(22) A bejelentés napja: 86. 10. 15.

(A módosítási
elsőbbség(ek) napja): 87. 10. 01. (23 098)

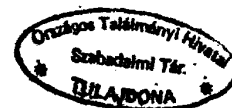
(41) (42) Közzététel napja: 88. 06. 28.

(45) A leírás megjelent: 90. 09. 26.

(11)

(13)

196 987 B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) Int. Cl. 4:C 07 D 401/04;
C 07 D 215/56

Feltaláló(k): (72)

Dr. Frank Judit, 80%, dr. Kulcsár Gábor, 5%, dr. Béres József Károlyné, 15%,
Budapest, HU

Szabadalmas: (73)

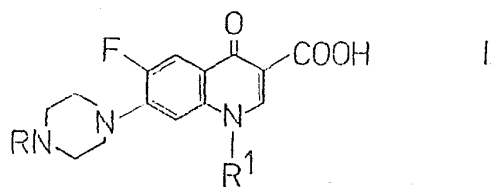
Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Ter-
mékek Gyára Rt., Budapest, HU

(54)

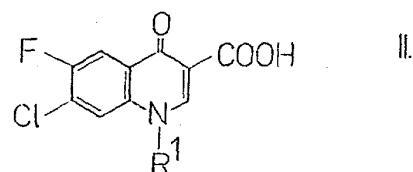
ELJÁRÁS KINOLINKARBONSAV-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

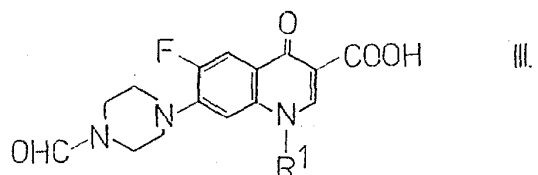
Találmányunk tárgya új eljárás az (I) általános képletű, antibakteriális hatású kinolinkarbonsavak, valamint hidrátjaik és savaddíciós sóik (II) általános képletű vegyületből való előállítására — a képletben R¹ jelentése hidrogénatom vagy formilcsoport, R¹ jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport, ciklopropilcsoport vagy CH₃—NH-csoport — oly módon, hogy egy (II) általános képletű vegyületet vagy savaddíciós sóját — R¹ jelentése a fenti — dimetilformamidban piperazinnal reagáltatunk, és kívánt esetben az így kapott (III) általános képletű vegyületet — a képletben R¹ jelentése a fenti — savasan vagy lúgosan, előnyösen hidrazinnal, célszerűen hidrazin-hidráttal kezeljük, és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászati lag alkalmazható sójává alakítjuk, vagy sójából felszabadítjuk.



I.



II.



III.

A találmány új, egyszerű eljárásra vonatkozik kinolinkarbonsavszármazékok és gyógyászati al-
kalmazható savaddíciós sóik előállítására. A képletek-
ben

R¹ jelentése hidrogénatom vagy formilcsoport,
R² jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, ciklo-
propilcsoport vagy CH₃–NH-csoport.

A (III) általános képletű vegyületek előállítása ed-
dig egy (II) általános képletű kinolin-karbonsav és
formil-piperazin dimetilszulfoxid oldószerben vég-
zett reakciójával történt (870 576 sz. belga szabadal-
mi bejelentés). Ismert az előállítás továbbá a formile-
zetlen származékból hangyasavas formilezéssel,
50%-os hozammal [J. Med. Chem. 23, 1358 (1980)].

Ez utóbbi eljárás a hangyasav alkalmazása miatt
igen korrozív.

Ezen eljárások hátránya, hogy a reakciókat több lé-
pésben és költséges oldószerekben (piridin, dimetil-
szulfoxid stb.), alacsony termeléssel végzik.

Az R helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általá-
nos képletű vegyületek előállíthatók egy (II) általá-
nos képletű karbonsav és piperazin közvetlen reak-
ciójával is. [J. Med. Chem. 23, 1358 (1980)].

Az eljárás hátránya, hogy nem csak a kívánt 6 - flu-
or - 7 - piperazino -, hanem a regioizomer 6 - piper-
azino - 7 - klór - származék is keletkezik.

Találmányunk tárgya eljárás az (I) általános képle-
tű kinolinkarbonsavak, valamint hidrátjaik és sav-
addíciós sóik (II) általános képletű vegyületekből való
előállítására oly módon, hogy egy (II) általános képle-
tű vegyületet vagy savaddíciós sóját dimetilforma-
midban piperazinnal reagáltatunk, majd kívánt eset-
ben az így kapott (III) általános képletű vegyületet sa-
vasan vagy lúgosan, előnyösen hidrazinnal, célszerű-
en hidrazin-hidráttal kezeljük, és kívánt esetben a ka-
pott (I) általános képletű vegyületet gyógyászati al-
kalmazható sójává alakítjuk, vagy sójából felszaba-
dítjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek közül az 1 -
etil - 6 - fluor - 7 - (4 - formil - piperazinil) - 1,4 - dihidro -
4 - oxo - kinolin - 3 - karbonsav jelentős antibakte-
riális hatással rendelkezik. A Pasteurella multocida
ellen 0,25 µg/ml, a különböző Bacillus törzsek (pl.
Bac. subtilis, Bac. licheniform) ellen 0,5–0,75 µg/ml
minimális gátló koncentrációban (MGK) hatékony, s
hasonlóan aktív (MGK: 0,75 µg/ml) a Shigella son-
nei és a Salmonella cholerae-suis törzsek ellen is. Ta-
lálmányunk szerint a formilezési eljárás előnyösen
melegítéssel valósítható meg. A magasabb hőmér-
séklet (120–153 °C) rövidebb reakcióidőt eredmé-
nyez. A reakció hozamát savas közeg biztosításával
növelhetjük, ill. a reakcióidőt csökkenthetjük. A sa-
vas közeg oly módon biztosíthatjuk, ha kiindulási
anyagként a (II) általános képletű vegyület savaddí-
ciós sóját alkalmazzuk, vagy a reakciót sav –
előnyösen sósav vagy kénsav – jelenlétében végez-
zük.

A reakcióelegy feldolgozása, a termék kinyerése
egyszerű módon történik. A reagensként és oldószere-
ként egyaránt alkalmazott dimetilformamidot
csökkentett nyomáson eltávolítjuk és ismételtelen fel-
használhatjuk, a bepárlási maradékhoz vizet adunk és
a levált csapadékot szűréssel nyerjük ki. Az (I) általá-
nos képletű vegyületek közül a (IV) általános képletű
vegyületek szintén értékes antibakteriális hatással

rendelkeznek (pl. Antimicrob. Agents Chemother.
1985 581–586). Ezek a (III) általános képletű, for-
milcsoportot tartalmazó vegyületekből savas vagy lú-
gos kezeléssel, előnyösen hidrazinnal, célszerűen hid-
razin-hidráttal, adott esetben sav (pl. ecetsav) jelen-
létében végzett reakcióban állíthatók elő. Savként el-
sősorban ásványi savakat, pl. sósav, kénsav, foszfor-
sav stb., használunk megfelelő hígításban. Lúgként
alkáli fémek és alkáli földfémek hidroxidjait és karbo-
nátjait alkalmazzuk. A formilcsoport eltávolítását
szerves oldószerekben és/vagy vízben, előnyösen al-
kohol–víz elegyben végezzük.

Legmegfelelőbbnek az izopropanol–víz 3:1 ará-
nyú elegyét találtuk. A reakciót 25–100 °C között,
előnyösen forrásponton hajtjuk végre, a magasabb
hőmérséklet rövidebb reakcióidőt eredményez.

A terméket előnyösen a reakcióelegyben levő sav-,
ill. lúgfelesleg közömbösítése után szűréssel nyerhet-
jük ki és kívánt esetben átkristályosítással tisztítjuk.
Az (I) általános képletű vegyületeket hidrát formá-
ban is előállíthatjuk vagy hidrátját képezhetjük, ille-
tve sóikból felszabadíthatjuk, vagy gyógyászati al-
kalmazható sóikat képezhetjük.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati al-
kalmazható sói savaddíciós sók lehetnek.

A savaddíciós sókat szokásos módon állíthatjuk
elő a megfelelő szabad bázist kívánt mennyiségű sav-
val reagáltatva. Savként szerves vagy szervetlen sava-
kat, így sósavat, kénsavat, foszforsavat, ecetsavat,
szalicilsavat, oxálsavat, metánszulfonsavat alkalmaz-
hatunk.

Eljárásunk egyik jelentős mozzanata az a felismer-
és, hogy a (III) általános képletű vegyületekből hidra-
zinnal reagáltatva eltávolítható a formilcsoport. Ezál-
tal újszerű eljárást sikerült megvalósítanunk, amely a
korábban publikált hidrolízis jellegű eljárásleírások-
hoz képest egységesebb, tisztább termékekhez vezet.

Eljárásunk további részleteit a példákban ismertet-
jük, anélkül, hogy bejelentésünket a példákra korlá-
toznánk.

1. példa

5,4 g (0,02 mol) 1 - etil - 6 - fluor - 7 - klór - 1,4 - di-
hidro - 4 - oxo - kinolin - 3 - karbonsavat és 10,4 g
(0,12 mol) piperazint 120 ml dimetilformamidban 6
órán át 145 °C-on melegítünk. Ezután az oldószert
csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a maradékhoz
300 ml vizet adunk. A levált csapadékot szűréssel
nyerjük ki. Így módon 4,6 g 1 - etil - 6 - fluor - 7 - (4 -
formil - piperazinil) - 1,4 - dihidro - 4 - oxo - kinolin -
3 - karbonsavat kapunk, amely 270 °C-on olvad. Di-
metilformamidból történt átkristályosítás után az ol-
vadáspont 285–286 °C-ra emelkedik.

2. példa

1,0 g (0,0029 mol) 1 - etil - 6 - fluor - 7 - (4 -
formil - piperazinil) - 1,4 - dihidro - 4 - oxo - kino-
lin - 3 - karbonsavat 40 ml izopropanol–víz 3:1
arányú elegyében szuszpendálunk és 10 ml 1 N só-
sav oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet 5 órán
át forraljuk. Lehűlés után a termék sósavas só for-

májában kikristályosodik (op.: 300 °C), szűrőssel eltávolítható, vagy — jelen esetben — 1 N nátriumhidroxid oldattal történő semlegesítés után szűrjük ki az állás közben levált anyagot. Száradás után 0,58 g 1 - etil - 6 - fluor - 7 - piperazinil - 1,4 - dihidro - 4 - oxo - kinolin - 3 - karbonsavat kapunk, olvadáspontja 222 °C.

3. példa

1,0 g (0,0029 mol) 1 - etil - 6 - fluor - 7 - (4 - formil - piperazinil) - 1,4 - dihidro - 4 - oxo - kinolin - 3 - karbonsavat 40 ml izopropanol-víz 3:1 arányú elegyben szuszpendálunk és 5 ml 1 N vizes nátriumhidroxid oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet 8 órán át forraljuk. Lehűlés után híg sósavval közömbösítjük az oldatot. Az állás közben levált csapadékot szűrőssel nyerjük ki. A keletkezett 0,6 g 1 - etil - 6 - fluor - 7 - piperazinil - 1,4 - dihidro - 4 - oxo - kinolin - 3 - karbonsav 218 °C-on olvad.

4. példa

1,0 g (0,0029 mol) 1 - etil - 6 - fluor - 7 - (4 - formil - piperazinil) - 1,4 - dihidro - 4 - oxo - kinolin - 3 - karbonsavat 50 ml izopropanol-víz 3:1 arányú elegyében szuszpendálunk és 0,5 ml (0,010 mol) 98%-os hidrazin-hidráttal, valamint 0,6 ml (0,010 mol) ecetsavat adunk hozzá. A reakcióelegyet 100 °C-on melegítjük 6 órán keresztül. A lehűlt oldatból kikristályosodó terméket szűrőssel nyerjük ki. Ily módon 0,827 g 1 - etil - 6 - fluor - 7 - piperazinil - 1,4 - dihidro - 4 - oxo - kinolin - 3 - karbonsavat nyerünk, amely 222 °C-on olvad.

5. példa

1,35 g (0,005 mol) 1 - etil - 6 - fluor - 7 - klór - 1,4 - dihidro - 4 - oxo - kinolin - 3 - karbonsavat, 2,6 g (0,03 mol) piperazint és 1 ml koncentrált sósavat 30 ml dimetilformamidban 4 órán át forrásponton melegítünk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a maradékhoz 80 ml vizet adunk. A levált csapadékot szűrjük, vízzel mossuk. Száritás után 1,42 g (82%) 1 - etil - 6 - fluor - 7 - (4 - formil - piperazinil) - 1,4 - dihidro - 4 - oxo - kinolin - 3 - karbonsavat nyerünk, amely 288 °C-on olvad.

6. példa

A 4. példában megadott módon járunk el, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként 1 - metilamino - 6 - fluor - 7 - (4 - formil - piperazinil) - 1,4 - dihidro - 4 - oxo - kinolin - 3 - karbonsavat alkalmazunk. Ily módon 0,8 g 1 - metilamino - 6 - fluor - 7 - piperazinil - 1,4 - dihidro - 4 - oxo - kinolin - 3 - karbonsavat nyerünk, amely 288–291 °C-on olvad.

7. példa

A 4. példában megadott módon járunk el, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként 1 - ciklopropil - 6 - fluor - 7 - (4 - formil - piperazinil) - 1,4 - dihidro - 4 - oxo - kinolin - 3 - karbonsavat alkalmazunk. Ily módon 1 - ciklopropil - 6 - fluor - 7 - piperazinil - 1,4 - dihidro - 4 - oxo - kinolin - 3 - karbonsavat nyerünk, amely 255–257 °C-on olvad.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű kinolinkarbonsavak, valamint hidrátjaik és gyógyászati alkalmazható savaddíciós sóik (II) általános képletű vegyületből való előállítására, — a képletben
R¹ jelentése hidrogénatom vagy formilcsoport,
R¹ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, ciklopropilcsoport vagy CH₃—NH— csoport, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet vagy savaddíciós sóját — R¹ jelentése a fenti — dimetilformamidban piperazinnal reagáltatunk és kívánt esetben R jelentésében hidrogénatomot tartalmazó vegyületek előállítására R jelentésében hidrogénatomot tartalmazó vegyületek előállítására az így kapott (III) általános képletű vegyületet — a képletben R¹ jelentése a fenti — savasan vagy lúgosan, előnyösen hidrazinnal, célszerűen hidrazin-hidráttal kezeljük, és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászati alkalmazható savaddíciós sójává alakítjuk, vagy sójából felszabadítjuk. (Elsőbbség: 1987. 10. 01.)
2. Eljárás az (I) általános képletű kinolinkarbonsavak, valamint hidrátjaik és gyógyászati alkalmazható savaddíciós sóik (II) általános képletű vegyületből való előállítására — a képletben
R¹ jelentése hidrogénatom vagy formilcsoport,
R¹ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy ciklopropilcsoport azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet vagy savaddíciós sóját — R¹ jelentése a fenti — dimetilformamidban piperazinnal reagáltatjuk, és kívánt esetben R jelentésében hidrogénatomot tartalmazó vegyületek előállítására az így kapott (III) általános képletű vegyületet — a képletben R¹ jelentése a fenti — savasan vagy lúgosan, előnyösen hidrazinnal, célszerűen hidrazin-hidráttal kezeljük, és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászati alkalmazható sójává alakítjuk, vagy sójából elszabadítjuk. (Elsőbbség: 1986. 10. 15.)
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a (II) általános képletű vegyület, piperazin és dimetilformamid reakcióját savas közegben végezzük. (Elsőbbség: 1987. 10. 01.)
4. A 2. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a (II) általános képletű vegyület, piperazin és dimetilformamid reakcióját savas közegben végezzük. (Elsőbbség: 1986. 10. 15.)
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a (III) általános képletű vegyületet ásványi savval vagy lúggal reagáltatjuk. (Elsőbbség: 1987. 10. 01.)

6. A 2. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a (III) általános képletű vegyületet ásványi savval vagy lúggal reagáltatjuk. (Elsőbbség: 1986. 10. 15.)

7. Az 5. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a (III) általános képletű vegyület savas

vagy lúgos kezelését izopropanol—víz elegyben végezzük. (Elsőbbség: 1987. 10. 01.)

8. A 6. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a (III) általános képletű vegyület savas vagy lúgos kezelését izopropanol—víz elegyben végezzük. (Elsőbbség: 1986. 10. 15.)

1 db rajz

