

(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(11) Lajstromszám

200464 B

(22) Bejelentés napja: 1987. 06. 24. (21) (2857/87)

(41) (42) Közzététel napja: 1989. 01. 30.

(51)

Int Cl⁵
CO7F 5/02

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990. 06. 28.

(72) Feltaláló(k):

Dr. HERMECZ István	20 %
Dr. HORVÁTH Ágnes	10 %
KERESZTÚRI Géza	15 %
VASVÁRINÉ, dr. Debreczy Lelle	15 %
RITLI Péter	10 %
PAJOR Anikó	10 %
SIPOS Judit, Budapest	10 %
Dr. BALOGH Mária, Dunakeszi, HU	10 %

(73) (71) Szabadalmas:

Chinoín Gyógyszer- és Vegyészeti Termékek
Gyára Rt., Budapest, HU

(54) ELJÁRÁS DIHIDRO-KINOLIN-KARBONSAV-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

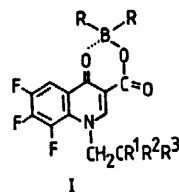
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására

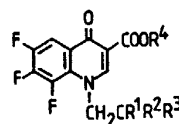
– a képletben

R jelentése halogénatom, illetve 2–5 szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport és R¹, R² és R³ jelentése azonos, vagy különböző, így hidrogénatom vagy halogénatom, azzal jellemezve, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet – ahol R⁴ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomszámú alkil-csoport, és R¹, R² és R³ jelentése a tárgyi körben megadott – (III) képletű hidrogén-fluor-boráttal, vagy valamely (IV) képletű bór-trihalogéniddel – ahol X jelentése fluor-, klór- vagy brómatom – vagy éterekkel képzett komplexekkel, illetve valamely (V) általános képletű bórszármazékkal – mely képletben R⁵ jelentése 1–4 szénatomszámú alkil-csoport – reagáltatnak.

A leírás terjedelme: 4 oldal, 1 ábra



I



II

HB₃F₄

III

BX₃

IV

B(OCOR⁵)₃

V

HU 200464 B

A találmány új (I) általános képletű (6,7,8-trifluor-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsav-bórsav)-anhidridekre és azok előállítására vonatkozik.

Az 1-helyettesített-6,7,8-trifluor-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsavak (2 057 440 számú angol, 887 574 számú belga, 106 489 és 15 049 számú európai, a 3 433 924 számú német szövetségi köztársaságbeli, 60 006 684 számú japán, 61 085 381 számú japán, 80 187 számú portugál, 80 187 számú portugál szabadalmi leírások) számos antibakteriális hatású 7-helyettesített-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsav (J. Med. Chem. 1986, (29), 445, Drugs Fut. 1984 (9), 246, 23rd Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. 1983, Abstr. 658, 7th Int. Symp. Fut. Trends Chemother. 1986, 80) intermedierjei.

A találmány szerinti új (I) általános képletű vegyületeket alkalmazva kiindulási anyagként az 1-(adott esetben halogénatommal helyettesített)etil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-helyettesített-kinolin-3-karbonsav-származékok (887 574 számú belga, 2 057 444 számú angol, 537 813 számú ausztrál, 106 489 számú európai szabadalmi leírások) az ismerteknél előnyösebb módon állíthatók elő. A 887 574 sz. belga szabadalmi leírás szerinti eljáráshoz képest a kitermelés nő, a reakcióidő csökken.

Az (I) általános képletű vegyületeket (melyben R jelentése halogénatom, 2-5 szénatomszámú, alkanoil-oxi-csoport, R¹, R² és R³ jelentése azonos vagy különböző, így hidrogén vagy halogénatom), a (II) általános képletű kinolin-származék (mely képletben R⁴ jelentése hidrogénatom, vagy 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, R¹, R² és R³ jelentése a fent megadott) és a (III) képletű fluorobórsav, vagy a (IV) általános képletű trihalogénborát (mely képletben X jelentése fluor-, klór- vagy brómatom), vagy az (V) általános képletű triaciloxiborát-származék (mely képletben R⁵ jelentése 1-4 szénatomszámú alkilcsoport) reagáltatásával állítjuk elő.

(IV) általános képletű vegyületeként bórt trifluoridot, bórt tribromidot, bórt trikloridot, vagy ezek komplexeit, vagy vizes oldatait alkalmazhatjuk. Előnyösen alkalmazhatjuk az éterekkel és alkoholokkal képzett komplexeket, így bórt trifluorid tetrahidrofuránnal, dietil-éterrel, metanollal, propanollal képzett komplexeit. Kívánt esetben alkalmazhatjuk a bórt trihalogénid alifás szénhidrogénnel, például hexánnal, halogénezett szénhidrogénnel, így diklór-metánnal vagy karbon-savakkal, így ecetsavval, trifluorecetsavval, propion-savval képzett oldatait.

A (III) képletű fluorobórsavat, a (IV) általános képletű bórt trihalogénidet, vagy az (V) általános képletű vegyületet 1-50 mól arányban, előnyösen 1-5 mól arányban alkalmazhatjuk a (II) általános képletű vegyületekkel történő reakcióknál. Kívánt esetben azonban ettől eltérő mólarányt is választhatunk.

A reakciókat, kívánt esetben oldószer jelenlétében is végezhetjük. Oldószerként vizet, ketont, például acetont, metil-etil-ketont, szénhidrogéneket, például hexánt, benzolt, toluolt, étereket, így dietil-étert, dio-xánt, tetrahidrofuránt, szerves savakat, ecetsavat, propion-savat, trifluor-ecetsavat alkalmazhatunk.

A reakciókat kívánt esetben szobahőmérsékleten hajtjuk végre.

A reakcióhőmérséklet emelésével rövidebb reakcióidő alkalmazására nyílik lehetőség. Az egyes re-

akciókat előnyösen szobahőmérséklet és 150 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. A választott reakcióhőmérséklet függ az adott oldószerrel is.

A képződött (I) általános képletű vegyületek spon-tán, vagy hűtésre kiválnak a reakcióelegyből, így például szűréssel eltávolíthatóak.

A (II) általános képletű vegyületek ismertek az irodalomból, vagy ezekkel analóg módon kereskede-lemben kapható intermedierekből állíthatók elő.

Eljárásunk további részleteit a példákban ismer-tetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra kor-látoznánk.

PÉLDÁK

1. példa

3,0 g Etil-(1-etil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karboxilát)-ot 15 ml 50 vegyesszázalékos hidrogénfluorobórsav vizes oldatában 2,5 órán át 80-90 °C között kevertetjük. Az éles oldatból fél óra elteltével megindul a kristálykiválás. A reakcióidő lejártával sűrű szuszpenziót kapunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd hűtőszekrényben egy éjszakán át állni hagyjuk. A kivált kristályokat ki-szűrjük, vízzel és kevés metanollal mossuk. Szárítás után 3,1 g [(1-etil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-ki-nolin-3-karboxilát-O³,O⁴)-difluorobór]-vegyületet kapunk, amely 289 °C-on bomlik.

Elemanalízis a C₁₂H₇BF₅NO₃ képlet alapján:

számított: C=45,18 %, H=2,21 %, N=4,40 %,
talált: C=45,26 %, H=2,18 %, N=4,32 %.

2. példa

0,93 g Bórsav és 6,9 g propionsav-anhidrid elegyet 30 percig 95-100 °C-on kevertetjük. 3,0 g Etil-(1-etil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin--karbox-ilat)-ot 12 ml propionsavban meleg feloldunk és a fenti oldathoz adagoljuk, anélkül, hogy a reakció-elegy melegítését megszakítanánk. A kapott vörös színű oldatot 110 °C-on 5 órán át kevertetjük. Ezután szobahőmérsékletre hűtjük és 150 ml vizet adunk hozzá. A kivált kristályokat kiszűrjük, vízzel és kevés metanollal mossuk. Szárítás után 4,1 g [(1-etil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karboxilát-O³,O⁴)-dipropionátobór]-vegyületet kapunk, amely 195-196 °C-on bomlik.

Elemanalízis a C₁₈H₁₇BF₃NO₇ képlet alapján:

számított: C=50,61 %, H=4,01 %, N=3,29 %,
talált: C=50,72 %, H=4,11 %, N=3,31 %.

3. példa

1,85 g Bórsav és 20 mg cink-klorid keverékéhez 10 ml ecetsavanhidridet adunk, és a szuszpenziót, amelyben az oldódás azonnal megindul, kevertetjük. A reakcióelegy hőmérséklete 80 °C-ra emelkedik, majd csökkenni kezd. További 1 órán át 110 °C-on kevertetjük az elegyet, majd 6,0 g etil-(1-etil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karboxilát) 20 ml 96 %-os ecetsavval készült meleg oldatát csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet 2 órán át 110 °C-on kevertetjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük, és 150 ml vizet hozzáadva a kapott szuszpenziót 3 órán át kevertetjük hűtés mellett. A kivált kristályokat leszű-vatjuk, vízzel és kevés metanollal mossuk. Szárítás után 7,7 g (1-etil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-ki-

nolin-3-karboxiláto- O^3, O^4 -diacetáto-bór-vegyületet kapunk, amely 211 °C-on bomlik.

Elemanalízis a $C_{16}H_{13}BF_3NO_7$ képlet alapján:
számított: C=48,15 %, H=3,28 %, N=3,52 %,
talált: C=48,12 %, H=3,28 %, N=3,54 %.

4. példa

3,17 g Etil-[1-(2-fluor-etil)-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karboxilát]-ot 15 ml 50 vegyes %-os hidrogénfluorborsav vizes oldatában 2 órán át 110 °C-on való kevertetés után 31,7 g Etil-[1-(2-fluor-etil)-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karboxilát] 100 ml 96 %-os ecetsavval készült meleg oldatát csepegtetjük hozzá, és a reakcióelegyet 110 °C-on további 1,5 órán át kevertetjük. Ezután lehűtjük, és 600 ml vizet adunk hozzá. A kristályt kiszűrjük, vízzel, metanollal mossuk. Szárítás után 43,4 g (95,0 %) [1-(2,2,2-trifluoretil)-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karboxiláto- O^3, O^4]-diacetáto-bór-vegyületet kapunk, amelynek bomlásponjtja >280 °C.

Elemanalízis a $C_{12}H_6BF_6NO_3$ képlet alapján:
számított: C=42,77 %, H=1,79 %, N=4,16 %,
talált: C=42,52 %, H=1,82 %, N=4,25 %.

5. példa

9,2 g Bórsav és 0,1 g cink-klorid keverékéhez 50 ml ecetsavanhidridet adunk, és a szuszpenziót kevertetjük. Az oldódás során a hőmérséklet 78 °C-ra emelkedik, majd csökkenni kezd. További fél óra 110 °C-on való kevertetés után 31,7 g Etil-[1-(2-fluor-etil)-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karboxilát] 100 ml 96 %-os ecetsavval készült meleg oldatát csepegtetjük hozzá, és a reakcióelegyet 110 °C-on további 1,5 órán át kevertetjük. Ezután lehűtjük, és 600 ml vizet adunk hozzá. A kristályt kiszűrjük, vízzel, metanollal mossuk. Szárítás után 40,7 g (97,6 %) [1-(2-fluor-etil)-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karboxiláto- O^3, O^4]-diacetáto-bór-vegyületet kapunk, amelynek bomlásponjtja 259–260 °C.

Elemanalízis a $C_{16}H_{12}BF_4NO_7$ képlet alapján:
számított: C=46,07 %, H=2,90 %, N=3,36 %,
talált: C=46,12 %, H=2,82 %, N=3,25 %.

6. példa

9,3 g Bórsav és 69 g propionsav-anhidrid elegyét 30 percig 95–100 °C-on kevertetjük. 31,7 g Etil-[1-(2-fluor-etil)-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karboxilát]-ot 120 ml propionsavban feloldunk, és a fenti oldathoz adagoljuk, miközben a reakcióelegy melegítését tovább folytatjuk. A vörös oldatot további 2,5 órán át kevertetjük 110 °C-on. Ezután lehűtjük és 1,5 l vizet adunk hozzá. A kivált kristályt kiszűrjük és vízzel, metanollal mossuk. Szárítás után 43,1 g (96,8 %) [1-(2-fluor-etil)-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karboxiláto- O^3, O^4]-dipropionáto-bór-vegyületet kapunk. Bomlásponjt 221–222 °C.

Elemanalízis a $C_{18}H_{16}BF_4NO_7$ képlet alapján:
számított: C=48,57 %, H=3,62 %, N=3,14 %,
talált: C=48,62 %, H=3,62 %, N=3,25 %.

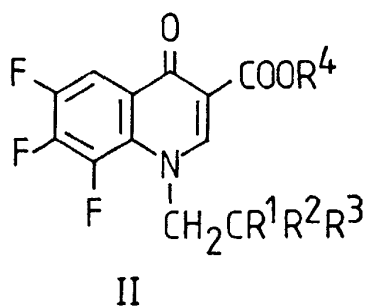
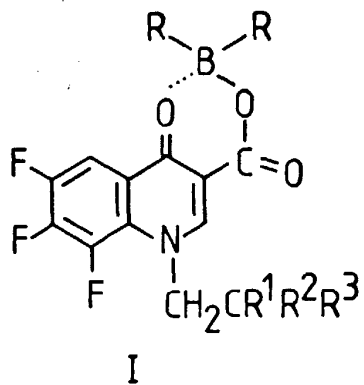
7. példa

9,2 g Bórsav és 0,1 g cink-klorid keverékéhez 50 ml ecetsav-anhidridet adunk, és a szuszpenziót kevertetjük. Az oldódás során a hőmérséklet 78 °C-ra emelkedik, majd csökkenni kezd. További fél óra 110 °C-on való kevertetés után 35,3 g Etil-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karboxilát] 100 ml 96 %-os ecetsavval készült meleg oldatát csepegtetjük hozzá, és a reakcióelegyet 110 °C-on további 1,5 órán át kevertetjük. Ezután lehűtjük, és 600 ml vizet adunk hozzá. A kristályt kiszűrjük, vízzel, metanollal mossuk. Szárítás után 43,4 g (95,0 %) [1-(2,2,2-trifluoretil)-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karboxiláto- O^3, O^4]-diacetáto-bór-vegyületet kapunk. Bomlásponjtja 243–244 °C.

Elemanalízis a $C_{16}H_{10}BF_6NO_7$ képlet alapján:
számított: C=42,42 %, H=2,22 %, N=3,09 %,
talált: C=42,33 %, H=2,12 %, N=3,05 %.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- Eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására – a képletben
R jelentése halogénatom, illetve 2–5 szénatom-számú alkanoil-oxi-csoport és R^1 , R^2 és R^3 jelentése azonos, vagy különböző, így hidrogénatom vagy halogénatom, *azzal jellemezve*, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet – ahol R^4 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomszámú alkil-csoport, és R^1 , R^2 és R^3 jelentése a tárgyi körben megadott – (III) képletű hidrogén-fluor-boráttal, vagy valamely (IV) képletű bór-trihalogeniddel – ahol X jelentése fluor-, klór- vagy brómatom – vagy éterekkel képzett komplexekkel, illetve valamely (V) általános képletű bórszármazékkal – mely képletben R^5 jelentése 1–4 szénatomszámú alkilcsoport – reagáltatunk.
- Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (II) általános képletű vegyület – ahol R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése az 1. igénypontban megadott – és a (III) képletű vegyület reakcióját vizes közegben hajtjuk végre.
- Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (II) általános képletű vegyületet – ahol R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése az 1. igénypontban megadott – és a (IV) általános képletű vegyületet – ahol X jelentése az 1. igénypontban megadott – oldószer jelenlétében reagáltatjuk.
- Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (II) általános képletű vegyületet – ahol R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése az 1. igénypontban megadott – és az (V) általános képletű vegyületet – ahol R^5 jelentése az 1. igénypontban megadott – oldószer jelenlétében reagáltatjuk.



HB F_4

III

BX $_3$

IV

B(OCOR 5) $_3$

V

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