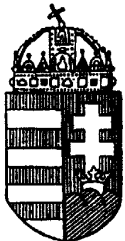


(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám

199823 B

(22) Bejelentés napja: 1987. 12. 02. (21) (5424/87)

Bejelentés elsőbbsége: (33) DE
(32) 1986. 12. 03.
(31) P 36 41 312.7

(41) (42) Közzététel napja: 1988. 07. 28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990. 03. 28.

(51)

NSZO5
CO7D 401/04
CO7D 215/56

(72) Feltaláló(k):
dr. PREISS Michael, Wuppertal, DE

(73) Szabadalmas:
Bayer AG., Leverkusen, DE

(74) Képviselő:
Danubia

(54) ELJÁRÁS KINOLINKARBONSAV-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

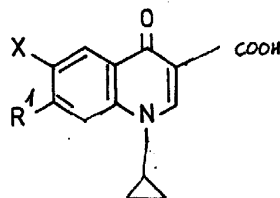
A találmány tárgya eljárás az antibakteriális hatású (I) általános képletű vegyületek előállítására – a képletben

R¹ jelentése piperazinil-csoport vagy N-(1–4 szénatomos alkil)-csoporttal helyettesített piperazinilcsoport,

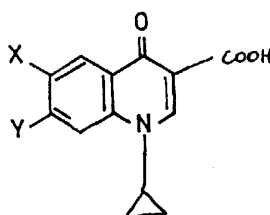
X jelentése halogénatom –

egy (II) általános képletű vegyület – a képletben Y és X jelentése halogénatom –, piperazinnal vagy egy N-(1–4 szénatomos alkil)-csoporttal helyettesített piperazinnal, 20–200 °C hőmérsékleten, előnyösen 120–160 °C-on és előnyösen 1–200 bar nyomáson 1:1–1:50 mólarányban történő reagáltatásával. A találmány értelmében a (II) általános képletű vegyületet adagolják az aminosz, oldószer alkalmazása nélkül.

A leírás terjedelme: 4 oldal, 1 ábra



(I)



(II)

HU 199823 B

Eljárás (I) általános képletű kinolin-karbonsavak előállítására. A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek antibakteriális szerként alkalmazhatók a humán- és állatgyógyászatban. A vegyületeknek immun védekezőrendszeret fokozó hatásuk is van. A találmány tárgya (I) általános képletű vegyületek előállítása – a képletben

R¹ jelentése piperazinil- vagy N-(1–4 szénatomos alkil)- csoporttal helyettesített piperazinilcsoport,

X jelentése halogénatom

A 187 850. lajstromszámú magyar szabadalom tárgya egy eljárás 1- ciklopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-piperazino-kinolin-3- karbonsav-származékok előállítására, amelyben (II) képletű 7- klór-ciklopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsavat és piperazint reagáltatnak 20–200 °C hőmérsékleten.

A szabadalmazott eljárásra vonatkozó példákban a reakcióhoz kivétel nélkül oldószert alkalmaznak. A (II) képletű karbonsav és az amin molaránya 1:1–1:5 (piperazinnál 1:1–1:15), előnyösen 2:3 (piperazinnál 1:5–1:10). A reakcióidő 1,5–2 óra.

A jelen találmány szerinti eljárásban új reakció-körülmények alkalmazásával rövid reakcióidő alatt nagy kitermeléssel rendkívül tiszta terméket (99,8 %) lehet előállítani.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazott aminok egyúttal reagensek is és oldószerek is. Ha az aminok szobahőmérsékleten szilárd halmazállapotúak, akkor ezeket felolvasztjuk, ezután a (II) általános képletű vegyülettel a reakciót olvadékokban folytatjuk le.

Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy

a) a (II) általános képletű vegyületnek az aminnal történő reakciója sokkal nagyobb sebességgel zajlik le, mintha pótlólagosan oldószert alkalmaznánk, és hogy

b) a reakció alacsonyabb hőmérsékleten is lezajlik, így kevesebb melléktermék képződik, és hogy

c) az aminfelesleg ellenére nem növekszik az X szubsztitúció

Ez az utóbbi megállapítás azért meglepő, mivel ha egy (II) általános képletű vegyületet aminba adagolunk, legalábbis kezdetben közel végtelenül nagy aminfelesleg van, ami az X szubsztitúciónak kedvezne.

A találmány szerinti eljárás előnyei a következők:
– az alacsony reakcióhőmérséklet következtében nagy kitermeléssel nagyon tiszta termék (kevés melléktermék) keletkezik,

– a nagy reakciósebesség miatt időmegtakarítás van,

– mivel pótlólagosan oldószert nem alkalmazunk, gazdasági előnnyel is jár a reakció.

A (II) általános képletű vegyületnek és az aminnak a mól aránya 1:1–1:50, előnyösen 1:2–1:10, rendkívül előnyösen 1:3–1:5. A reakció hőmérséklete 20–200 °C, előnyösen 80–180 °C, különösen előnyösen 120–160 °C.

A kiindulási kinolin-karbonsavakat a B reakció-vázlat alapján állítjuk össze.

A B reakcióvázlat szerint a (VII) képletű malon-sav-dietil-észtert a (IV) képletű vegyülettel magnézium-alkoholát jelenlétében acil- malonészterre (VIII) acilezzük (Organicum, 3. kiadás, 1964, 438. oldal).

A (VIII) képletű vegyület parciális elszappanosításával és dekarboxilezésével vizes közegben katali-

tikus mennyiségű p-toluol-szulfonsavval jó kitermeléssel a (IX) képletű aroil-ecetsav- etil-észtert állítjuk elő, amelyet o-hangyasav-trietil- észter/acetanhidriddel 2–(2,4-diklór-5-fluor-benzoil)-3-etoxi- akrilsav-etil-észterre (X) alakítunk. A (X) képletű vegyületeket ciklopropil-aminnal oldószertben, így például metilén-kloridban, alkoholban, kloroformban, ciklohexánban vagy toluolban enyhén exoterm reakcióban a (VI) képletű közbelső terméké alakítunk.

A (VI) képletű vegyületnek a (IIa) képletű vegyületté történő ciklizálását 60–280 °C hőmérsékleten, előnyösen 80–180 °C hőmérsékleten folytatjuk le. Végül a (IIa) képletű észtert (II) képletű savvá hidrolizáljuk.

Hígítószerként dioxánt, dimetil-szulfoxidot, N-metil-pirrolidont, szulfolánt, hexametil-foszforsav-triamidot és előnyösen N, N- dimetil-formamidot alkalmazhatunk.

Ebben a reakciófokozatban savmegkötőszerként felhasználhatunk kálium-t-butanolátot, butil- lítiumot, fenil-lítiumot, fenil-magnézium-bromidot, nátrium-etilátot és különösen előnyösen nátrium-hidridet vagy kálium- karbonátot. Előnyös, ha 10 mol% bázisfelesleget alkalmazunk.

Ebben a szintézisben kiindulási vegyületeként alkalmazott 2,4- diklór-5-fluor-benzoil-klorid (IV) és a megfelelő karbonsav, valamint a (IV) képletű vegyület előállításához szükséges 3- fluor-4,6-diklór-toluol a 1 178 362 számú európai közrebocsátási iratból ismertek.

A találmány szerinti eljárással előállítható előnyös vegyületek a következő irodalmi helyeken megtalálhatók: 0 078 3622 európai közrebocsátási irat (4. oldal, 10–16. sor), 10 049 355 számú európai közrebocsátási irat (1–19. példa), 3 420 743 számú NSZK- beli közrebocsátási irat, 35. oldal, 20 sor - 37. oldal, 11. sor és a 3 318 145 számú NSZK-beli közrebocsátási irat, 31. oldal 1. sor - 32. oldal 13. soráig.

A találmány szerinti eljárással előállított és különösen előnyös vegyületek a ciprofloxacín és a megfelelő 1-etil-piperazin- származékok. A találmány szerinti eljárást a következő példákkal szemléltetjük.

1. példa

143 tömegrész piperazint 140–150 °C hőmérsékleten hevítünk. 20 perc alatt az olvadékból adagolunk 94 rész 1-ciklopropil-7-klór-6- fluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsavat. A reakcióelegyet 100 °C hőmérsékletre hűtjük, és vizet adunk hozzá. 78 %-os kitermeléssel kikristályosodik 1-ciklopropil-6-fluor-1,4- dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-kinolin-karbonsav. A termék tisztasága 97,2 %.

Op=259–262 °C

Hidroklorid: op=313–315 °C

2. példa

150 tömegrész piperazint 102 tömegrész 1-ciklopropil-6,7- difluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsavval az 1. példa szerint reagáltatunk. Ily módon 76 %-os kitermeléssel 1- ciklopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3- kinolin-karbonsavat állítunk elő.

A termék tisztasága 97,5 %.

Op=259–262 °C

HCl: 313–315 °C

3. példa

122 tömegrész 1-etil-piperazint 140–150 °C hőmérsékletre hevítünk, 30 percen belül hozzáadunk 60 tömegrész 1-ciklopropil-7-klór-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsavat. A reakcióelegyet 120 °C hőmérsékletre hűtjük, vizet adunk hozzá, amikor is 76 %-os kitermeléssel 1-ciklopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-etil-1-piperazinil)-3-kinolin-karbonsav kristályosodik ki. A termék 98,2 % tisztaságú.

Op=221–223 °C

Hidrokloridsó: op=337–340 °C

4. példa

215,4 tömegrész piperazint 28,2 tömegrész 1-ciklopropil-7-klór-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsavval reagáltatunk a 1. példában leírt módon. A víz hozzáadása után a reakcióelegyet savval pH=7–8 értékre állítjuk, miközben 84 %-os kitermeléssel (98 % fölötti tisztasággal) 1-ciklopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-kinolin-karbonsav kristályosodik ki.

Op.: 259–262 °C.

5. példa

430,7 tömegrész piperazint 28,2 tömegrész 1-ciklopropil-7-klór-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-karbonsavval reagáltatunk a 4. példában leírt módon. Így 70 %-os kitermeléssel (98 % fölötti tisztasággal) kapjuk az 1-ciklopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-kinolin-karbonsavat.

Op.: 259–262 °C.

6. példa

285,5 tömegrész 1-etil-piperazint 28,2 tömegrész 1-ciklopropil-7-klór-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-karbonsavval reagáltatunk a 3. példában leírt módon. A víz hozzáadása után a reakcióelegyet savval pH=7–8 értékre állítjuk, miközben 62 %-os kitermeléssel (98 % fölötti tisztasággal) 1-ciklopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-etil-1-piperazinil)-3-kinolin-karbonsav kristályosodik ki. Op.: 221–223 °C.

A fenti példákban ismertetett eljárással előállítottuk még a következő (I) általános képletű vegyületeket:

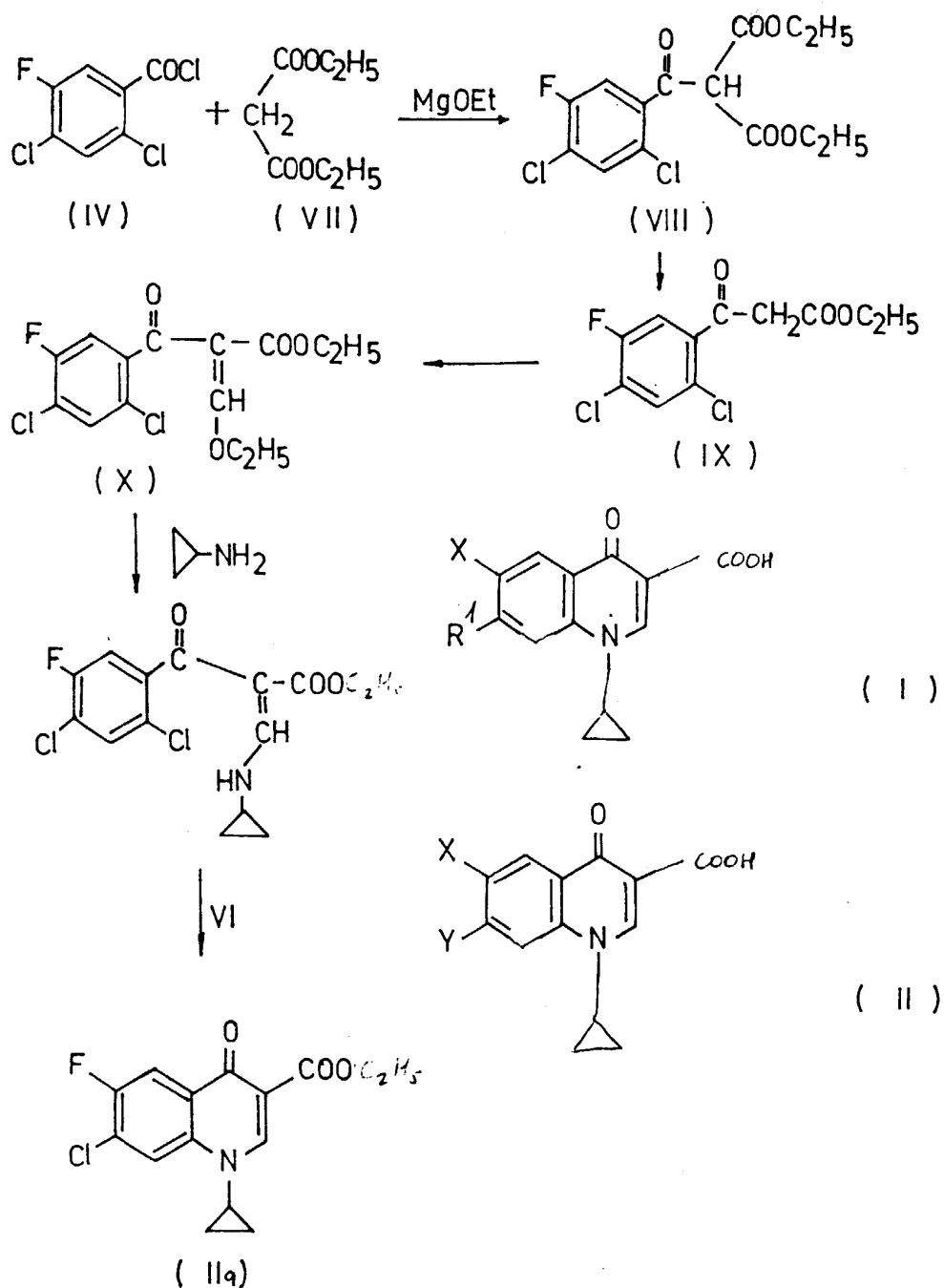
Példa X	R	o.p. °C	hidrokloridsó
szám			o.p. °C

7. F 4-metil-piperazinil 248–250 (boml.) 335–337 (boml.)
 8. Cl 4-metil-piperazinil 268–270 (boml.) –
 9. Cl piperazinil 295–298 (boml.)

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- Eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására – a képletben
 R^1 jelentése piperazinil-csoport vagy N-(1–4 szénatomos alkil)-csoporttal helyettesített piperazinilcsoport,
 X jelentése halogénatom,
 egy (II) általános képletű vegyület – a képletben
 X és Y jelentése halogénatom – piperazinnal vagy egy N-(1–4 szénatomos alkil)-csoporttal helyettesített piperazinnal 20–200 °C hőmérsékleten, előnyösen 120–160 °C-on előnyösen 1–200 bar nyomáson 1:1–1:50 molarányban történő reagáltatásával, *azzal jellemezve*, hogy a (II) általános képletű vegyületet adagoljuk az aminhoz, és a reagáltatást oldószer alkalmazása nélkül végezzük.
- Az 1. igénypontok szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (II) általános képletű vegyület 1:2–1:10 molarányban alkalmazzuk az aminhoz képest.
- Az 1 vagy 2 igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (II) általános képletű vegyületet az aminnal 80–180 °C hőmérsékleten reagáltatjuk.
- Az 1 vagy 2 igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (II) általános képletű vegyületet az aminnal 120–160 °C hőmérsékleten reagáltatjuk.
- Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 1-ciklopropil-7-klór-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsavat oldószer nélkül piperazinnal reagáltatunk.
- Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 1-ciklopropil-6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsavat piperazinnal reagáltatunk.
- Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 1-ciklopropil-7-klór-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsavat 140–150 °C hőmérsékletre hevített piperazinba adagolunk, lehűtjük, vizet adunk hozzá, és a keletkezett terméket kikristályosítjuk.
- Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként 1-ciklopropil-6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsavat alkalmazunk.
- Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy 1-ciklopropil-7-klór-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karbonsavat 1-etil-piperazinnal vagy 1-metil-piperazinnal reagáltatunk.

B) reakcióvázlat



Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest
 A kiadásért felel: Dr. Szvoboda Gabriella osztályvezető
 SZÜV LASER GYŐR
 Felelős vezető: a Számítóközpont igazgatója