



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 88101907.0

[51] Int.Cl⁵

[45] 授权公告日 1994 年 8 月 10 日

C07D401 / 04

[24] 颁证日 94.5.22

[21] 申请号 88101907.0

[22] 申请日 88.4.7

[30] 优先权

[32] 87.4.8 [33] HU[31] 1505 / 87

[32] 88.2.26 [33] HU[31] 1505 / 87

[73] 专利权人 奇诺英药物化学工厂有限公司

地址 匈牙利布达佩斯

[72] 发明人 伊斯特万·赫曼克兹

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商

吉扎·科列兹特里

标事务所

列里·瓦斯瓦里·尼·德布里克兹

代理人 齐晓慧

安吉内斯·霍万斯 玛丽亚·巴罗

C07F 5 / 02

皮特·里特里 吉迪特·西波斯

安妮科·帕约

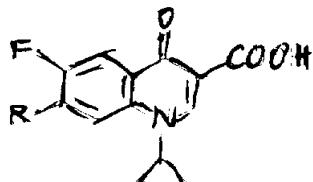
卡塔琳·玛玛罗西·尼·凯尔娜

说明书页数: 附图页数:

[54] 发明名称 喹啉羧酸的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及制备已知抗菌素通式 I 的化合物及其可供药用的盐的新方法。



式中各符号所表示的意义，说明书中都有解释。

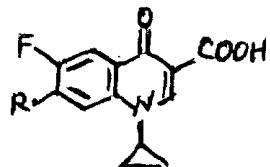
本方法的优点是简单，收率高和反应时间短。

1

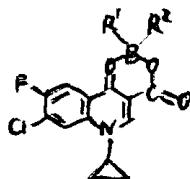
2

权利要求书

1. 通式 I 的化合物及其可供药用的盐的制备方法



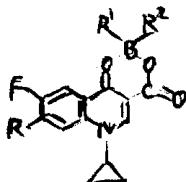
其中 R 代表哌嗪基、4-甲基-哌嗪基或 4-乙基-哌嗪基，该方法包括通式 II 的化合物



其中 R¹ 和 R² 代表被卤素任意取代的含 2 到 6 个碳原子的脂肪酰氧基，在酸性结合剂存在下，于有机溶剂中，和通式 III 的哌嗪衍生物或其盐



其中 R³ 代表氢、甲基或乙基，进行反应，在分离后或不经分离，将所得通式 IV 的化合物，其中 R、R¹、R² 如上所述，水解。



如果需要，将所得通式 I 的化合物转化成其盐或从它的盐中将酸游离出来。

2. 权利要求 1 的方法，其中有机溶剂为酰胺、亚砜、酮、醇、醚或酯。

3. 权利要求 2 的方法，其中用二甲基亚砜作有机溶剂。

4. 权利要求 1 的方法，其中用胺或过量的通式 III 的化合物作酸性结合剂。

5. 权利要求 1 的方法，包括在酸性介质中进行水解。

6. 权利要求 5 的方法，包括以有机或无机酸为酸性介质进行反应。

7. 权利要求 1 的方法，包括在碱性介质中进行水解。

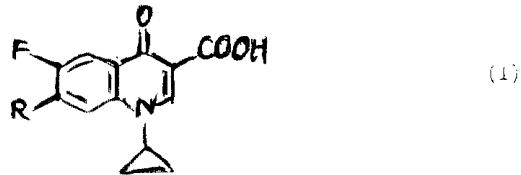
8. 权利要求 7 的方法，包括以碱金属氢氧化物、碱土金属氢氧化物或有机碱为碱。

9. 权利要求 6 的方法，其中所述的酸性介质为盐酸、硫酸或乙酸。

10. 权利要求 8 的方法，其中所述有机碱为三乙胺水溶液。

本发明涉及制备 1-环丙基-7-取代基-6-氟-4-氧代-1, 4-二氢-喹啉-3-羧酸衍生物及其可供药用盐的新方法。

众所周知，通式 I 的 1-环丙基-7-取代基-6-氟-4-氧代-1, 4-二氢-喹啉-3-羧酸衍生物

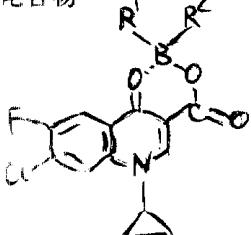


(其中 R 代表哌嗪基、4-甲基-哌嗪基或 4-乙基-哌嗪基) 具有很高的抗菌活性

(Eur.J.Clin.Microbiol.1983,2,Page 111;J.Clin.Pharmacol.1985,25,Page 82;Drugs Exptl.Clin.Res.1985,5,Page 317).

在溶剂存在下，1-环丙基-6-氟-7-氯-4-氧代-1, 4-二氢-喹啉-3-羧酸和环胺于 135-140℃ 反应 2 小时可得通式 I 的喹啉羧酸 (German off. 3. 033. 157; German Off.3.142.854)。

本发明提供一种制备通式 I 的 1-环丙基-7-取代基-6-氟-4-氧代-1, 4-二氢-喹啉-3-羧酸衍生物 (其中 R 同上述定义) 的新方法，包括把通式 II 的化合物

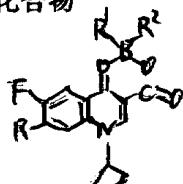


(其中 R¹ 和 R² 相同或不同，并代表卤素、被卤素任意取代含 2 到 6 个碳原子的脂肪酰氧基或含

7到11个碳原子的芳香酰氨基)与通式Ⅲ的环胺



(其中R³代表氢、甲基或乙基)或它的盐反应，并将所得的通式Ⅳ的化合物



(其中R、R¹和R²如上所述)水解。

本发明方法的优点是使期望的通式Ⅰ化合物的制备方法简单，收率高且反应时间短。

按照本发明首选的具体方法可以不经分离，直接将通式Ⅳ的硼酸酯衍生物(其中R、R¹和R²如上所述)转化为期望的通式Ⅰ的喹啉-3-羧酸。

通式Ⅳ的硼酸酯衍生物是新化合物。

在惰性有机溶剂和酸性结合剂存在下，通式Ⅱ的硼酸酯衍生物和通式Ⅲ的环胺可以各种方式反应。

最好用酰胺(如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺)、酮(如丙酮、甲乙酮)、醚(如二甲亚砜、四氢呋喃、乙醚)、酯(如乙酸乙酯、乙酸甲酯、丙酸乙酯)、亚砜(如二甲亚砜)、醇(如甲醇、乙醇、1-癸醇、丁醇)作惰性有机溶剂。

可用有机碱或无机碱作酸结合剂。有机碱类是三烷基胺(如三乙胺、三丁胺)、环胺(如吡啶，1, 5-二氮杂二环[5, 4, 0]十一-5-烯、1, 5-二氮杂二环[4, 3, 0]壬-5-烯、1, 4-二氮杂二环[2, 2, 2]辛烷)，无机碱最好是碱金属或碱土金属的氢氧化物或碳酸盐。因此，最好用碳酸钾、碳酸氢钾、氢氧化钠、氢氧化钙等或过量的通式Ⅲ的胺为酸结合剂。

通式Ⅱ的硼衍生物和通式Ⅲ的环胺的反应温度取决于所用的溶剂，根据反应温度，反应时间可以在半小时到10小时之间。如果反应温度较高，则反应时间可以缩短。以上仅是较佳反应条件，也可使用其它条件。

通式Ⅳ的硼酸酯(其中R、R¹和R²如上所述)可事先分离或不分离，在酸性或碱性条件下水解成所要的通式Ⅰ的喹啉-3-羧酸。如果需要，通

式Ⅳ的化合物(其中R如上所述)可经冷却从反应混合物中沉淀出来，也可用过滤或离心分离。

碱性水解最好是将碱金属的氢氧化物、碳酸盐或碱土金属的氢氧化物的水溶液加热。最好用氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钙、碳酸氢钾水溶液。也可用有机胺(如三乙基胺)进行水解。

酸性水解最好用无机酸水溶液完成。可与同样的盐酸、溴化氢、硫酸或磷酸水溶液一起加热，将通式Ⅳ的硼酸酯水解。也可以用有机酸(如乙酸、丙酸等)进行水解。

通式Ⅳ化合物的水解也可在水可溶有机溶剂存在下在含水的介质中进行。为此目的，可用诸如醇(如甲醇、乙醇)、酮(如丙酮)、醚(如二甲亚砜)，酰胺(如甲酰胺、二甲基甲酰胺)、亚砜(如二甲基亚砜)、或吡啶。

调节水溶液的PH值到合适的值，将所得的通式Ⅰ喹啉-3-羧酸游离，再用诸如过滤或离心将沉淀的结晶分出，或经含水反应混合物亲脂化分离产物。

用已知的方法可将通式Ⅰ的化合物转化成可供药用的盐。这样，最好用卤化氢、磺酸、硫酸或有机酸形成酸加成盐，可生成盐酸盐、氢溴酸盐、4-甲基-苯磺酸盐、甲磺酸盐、马来酸盐、丁二烯二酸盐、苯甲酸盐等。通式Ⅰ化合物也可用碱金属、碱土金属或其它金属离子成盐，从而可以制备钠、钾、镁、银和铜等盐。

通式Ⅰ的化合物及其可供药用的盐可用已知的方法转化成水合物(如半水合物、三水合物等)。

本发明还提供通式Ⅳ的新化合物(其中R、R¹和R²如上所述)。

可用某些方法制备通式Ⅱ的起始物，如将1-环丙基-6-氟-7-氯-4-氧代-1, 4-二氢-喹啉-3-羧酸(German off. 3, 141, 854)与硼衍生物(例如通式V的化合物)反应



V

(其中R¹、R²和R⁵代表卤素、被卤素任意取代的含2到6个碳原子的脂酰氨基或含7到11个碳原子的芳香酰氨基)，也可在水或有机介质中与氟硼化物反应。

本发明进一步的详述由下列实施例提供，但保护范围不受所述实施例的限制。

实施例 1

4.1 克 (1-环丙基-6-氟-7-氯-1, 4-二氢-4-氧代-喹啉-3-羧酸酯-0³, 0⁴) -双(乙酰基-0) -硼和 2.8 克无水派嗪于 16 毫升二甲基亚砜中搅拌加热至 110℃，在棕红色溶液中加入 40 毫升 3% (w/v) 氢氧化钠水溶液，反应混合物在回流下煮沸 1 小时。将浅黄色溶液趁热过滤，加入 1.8 毫升 96% 乙酸调节 pH 值至 7。将反应混合物冷却至室温，过滤沉淀的白色结晶，用水和甲醇洗涤，干燥。在 10 毫升水中煮沸以提纯粗品，得 2.99 克 1-环丙基-6-氟-7-(1-哌嗪基)-1, 4-二氢-4-氧代-喹啉-3-羧酸。产品分解温度为 255℃。

分子式 C₁₇H₁₈FN₃OH₃ 的分析：

计算值：C = 61.62% H = 5.48% N = 12.68%

实测值：C = 61.58% H = 5.50% N = 12.61%

实施例 2

根据实施例 1 将 (1-环丙基-6-氟-7-氯-1, 4-二氢-4-氧代-喹啉-3-羧酸酯-0³, 0⁴) -双(乙酰基-0) -硼和 N-甲基-哌嗪反应，制得 1-环丙基-6-氟-7-(4-甲基-哌嗪)-1, 4-二氢-4-氧代-喹啉-3-羧酸。产品分解温度为 248-250℃。

实施例 3

4.1 克 (1-环丙基-6-氟-7-氯-1, 4-二氢-4-氧代-喹啉-3-羧酸酯-0³, 0⁴) -双-(乙酰基-0) -硼和 3.7g N-乙基-哌嗪于 16 毫升二甲基亚砜中搅拌且升温至 90℃，10 分钟后加入 40 毫升 3% (w/w) 氢氧化钠水溶液，反应混合物加热回流 1 小时，趁热过滤，用 96% 醋酸调节 pH 值到 7，将反应混合物冷却，过滤沉淀的结晶，用水洗涤，得 3.3 克 1-环丙基-7-(4-乙基-哌嗪基)-6-氟-1, 4-二氢-4-氧代-喹啉-3-羧酸。熔点：183-185℃。

分子式：C₁₉H₂₂FN₃O₃ 的分析：

计算值：C = 63.35 H = 6.17 N = 11.69

实测值：C = 63.31 H = 6.21 N = 11.70

实施例 4：

根据实施例 3 将 3.3 克 (1-环丙基-6-氟-7-氯-1, 4-二氢-4-氧代-喹啉)-3-羧酸酯-0³, 0⁴ -二氟硼和 3.7 克 N-乙基-哌嗪反应，得 3.4

克 1-环丙基-7-(4-乙基-1-哌嗪基)-6-氟-1, 4-二氢-4-氧代-喹啉-3-羧酸，以任何比例与实施例 3 的产品掺和，其熔点不下降。