



FI000091749B

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

91749

(15) Patentti myönnetty
Patent valloint 10.10.1994

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 215/56

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	882326
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	18.05.88
(24) Alkupaivä - Löpdag	14.10.87
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	18.05.88
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	29.04.94
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	PCT/HU87/00044
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
15.10.86 HU 4292/86 P	01.10.87 HU 4292/86 P

(71) Hakija - Sökande

1. CHINOIN Gyogyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt., To utca 1-5, Budapest IV, Hungary, (HU)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Frank, Judit, Szolo köz 2, 1032 Budapest, Hungary, (HU)
2. Béres, Jozsef Károlyné, Baba utca 7, 1025 Budapest, Hungary, (HU)
3. Kulcsár, Gábor, Szlovak utca 100, 1162 Budapest, Hungary, (HU)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

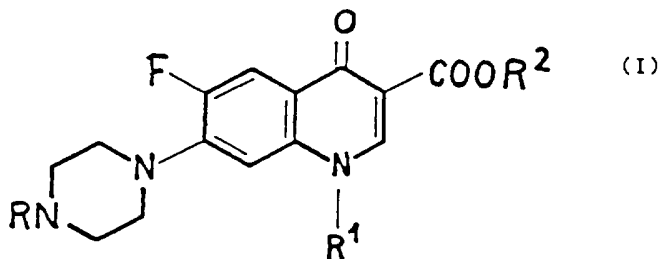
Menetelmä kinoliini-karboksyylihappojohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av kinolin-karboxylsyra-derivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 842687 (C 07D 215/56), FI C 79702 (C 07D 215/56), FI C 77854 (C 07D 215/56),
Chemical Abstracts vol. 79, (1973), 91540w; vol. 104, (1986), 88605a

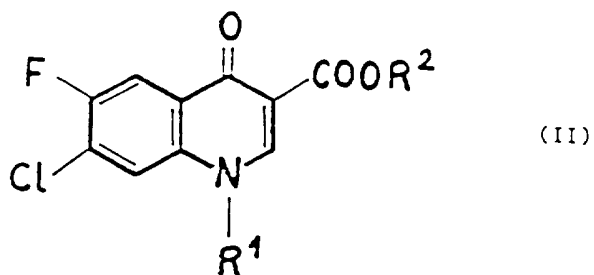
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee uutta ja yksinkertaista menetelmää, jolla valmistetaan kinoliini-karboksyylihappojohdannaisia, joilla on yleinen kaava (I)

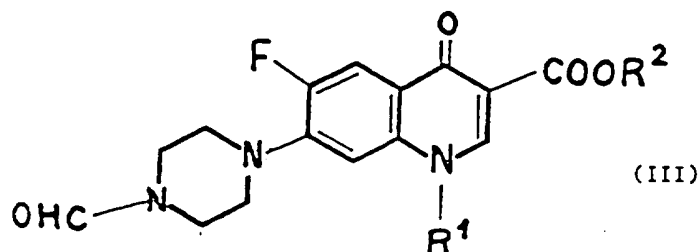


kuin myös niiden hydraatteja ja terapeuttisesti hyväksyttäviä suoloja. Kaavassa substituenttien merkitykset ovat seuraavat: R on vetyatomi tai formyyliryhmä; R¹ on vetyatomi tai suora-ketjuinen tai syklinen alkyyliryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia ja joka voi olla substituoitu hydroksyyli-ryhmällä, halogeeni-atomilla tai aminoryhmällä; tai CH₃-NH -ryhmä; R² on vetyatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia.

Keksinnön mukaan yhdiste, jolla on yleinen kaava (II)

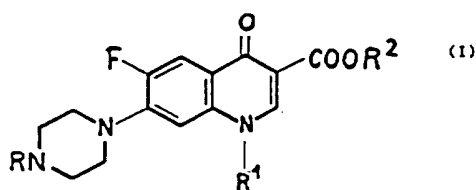


tai sen happoadditiosuola saatetaan reagoimaan piperatsiinin kanssa dimetyyliformamidissa, ja - haluttaessa - näin saadulle yleisen kaavan (III) mukaiselle yhdisteelle



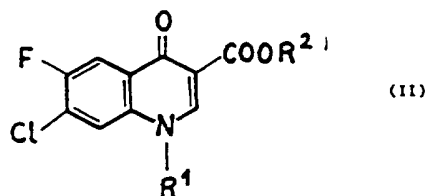
suoritetaan happo- tai emäksisittely, tai se saatetaan edullisesti reagoimaan hydratsiinin, tai edullisesti hydratsiinihydraatin kanssa.

Uppfinningen avser ett nytt och enkelt förfarande för framställning av kinolinkarbonsyraderivat med den allmänna formeln (I)

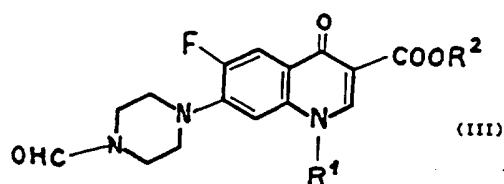


samt hydrat och terapeutiskt godtagbara salt därav. I formeln har substituenterna nedanstående betydelse: R är en väteatom eller en formylgrupp; R¹ är en väteatom eller en rakkedjad eller cyklisk alkylgrupp med 1 - 4 kolatomer och eventuellt substituerad med en hydroxylgrupp, en halogenatom eller en aminogrupp; eller är en CH₃-NH-grupp; R² är en väteatom eller en alkylgrupp med 1 - 4 kolatomer.

Enligt uppfinningen omsätts föreningen med den allmänna formeln (II)



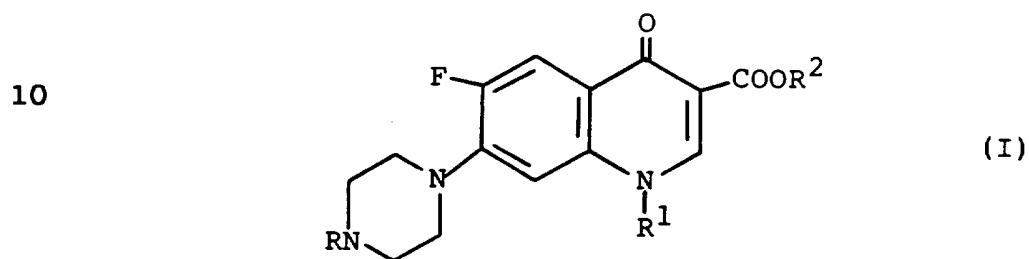
eller ett syraadditionssalt därav, med piperazin i dimetylformamid och - ifall önskvärt - den sålunda erhållna föreningen med den allmänna formeln (III)



utsätts för en sur eller alkalisk behandling, eller reageras med fördel med hydrazin eller företrädesvis med hydrazinhydrat.

Menetelmä kinoliini-karboksyylihappojohdannaisten valmistamiseksi

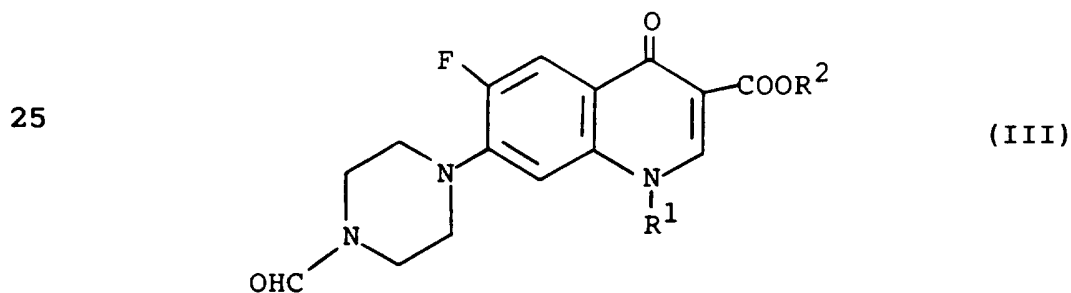
Keksintö koskee uutta ja yksinkertaista menetelmää
5 kaavan I mukaisten kinoliinikarboksyylihappojen ja niiden
hydraattien ja suolojen valmistamiseksi,



15

jossa kaavassa R on vety tai formyyli, R¹ on vety tai
suoraketjuinen tai syklinen alkyyli, jossa on 1 - 4
hiiliatomia, tai R¹ on CH₃-NH- ja R² on vety tai alempi
20 alkyyli.

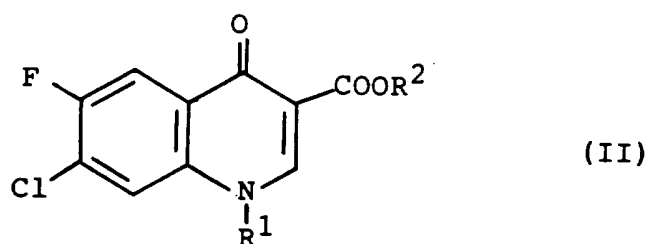
Yhdisteitä, joiden kaava on



30

on aikaisemmin valmistettu siten, että kinoliinikarbok-
syylihappojohdannainen, jonka kaava on

5



10 saatetaan reagoimaan formyyli-piperatsiinin kanssa dime-
tyylisulfoksidiliuottimessa (BE-patenttijulkaisu nro
870576). Edelleen erään tunnetun valmistusmenetelmän mu-
kaan formyloidaan formyyli-ton johdannainen muurahaisha-
polla, jolloin saanto on 50 % (J. Med. Chem. 23 1358,
[1980]). Jälkimmäinen menetelmä on erittäin syövyttävä,
15 koska siinä käytetään muurahaishappoa.

FI-patenttijulkaisusta 79 702 tunnetaan menetelmä
formyyli-piperatsinokinoliiniyhdisteen valmistamiseksi
kahdessa vaiheessa. Menetelmän mukaan piperatsiini ja ki-
noliinijohdannainen saatetaan reagoimaan DMSO:ssa ja sit-
ten suoritetaan erillinen formylointi käyttäen muurahaish-
20 happo-etikkahappoanhydridia. Kokonaissaanto on kuitenkin
alhainen, noin 45 %.

Julkaisusta Chemical Abstracts vol. 79, 1973,
91540w (=Synthesis 6, 361 - 2, 1972) ilmenee, että piperi-
25 ridiinin (analoginen piperatsiinin kanssa) formylointi
vaatii 90 tuntia.

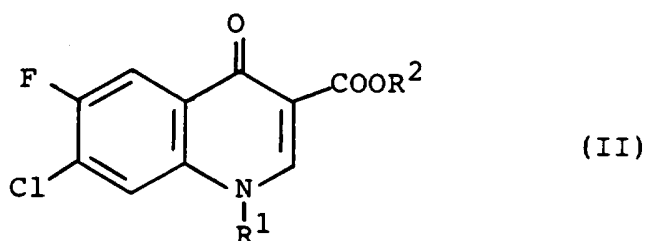
Julkaisusta Chemical Abstracts vol. 104, 1986,
88605a tunnetaan menetelmä, jossa piperatsiini saatetaan
reagoimaan DMF:n ja formyyli-piperatsiinin kanssa, jolloin
30 sivutuotteena saadaan N,N-dimetyyli-piperatsiinia. Ilmoi-
tetut arvot osoittavat, että pääfraktion saanto on pieni.
Tämä on ymmärrettävää ottaen huomioon se tosiasia, että
tyydyttyneiden, heterosyklisten sekundääristen amiinien,
kuten piperatsiinin, formylointi DMF:lla on vaikeaa.

35 FI-patenttihakemuksen 842 687 mukaisessa menetel-
mässä taas lopputuotteen saaminen edellyttää 3 vaihetta.

Epäedullista näissä menetelmissä on se, että ne suoritetaan monien vaiheiden kautta ja kalliissa liuottimissa, kuten pyridiinissä, dimetyylisulfoksidissa jne. Lisäksi saannot ovat hyvin alhaisia.

5 Esillä oleva keksintö koskee menetelmää kaavan I mukaisten kinoliinikarboksyylihappojen ja niiden hydraatien ja suolojen valmistamiseksi. Menetelmälle on tunnusomaista, että yhdiste, jonka kaava on

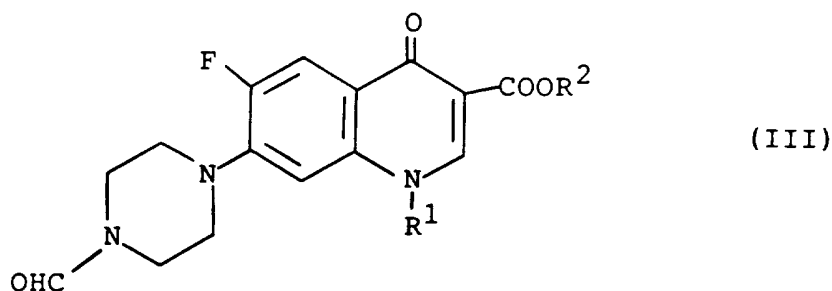
10



15

jossa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai sen happoadditiosuola saatetaan reagoimaan dimetyyliformamidissa piperatsiinin kanssa ja, haluttuaessa, saadulle yhdisteelle, jonka kaava on

20



25

30 jossa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä, suoritetaan happo- tai emäskäsittely, tai sitä käsitellään edullisesti hyratsiinin, erityisesti hydratsiinihydraatin kanssa.

Esillä olevan keksinnön mukaan formylointi tulisi suorittaa edullisesti kuumentamalla. Korkeammat lämpöti-

35

lat (120 - 153 °C) johtavat lyhyempään reaktioaikaan.

Reaktiosaaantoa voidaan suurentaa käyttämällä hapanta vä-
liainetta, ja reaktioaikaa voidaan vastaavasti lyhentää.

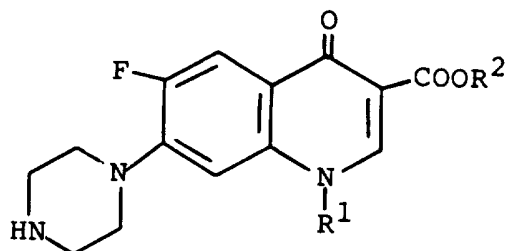
Hapan väliaine voidaan varmistaa siten, että käytetään

5 yleisen kaavan (II) mukaisen yhdisteen happoadditiosuo-
laa tai edullisesti reaktio tulisi suorittaa hapon läsnä
ollessa, edullisesti suola- tai rikkihapon läsnä ollessa.

Reaktioseoksen käsittely, tuotteen talteenotto on
erittäin vaivatonta. Liuottimena käytettävä dimetyyli-
10 formamidi ja reagenssi poistetaan alennetussa paineessa,
ja niitä voidaan käyttää uudelleen. Jäännökseen lisätään
vettä, ja saostuma otetaan talteen suodattamalla.

Kaavan I mukaisista yhdisteistä 1-etyyli-6-fluori-
7-(4-formyyli)-piperatsinyyli-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-
15 ni-3-karboksyylimaholla on erittäin huomattava antibak-
teerinen vaikutus. Inhibitiokonsentraationa, joka on
0,25 µg/ml, se on tehokas Pasteurella multocidaa vastaan,
erilaisia Bacillus-kantoja vastaan (esim. Bac. subtilis,
Bac. licheniform) hyvin pienenä inhibitio-konsentraatio-
20 na, joka on 0,5 - 0,75 µg/ml, ja vastaavasti myös hyvin
pienenä inhibitio-konsentraationa, joka on 0,75 µg/ml,
Shigella sonnei ja salmonella cholerae-suis -kantoja vas-
taan.

Yleisen kaavan (I) muakisista yhdisteistä niillä,
25 joilla on yleinen kaava (IV),



(IV)

on myös erittäin arvokas antibakteerinen vaikutus (esim.
35 Antimicrob. Agents Chemother. 1985 581 - 586). Nämä voi-

daan valmistaa yhdisteistä, joilla on yleinen kaava (III) ja jotka sisältävät formyyliryhmän, happo- tai emäskäsittelyllä, tai edullisesti käsittelemällä hydratsiinin, edullisesti hydratsiinihydraatin kanssa, valinnaisesti hapon läsnä ollessa (esim. etikkahappo).

Happoina käytetään ensisijaisesti mineraalihappoja, esim. suolahappoa, rikkihappoa, fosforihappoa jne., ja niitä käytetään sopivina laimennuksina. Emäksinä käytetään alkali- ja maa-alkalimetallien hydroksideja ja karbonaatteja. Formyyliryhmän poisto suoritetaan orgaanisessa liuottimessa ja/tai vedessä, edullisesti alkoholi-vesiseoksessa. Edullisin on seos, jossa on 3:1 isopropyylialkoholia ja vettä. Reaktio suoritetaan lämpötilassa, joka on 25 - 100 °C, edullisesti kiehumispisteessä; korkeampi lämpötila johtaa reaktioajan lyhenemiseen.

Tuote saadaan edullisesti reaktioseoksen happo- tai emäsyylimäärän neutraloimisen jälkeen, ja talteenotto tapahtuu suodattamalla. Haluttaessa tuote voidaan puhdistaa uudelleenkiteyttämällä.

Yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa hydraattien muodossa, tai hydraatit voidaan muodostaa, ne voidaan vapauttaa suoloistaan, kukin erikseen, tai voidaan muodostaa yhdisteiden terapeuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Merkittävä seikka keksinnön mukaisessa menetelmässä on se, että yleisen kaavan (III) mukaisesta yhdisteestä voidaan poistaa formyyliryhmä saattamalla yhdiste reagoimaan hydratsiinin kanssa. Tämä johtaa uudentyyppiseen menetelmään, jonka avulla saadaan yhtenäisempi ja puhtaampi tuote hydrolyysimenetelmiin verrattuna.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

Esimerkki 1

5,4 g (0,02 mol) 1-etyyli-6-fluori-7-kloori-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksyylihappoa ja 10,4 g (0,12 mol) piperatsiinia 120 ml:ssa dimetyyliformamidia

kuumennetaan 6 tuntia 145 °C:ssa. Tämän jälkeen liuotin poistetaan redusoidussa paineessa ja jäännökseen lisätään 300 ml vettä. Saostuma saadaan suodattamalla. Näin saadaan 4,6 g 1-etyyli-6-fluori-7-(4-formyyli)piperatsinyyli-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksyylihappoa, joka sulaa 270 °C:ssa. Kun tuote uudelleenkiteytettiin dimetyyliformamidista, sen sulamispiste nousi 285 - 286 °C:een.

Esimerkki 2

10 1,0 g (0,0029 mol) 1-etyyli-6-fluori-7-(4-formyyli)piperatsinyyli-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksyylihappoa suspendoidaan 40 ml:an seosta, jossa on 3:1 isopropyylialkoholia ja vettä, ja lisätään 10 ml 1 N suolahappoa. Reaktioseosta keitetään 5 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen tuote kiteytyy suolahapposuolan muotoon, ja se voidaan poistaa suodattamalla, tai 1 N natriumhydroksidiliuoksella neutraloimisen jälkeen saostunut tuote suodatetaan. Kuivaamisen jälkeen saadaan 0,58 g 1-etyyli-6-fluori-7-piperatsinyyli-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksyylihappoa; sulamispiste 222 °C.

Esimerkki 3

25 1,0 g (0,0029 mol) 1-etyyli-6-fluori-7-(4-formyyli)piperatsinyyli-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksyylihappoa suspendoidaan 40 ml:an seosta, jossa on 3:1 isopropyylialkoholia ja vettä, ja lisätään 5 ml 1 N natriumhydroksidin vesiliuosta. Reaktioseosta keitetään 8 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen liuos neutraloidaan laimealla suolahappoliuoksella. Saostunut tuote suodatetaan. Syntynyt 1-etyyli-6-fluori-7-piperatsinyyli-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksyylihappo sulaa 218 °C:ssa.

Esimerkki 4

35 1,0 g (0,0029 mol) 1-etyyli-6-fluori-7-(4-formyyli)piperatsinyyli-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksyylihappoa suspendoidaan 50 ml:an seosta, jossa on 3:1 isopropyylialkoholia ja vettä, ja lisätään 0,5 ml (0,010

mol) 98 % hydratsiinihydraattia ja 0,6 ml (0,010 mol) etikkahappoa. Reaktioseosta kuumennetaan 100 °C:ssa 6 tuntia. Jäähdyneestä liuoksesta kiteytynyt tuote saadaan suodattamalla. Näin saadaan 0,827 g 1-etyyli-6-fluori-7-piperatsinyyli-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksyyli-
5 lihappoa, joka sulaa 222 °C:ssa.

Esimerkki 5

1,35 g (0,005 mol) 1-etyyli-6-fluori-7-kloori-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksyyli-
10 happoa, 2,6 g (0,03 mol) piperatsiinia ja 1 ml väkevää suolahappoa kuumennetaan kiehumislämpötilassa 30 ml:ssa dimetyyli-
amidia 4 tuntia. Liuotin poistetaan redusoidussa paineessa ja jäännökseen lisätään 80 ml vettä. Saostunut tuote suodatetaan ja pestään vedellä. Kuivaamisen jälkeen saa-
15 daan 1,42 g (82 %) 1-etyyli-6-fluori-7-(4-formyyli-
piperatsinyyli)-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksyyli-
happoa, joka sulaa 288 °C:ssa.

Esimerkki 6

Esimerkin 4 mukainen menetelmä toistetaan paitsi,
20 että lähtöaineena käytetään 1-metyyliamino-6-fluori-7-(4-
formyyli-
piperatsinyyli)-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksyyli-
happoa. Saadaan 0,8 g 1-metyyliamino-6-fluori-7-piperatsinyyli-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksyyli-
happoa, sp. 288 - 290 °C.

25 Esimerkki 7

Esimerkin 4 mukainen menetelmä toistetaan paitsi
että lähtöaineena käytetään 1-syklopropyyli-6-fluori-7-
(4-formyyli-
piperatsinyyli)-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksyyli-
happoa. Saadaan 1-syklopropyyli-6-fluori-7-
30 piperatsinyyli-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksyyli-
happo, sp. 255 - 257 °C.

Esimerkki 8

5,4 g (0,02 moolia) 1-metyyliamino-6-fluori-7-kloori-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksyyli-
35 happoa ja 10,4 g (0,12 moolia) piperatsiinia 120 ml:ssa dimetyyli-
liformamidissa kuumennetaan 6 tuntia 145 °C:ssa. Tämän

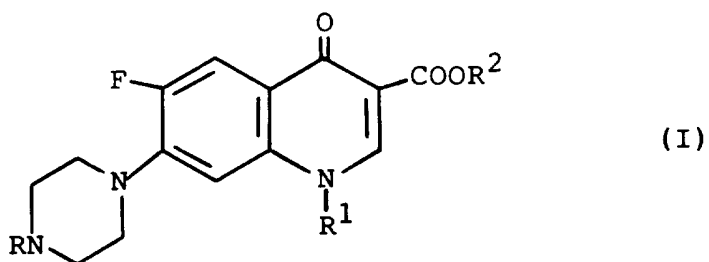
jälkeen liuotin poistetaan alennetussa paineessa ja jäännökseen lisätään 300 ml vettä. Suodattamalla saadaan saostuma. Näin saadaan 4,5 g 1-metyyliamino-6-fluori-7-(4-formyyli)-piperatsinyyli-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksyylihappoa, sp. > 300 °C.

Esimerkki 9

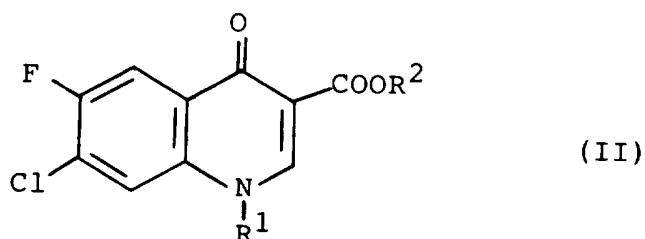
5,66 g (0,02 moolia) 1-syklopropyyli-6-fluori-7-kloori-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksyylihappoa ja 10,4 g (0,12 moolia) piperatsiinia 120 ml:ssa dimetyyli-formamidia kuumennetaan 6 tuntia 145 °C:ssa. Tämän jälkeen liuotin poistetaan alennetussa paineessa ja jäännökseen lisätään 300 ml vettä. Suodattamalla saadaan saostuma. Näin saadaan 4,7 g 1-syklopropyyli-6-fluori-7-(4-formyyli)-piperatsinyyli-1,4-dihydro-4-okso-7-(4-formyyli)-piperatsinyyli-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksyylihappoa, sp. > 300 °C.

Patenttivaatimukset

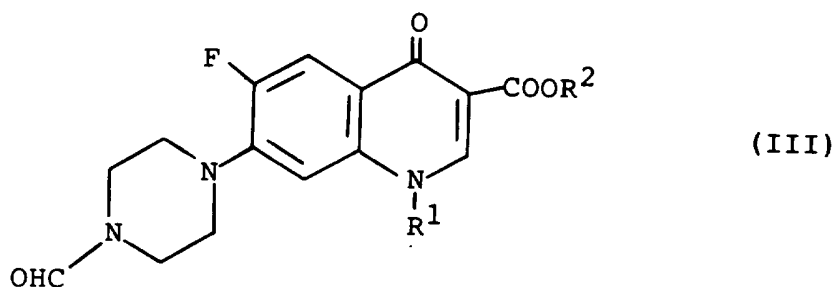
1. Menetelmä kaavan I mukaisten kinoliinikarboksyylihappojen ja niiden hydraattien ja suolojen valmistamiseksi,



jossa kaavassa R on vety tai formyyl, R^1 on vety tai suoraketjuinen tai syklinen alkyyliryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, tai R^1 on $\text{CH}_3\text{-NH-}$ ja R^2 on vety tai alempi alkyyl, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jonka kaava on



jossa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai sen happoadditiosuola saatetaan reagoimaan dimetyyliformamidissa piperatsiinin kanssa ja, haluttaessa, saadulle yhdisteelle, jonka kaava on



jossa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä, suoritetaan happo- tai emäskäsittely, tai sitä käsitellään edullisesti hydratsiinin, erityisesti hydratsiinihydraatin kanssa.

5 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kaavan II mukaisen yhdisteen reaktio piperatsiinin ja dimetyyliformamidin kanssa suoritetaan happamassa väliaineessa.

10 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kaavan III mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan mineraalihapon tai emäksen kanssa.

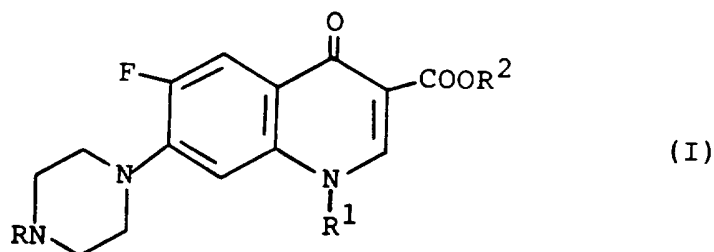
15 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kaavan III mukaisen yhdisteen hydratsiini-, happo- tai emäskäsittely suoritetaan seoksessa, jossa on isopropyylialkoholia ja vettä.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av kinolinkarbo-
xylsyror med formeln I och hydrater och salter därav,

5

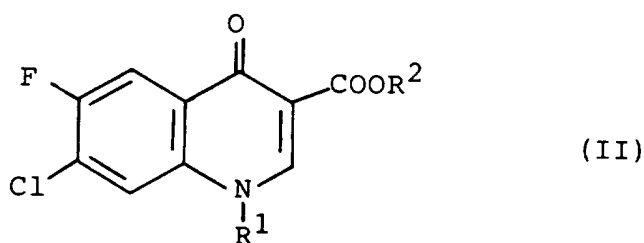
10



15

i vilken formel R är väte eller formyl, R¹ är väte eller
en rakkedjad eller cyklisk alkylgrupp med 1 - 4 kolatomer
eller R¹ är CH₃-NH- och R² är väte eller lägre alkyl,
k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med for-
meln

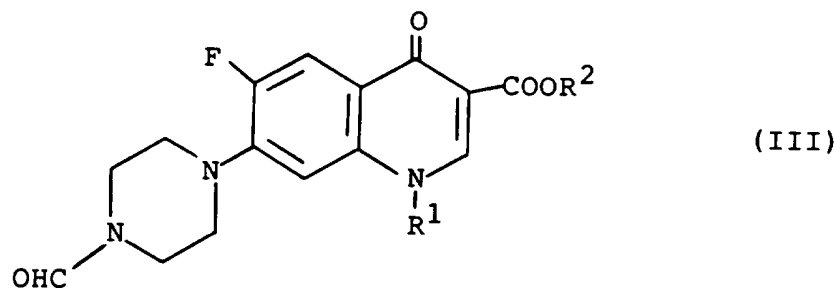
20



25

där R¹ och R² betecknar samma som ovan, eller ett syraad-
ditionssalt därav, omsätts i dimetylformamid med piper-
azin och, om så önskas, underkastas den erhållna före-
ningen med formeln

30



35

:

där R^1 och R^2 betecknar samma som ovan, syra- eller basbehandling, eller behandlas densamma företrädesvis med hydrazin, speciellt hydrazinhydrat.

5 2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att reaktionen mellan föreningen
med formeln II och piperazin och dimetylformamid utförs i
ett surt medium.

10 3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att föreningen med formeln II om-
sätts med en mineralsyra eller en bas.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att hydrazin-, syra- eller basbe-
handlingen av föreningen med formeln III utförs i en
blandning av isopropylalkohol och vatten.