

202443

申請日期	81年7月16日
案 號	81105637
類 別	cc7D ^{40/4} , 41D ⁴⁴ , 81 ⁴⁴ /60

(以上各欄由本局填註)

公 告 本

A4

C4

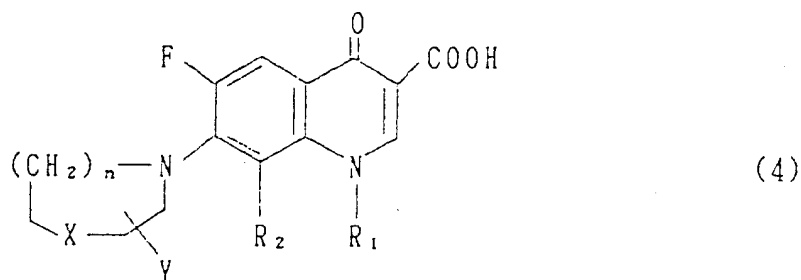
發明
新型 專利說明書

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

一、發明 名稱	中 文	喹啉酮羧酸衍生物之製造方法
	英 文	
二、發明 人	姓 名	1. 越智清成 2. 清水裕仁
	籍 貫 (國籍)	日本
	住 居 所	1. 日本國東京都北區浮間5丁目5番1號 中外製藥株式會社內 2. 日本國東京都北區浮間5丁目5番1號 中外製藥株式會社內
三、申請人	姓 名 (名稱)	中外製藥株式會社 (中外製藥股份有限公司)
	籍 貫 (國籍)	日本
	住 居 所 (事務所)	日本國東京都北區浮間5丁目5番1號
	代表人 姓 名	佐野肇

五、發明說明 (1)

本發明係有關以一般式 (4) 所示喹啉酮羧酸衍生物之新穎製造方法。



(式中 R_1 係表示低級烷基或環低級烷基， R_2 係表示氫原子、鹵素原子或低級烷氧基， X 係表示 $-CH_2-$ 、 $-NR_4-$ 、 $-O-$ 、 R_4 係表示氫原子或低級烷基， Y 係表示氫原子，結合於飽和雜環上任意碳原子之胺基或低級烷胺基，或可藉化學手段可極易變換為胺基或低級烷胺基之基， n 係表示 0 或 1)。

一般式 (4) 所示 6-氟基-7-取代喹啉酮羧酸衍生物係做為抗菌劑所使用之醫藥品原物及其合成中間體極為有用之化合物。

通常製造該化合物之方法有首先在苯環之所希望位置導入特定取代基後，予以形成喹啉酮環架構之方法，或首先導入可成為特定先質之取代基於所希望位置後形成喹啉環，繼而變換可成為先質之取代基為特定取代基之方法。

前者，導入特定取代基於所希望位置的方法其選擇性少，很難成為工業上之製造方法。後者則藉由閉環喹啉酮環而可增加位置選擇性及取代時之反應性，所以較容易導

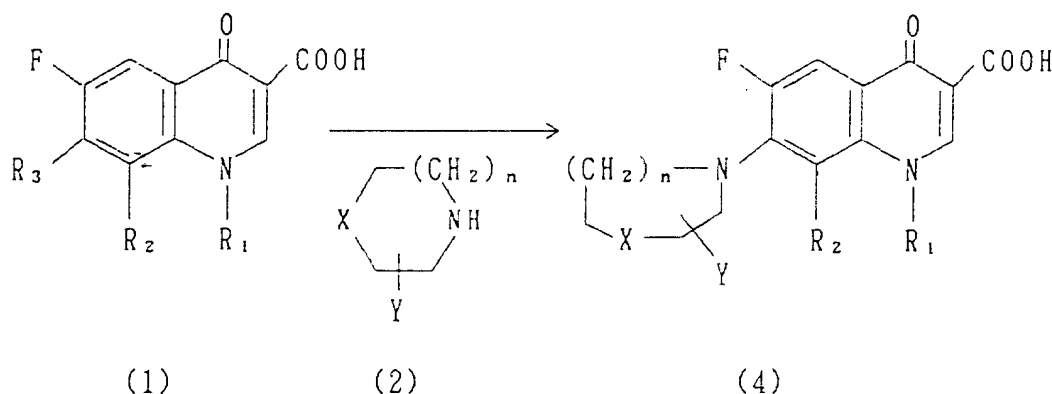
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

五、發明說明 (2)

入特定取代基至特定位置。

惟自以下所示一般式 (1) 至一般式 (4) 之縮合反應中，導入特定取代基予以 7-烷胺化時，其製造在工業上仍有以下所述之困難。



(式中 R₁ 係表示低級烷基或環低級烷基，R₂ 係表示氫原子、鹵素原子或低級烷氧基，R₃ 係表示可以干與親核反應 (nucleophilic reactivity) 之任意功能性殘基，X 係表示 -CH₂-、-NR₄-、-O-、R₄ 係表示氫原子或低級烷基，Y 係表示氫原子，結合於飽和雜環上任意碳原子之胺基或低級烷胺基，或可藉化學手段可極易變換為胺基或低級烷胺基之基，n 係表示 0 或 1)。

以往，此反應係在溶液中加熱一般式 (1) 所示化合物與一般式 (2) 所示化合物 (特開昭 62-252772 號公報，特開昭 64-16746 號公報) 或為更容易 7 位之親核取代反應，使一般式 (1) 中之 3 位羧基變換為氟硼酸酯後，加入一般式 (2) 所示化合物，在溶液中加熱 (特開昭 63-316757 號公報) 以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明 (4)

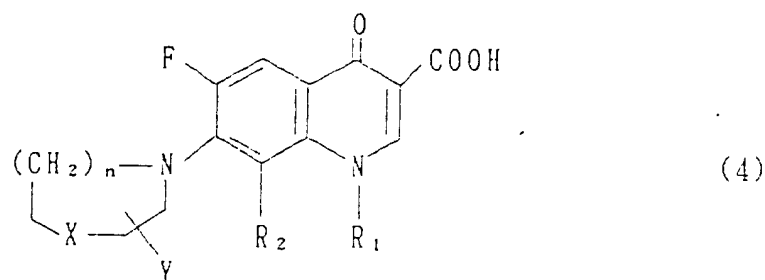
反應之任意功能性殘基) 所表示 6-氟化喹啉酮羧酸衍生物與一般式 (2)



(式中 X 係表示 $-CH_2-$ 、 $-NR_4-$ 、 $-O-$ 、 R_4 係表示氫原子或低級烷基，Y 係表示氫原子，結合於飽和雜環上任意碳原子之胺基或低級烷胺基，或可藉化學手段可極易變換為胺基或低級烷胺基之基，n 係表示 0 或 1) 所表示取代飽和雜環胺類中，加入一般式 (3)，



(式中 R_5 係表示低級烷基、芳基、取代芳基或取代芳烷基) 所表示烷基硼酸酯，在無溶劑或溶劑存在下加熱縮合，以製造一般式 (4)



(式中 R_1 、 R_2 係與一般式 (1) 所示 R_1 、 R_2 相同，X、Y、n 係與一般式 (2) 所示 X、Y、n 相同) 所

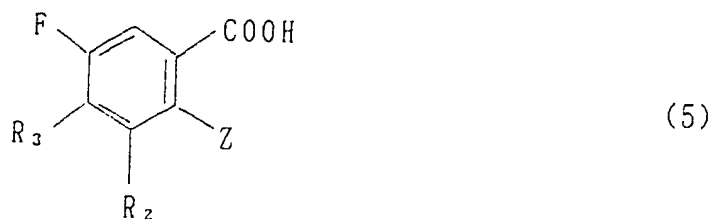
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

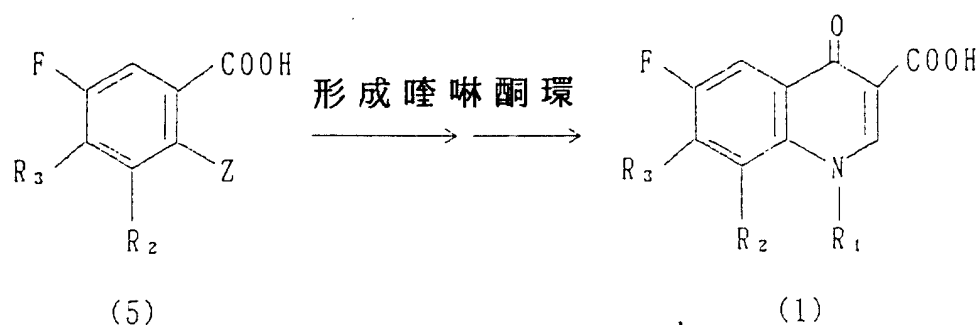
五、發明說明 (5)

表示 6 - 氟基 - 7 - 取代喹啉酮羧酸衍生物的方法。

原料物質之以一般式 (1) 所示化合物係可自一般式 (5) 所示間氟化苯甲酸類所衍生。



(式中, R_2 及 R_3 係與上述相同意義, Z 係表示鹵素原子, RSO_2 - 基 (R 係表示低級烷基, 芳基或取代芳基) 或羥基或其酯類), 即, Z 係在使用一般式 (5) 為原料予以縮合一般式 (1) 所示喹啉酮環之反應中, 表示可自羧酸與一般式 (5) 構造的取代基 Z 形成 $C-N$ 結合, 予以構築喹啉酮環之殘基, 具體言, 可表示氟、氯、溴、碘、甲磺醯基、苯磺醯基、對甲苯磺醯基、羥基或其甲酯、乙酯等。



(式中 R_1 、 R_2 、 R_3 及 Z 係與上述一樣)

實施一般式 (1) 之取代基 R_3 與一般式 (2) 所示脂肪族胺類之親核取代反應時, 一般式 (2) 所示胺類係表示飽和脂肪族雜環, 例如 $n = 1$, $X = CH_2$ 時表示取

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

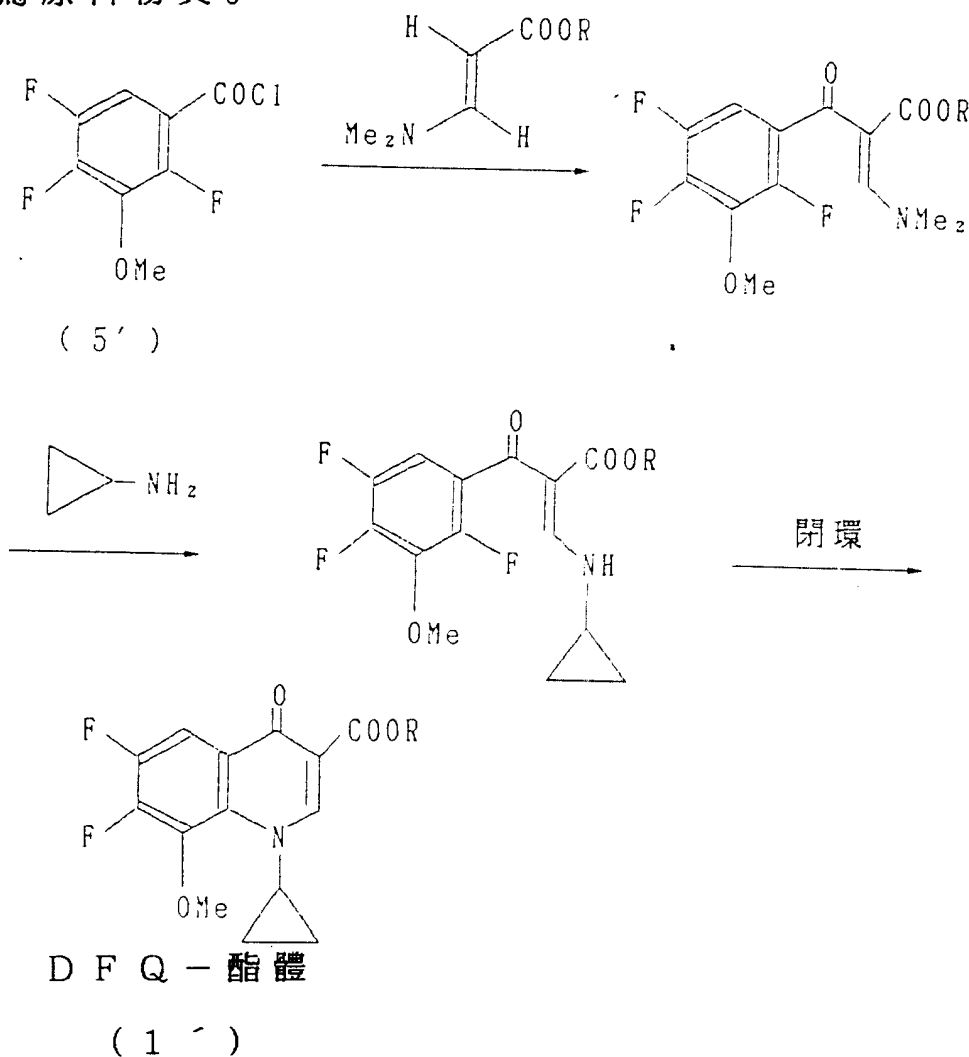
裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

五、發明說明 (6)

代或非取代六氫吡啶類， $X = O$ 時係表示取代及非取代嗎福啉類， $X = NR_4$ 時係表示取代及非取代六氫吡啶類。

這時 R_3 係表示可以干與親核取代反應之任意功能性殘基，此等功能性殘基之具體例有氟、氯、溴、碘、甲磺醯基、苯磺醯基、對甲苯磺醯基等。

另外，製造一般式 (4) 所示 6-氟基-7-取代喹啉酮羧酸之酯時，代替一般式 (5) 之化合物，可使用例如一般式 (5') 所示，自氯化三氟苯甲酸所衍生之一般式 (1') 所示二氟化喹啉酮羧酸酯體 (DFQ-酯體) 做為原料物質。



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (7)

(式中 R 係表示烷基、芳基、取代芳基、芳烷基或取代芳烷基)。

Y 結合於雜環之位置係 $X = CH_2$ 、O、 NR_4 時，均結合於 2 位或 3 位做為碳共有結合。這時 Y 係表示氫原子、胺基或低級烷胺基。

又，Y 係除氫原子、胺基及低級烷胺基以外，亦可以為藉由一般之化學手段變換為胺基或低級烷胺基之殘基，即可包含硝基、醯胺基、碳苯甲氧羰胺基等。硝基係可藉還原，醯胺基係可藉水解，碳苯甲氧羰胺基係可藉還原或水解，即可以極容易變換為胺基或低級烷胺基。Y 亦可以在藉由本發明實施 7 位親核取代反應時予以結合在先質體中，變換為一般式 (4) 後藉由還原或水解成為胺基或低級烷胺基。又，本發明中所謂之「低級烷基」係指直鏈或分支鏈之碳數 1 ~ 5 者，具體言，可表示甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基等。

本發明中使用之烷基硼酸酯係一般式 (3) 所示者。



式中， R_s 係表示低級烷基、芳基、取代芳基、芳烷基或取代芳烷基。具體言， R_s 可為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、苯基、對甲苯基、苯甲基、對甲基苯乙基等。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

本發明中使用之反應溶劑並不特別限制，除可以在無溶劑下實施以外，還可以熱溶解原料物質、胺類、烷基硼酸酯，提昇至最適宜之反應溫度，又，以不降低活性之路易斯酸觸媒為宜。較佳係使用乙腈、丙腈、丁腈、異丁腈等低級脂肪族腈類，順暢地進行反應。烷基硼酸酯之添加量係在一般式（1）所示化合物之0.5～2莫耳範圍使用，較佳係等莫耳之量使用。

反應溫度係視原料物質、胺類、烷基硼酸酯之種類，選擇分別對彼等最適宜之條件予以實施，惟最好係考慮添加之溶劑及烷基硼酸酯之沸點在加熱下予以實施。尤其最好在 100℃ 左右實施數小時。

反應混合物係經濃縮後添加水或有機溶劑後，藉由調整 pH 值，即可在高收率下獲得目的之一般式 (4) 所示 7-取代喹啉酮羧酸衍生物。

以往收率低，且在安全上有很多問題之該化合物，可以藉由本發明方法在工業上大規模且安全，並以高收率下實施。

以下舉本發明之實施例，惟本發明並不因此等實施例而受到任何限制。

實施例 1

五、發明說明 (9)

合成 1 - 環丙基 - 6 - 氟 - 1, 4 - 二氫基 - 8 - 甲
氧基 - 4 - 酮基 - 7 - (1 - 六氫吡啶基) - 3 - 喹
啉羧酸

加熱回流 1.48 g (5 毫莫耳) 1 - 環丙基 - 6,
7 - 二氟 - 1, 4 - 二氫基 - 8 - 甲氧基 - 4 - 酮基 - 3
- 喹啉羧酸, 0.86 g (10 毫莫耳) 無水六氫吡啶,
1.04 g (10 毫莫耳) 三甲氧基硼 7.5 ml 乙腈之
混合物 4 小時。冷卻反應液至室溫後, 加入 20 ml 水,
濾取析出之結晶, 乾燥後得 1.46 g 目的物。

熔點 174.0 ~ 177.0 °C

NMR 光譜 (DMSO) :

8.795 (s, 1H),

7.731 (d, J = 12.5 Hz, 1H),

4.05 - 4.15 (m, 1H),

3.771 (s, 3H),

2.8 - 3.0 (m, 4H),

1.0 - 1.2 (m, 4H)。

實施例 2

合成 1 - 環丙基 - 6 - 氟 - 1, 4 - 二氫基 - 8 - 甲
氧基 - 4 - 酮基 - 7 - (1 - 六氫吡啶基) - 3 - 喹
啉羧酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (10)

加熱回流 1.48 g (5 毫莫耳) 1-環丙基-6, 7-二氟-1, 4-二氫基-8-甲氧基-4-酮基-3-喹啉羧酸, 0.85 g (10 毫莫耳) 六氫吡啶, 1.04 g (10 毫莫耳) 三甲氧基硼 7.5 ml 乙腈之混合物 4 小時。冷卻反應液至室溫後, 加入 20 ml 水, 濾取析出之結晶, 乾燥後得 1.44 g 目的物。

熔點 219.5 ~ 220.5 °C

NMR 光譜 (CDCl₃) :

14.961 (s, 1 H),
8.690 (s, 1 H),
7.772 (d, J = 10.89 Hz, 1 H),
4.0 - 4.2 (m, 1 H),
3.760 (s, 3 H),
2.5 - 2.7 (m, 4 H),
1.6 - 1.8 (m, 6 H),
1.0 - 1.2 (m, 4 H)。

實施例 3

合成 1-環丙基-6-氟-1, 4-二氫基-8-甲氧基-4-酮基-7-嗎福啉基-3-喹啉羧酸

加熱回流 1.48 g (5 毫莫耳) 1-環丙基-6, 7-二氟-1, 4-二氫基-8-甲氧基-4-酮基-3-喹啉羧酸, 0.85 g (10 毫莫耳) 嗎福啉,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (11)

1. 04 g (10 毫莫耳) 三甲氧基硼 7. 5 m l 乙腈之混合物 4 小時。冷卻反應液至室溫後，加入 20 m l 水，以 6 N - 鹽酸調整為 p H 8 濾取析出之結晶，乾燥後得 1. 30 g 目的物。

熔點 210. 0 °C (分解)

N M R 光譜 (C D C l ₃) :

14. 885 (s, 1 H),
8. 706 (s, 1 H),
7. 753 (d, J = 12. 54 H z, 1 H),
4. 0 - 4. 2 (m, 1 H),
3. 806 (s, 3 H),
3. 3 - 3. 4 (m, 4 H),
2. 5 - 2. 6 (m, 4 H),
1. 0 - 1. 2 (m, 4 H)。

實施例 4

合成 1 - 乙基 - 6 - 氟 - 1, 4 - 二氫基 - 8 - 甲
氧基 - 4 - 酮基 - 7 - (1 - 六氫吡咩基) - 3 - 喹
啉羧酸

加熱回流 2. 83 g (10 毫莫耳) 1 - 乙基 - 6,
7 - 二氟 - 1, 4 - 二氫基 - 8 - 甲氧基 - 4 - 酮基 - 3
- 喹啉羧酸, 1. 72 g (20 毫莫耳) 無水六氫吡咩,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (12)

1. 04 g (10 毫莫耳) 三甲氧基硼 15 ml 乙腈之混合物 4.5 小時。冷卻反應液至室溫後，加入 30 ml 水，濾取析出之結晶，乾燥後得 2.00 g 目的物。

熔點 169.0 °C

NMR 光譜 (DMSO) :

8.885 (s, 1H),

7.818 (d, J = 11.54 Hz, 1H),

4.686 (q, J = 6.6 Hz, 2H),

3.2 - 3.4 (m, 4H),

2.8 - 3.0 (m, 4H),

1.315 (t, J = 6.52 Hz, 3H)。

實施例 5

合成 1-乙基-6-氟-1,4-二氫基-8-甲
氧基-4-酮基-7-(1-六氫吡啶基)-3-喹
啉羧酸

加熱回流 2.83 g (10 毫莫耳) 1-乙基-6,7-二氟-1,4-二氫基-8-甲氧基-4-酮基-3-喹啉羧酸，1.70 g (20 毫莫耳) 六氫吡啶，1.04 g (10 毫莫耳) 三甲氧基硼 15 ml 乙腈之混合物 4.5 小時。冷卻反應液至室溫後，加入 30 ml 水，以 6N-鹽酸調整為 pH 8 濾取析出之結晶，乾燥後得

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (13)

2. 20 g 目的物。

熔點 177.0 ~ 179.0 °C

NMR 光譜 (CDCl₃) :

14.963 (s, 1H),

8.548 (s, 1H),

7.834 (d, J = 12.2 Hz, 1H),

4.531 (q, J = 7.26 Hz, 2H),

3.2 - 3.4 (m, 4H),

1.6 - 1.8 (m, 6H),

1.371 (t, J = 6.93 Hz, 3H)。

實施例 6

使用異丙氧基硼合成 1-環丙基-6-氟-1,4-二氫-8-甲氧基-4-酮基-7-(3-甲胺基-六氫吡啶-1-基)-3-喹啉羧酸

加熱回流 2.95 g (10 毫莫耳) 1-環丙基-6,7-二氟-1,4-二氫基-8-甲氧基-4-酮基-3-喹啉羧酸, 3.75 g (20 毫莫耳) 3-甲胺基六氫吡啶·2 鹽酸, 3.75 g (20 毫莫耳) 異丙氧基硼, 4.4 g (43 毫莫耳) 三乙胺與 20 ml 乙腈之混合物 6 小時。冷卻反應液至室溫後, 加入 20 ml 水, 濾取析出之結晶, 乾燥後得 1.80 g (46.3%) 目的物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(14)

。

^1H -NMR光譜(CDC1₃):

8.817(s, 1H),

7.875(d, J = 11.08 Hz, 1H),

4.00~4.10(m, 1H),

3.750(s, 3H),

2.70~3.70(m, 5H),

2.491(s, 3H),

1.30~2.10(m, 4H),

0.90~1.30(m, 4H)。

實施例7

使用苯氧基硼合成1-環丙基-6-氟-1,4-二
氫-8-甲氧基-4-酮基-7-(3-甲胺基-六
氫吡啶-1-基)-3-喹啉羧酸

加熱回流2.95g(10毫莫耳)1-環丙基-6
, 7-二氟-1,4-二氫基-8-甲氧基-4-酮基-
3-喹啉羧酸, 5.80g(20毫莫耳)苯甲基硼
4.4g(43毫莫耳)三乙胺, 20ml乙腈之混合物
6小時, 冷卻反應液至室溫後, 以6N-鹽酸使其為酸性
, 以10ml醋酸乙酯萃取2次。以25%氫氧化鈉調整
水層為pH8~9, 濾取析出之結晶, 經乾燥得1.90
g(48.8%)目的物。

^1H -NMR光譜(CDC1₃):

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(15)

8.817 (s, 1H),

7.875 (d, J = 11.08 Hz, 1H),

4.00 ~ 4.10 (m, 1H),

3.750 (s, 3H),

2.70 ~ 3.70 (m, 5H),

2.491 (s, 3H),

1.30 ~ 2.10 (m, 4H),

0.90 ~ 1.30 (m, 4H)。

實施例 8

合成 1-環丙基-6-氟-1,4-二氫-8-甲氧基-4-酮基-7-吡咯啉基-3-喹啉羧酸

加熱回流 2.95 g (10 毫莫耳) 1-環丙基-6,7-二氟-1,4-二氫基-8-甲氧基-4-酮基-3-喹啉羧酸, 1.42 g (20 毫莫耳) 吡咯啉, 1.04 g (10 毫莫耳) 三甲氧基硼, 20 ml 乙腈之混合物 3.5 小時。冷卻反應液至室溫後, 減壓餾去乙腈, 加入 15 ml 乙醇, 濾取析出之結晶, 經乾燥得 3.05 g (88.2%) 目的物。

熔點 257.0 ~ 258.0 °C

NMR 光譜 (CDCl₃) :

15.095 (s, 1H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(16)

8 . 7 6 8 (s , 1 H) ,
 7 . 7 9 0 (d , J = 1 3 . 8 6 H z , 1 H) ,
 4 . 0 - 4 . 1 (m , 1 H) ,
 3 . 5 3 8 (s , 3 H) ,
 3 . 5 - 3 . 7 (m , 4 H) ,
 1 . 8 - 2 . 0 (m , 4 H) ,
 1 . 0 - 1 . 2 (m , 4 H) 。

實施例 9

合成 1 - 環丙基 - 6 - 氟 - 1 , 4 - 二氫 - 8 - 甲氧基 - 4 - 酮基 - 7 - [3 - (N - 醯基 - N - 甲胺基) 吡咯啉基 - 3 - 喹啉羧酸

加熱回流 2 . 9 5 g (1 0 毫莫耳) 1 - 環丙基 - 6 , 7 - 二氟 - 1 , 4 - 二氫基 - 8 - 甲氧基 - 4 - 酮基 - 3 - 喹啉羧酸 , 2 . 8 4 g (2 0 毫莫耳) 3 - [N - 醯基 - N - 甲胺基) 吡咯啉 , 1 . 0 4 g (1 0 毫莫耳) 三甲氧基硼 , 2 0 m l 乙腈之混合物 3 . 5 小時。冷卻反應液至室溫後 , 減壓餾去乙腈 , 加入 1 5 m l 乙醇 , 濾取析出之結晶 , 經乾燥得 3 . 5 0 g (8 3 . 9 %) 目的物。

熔點 2 0 6 . 0 - 2 0 7 . 0 ° C

N M R 光譜 (C D C l ₃) :

1 4 . 3 9 4 (s , 1 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

8 . 7 8 6 (s , 1 H) ,

7 . 8 0 1 (d , J = 1 3 . 5 3 H z , 1 H) ,

5 . 3 - 5 . 4 (m , 1 H) ,

3 . 5 - 4 . 0 (m , 5 H) ,

3 . 0 3 2 (s , 1 H) ,

2 . 1 6 0 (s , 3 H) ,

2 . 0 - 2 . 3 (m , 3 H) ,

0 . 9 - 1 . 3 (m , 4 H) 。

參考例 1

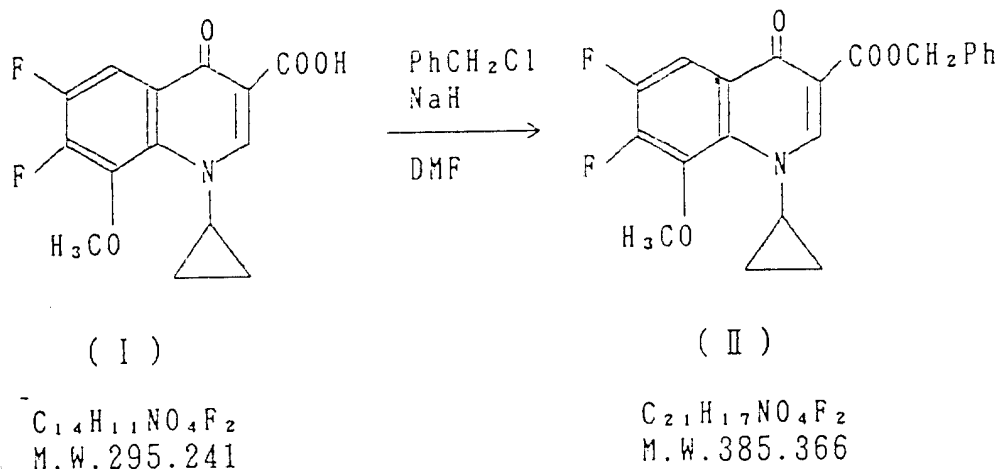
合成 D F Q - 苯甲酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

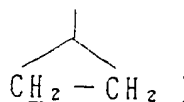
五、發明說明 (17)



在 25 mℓ DMF (二甲基甲醯胺) 中懸濁溶解 2.6 g (0.065 莫耳) 氫化鈉，攪拌 10 分鐘左右。徐徐滴下 100 mℓ DMF 中溶解有 14 g (0.047 莫耳) 1-環丙基-6,7-二氟-1,4-二氫-8-甲氧基-4-酮基-3-喹啉羧酸 (I) 之溶液於其中。添加完畢後於室溫攪拌 10 分鐘，再滴入 6.0 mℓ (0.052 莫耳) 苯甲基氯。在油浴上於 100℃ 加熱反應混合物 6 小時。加熱完後徐徐倒入 500 mℓ 水中即析出結晶。水洗 3 次析出之結晶後，以氫氧化鈉沖洗，得 13.6 g (收率 74%) 1-環丙基-6,7-二氟-1,4-二氫-8-甲氧基-4-酮基-3-喹啉羧酸苯甲酯 (II)。

NMR 光譜 (δ) :

1.02 - 1.26 (4 H, m,)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明 (18)

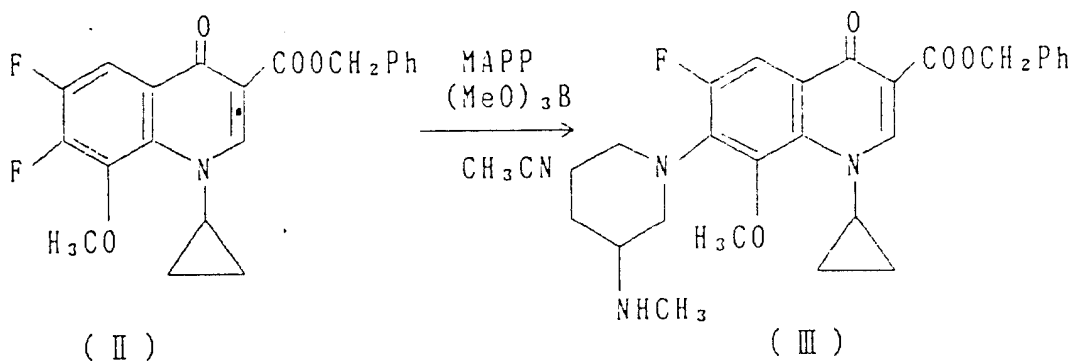
3.92 - 3.99 (1 H, m, CH-)4.08 (3 H, s, -OCH₃)5.39 (2 H, s, -CH₂Ph)

7.31 - 7.52 (5 H, m, -Ph)

8.02 - 8.08 (1 H, dd, C₅-H)8.61 (1 H, s, C₂-H)

參考例 2

合成 1 - 環丙基 - 6 - 氟 - 1, 4 - 二氫 - 8 - 甲氧基 - 4 - 酮基 - 7 - (3 - 甲胺基六氫吡啶 - 1 - 基) - 3 - 喹啉羧酸苯甲酯



C₂₁H₁₇NO₄F₂
M.W. 385.366

C₂₇H₃₀N₃O₄F₂
M.W. 479.552

將 1.0 g (0.026 莫耳) 參考例 1 所得 D F Q 苯甲酯 (II) 懸濁於 5 m l 乙腈，在油浴上加熱為 40 ~ 50 °C，使其均勻地溶解。在其中滴入 0.54 g (0.052 莫耳) 三甲氧基硼，攪拌 10 分鐘左右後，添

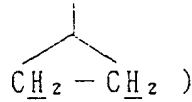
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

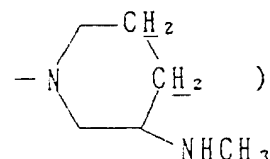
裝：：：：：訂：：：：：線

五、發明說明 (19)

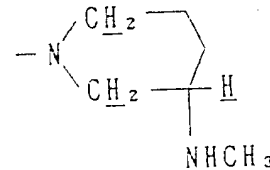
加懸濁 1.19 g (0.010 莫耳) 3-甲胺基六氫吡啶於 5 ml 乙腈之溶液，在油浴上加熱回流 5 小時。全部倒入水中，以醋酸乙酯萃取，以飽和食鹽水沖洗醋酸乙酯層，於無水硫酸鎂中乾燥後，以矽膠柱層析術 (5% 甲醇-氯仿) 分離精製，得 0.10 g (收率 8%) 目的物 (III)。

NMR 光譜 (δ) :

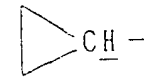
0.86 - 1.26 (4 H, m, )

1.78 - 2.27 (4 H, m, )

2.78 (3 H, s, NHCH₃)

3.12 - 3.44 (6 H, s, )

3.69 (3 H, s, -OCH₃)

3.85 - 3.90 (1 H, m, )

5.32 (2 H, s, -CH₂-Ph)

7.31 - 7.47 (5 H, m, -Ph)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝·訂·線

五、發明說明 (20)

7. 78 - 7. 83 (1 H, d, C₅-H)8. 59 (1 H, s, C₂-H)

(產業上可利用性)

依以往方法製造 6 - 氟 - 7 - 取代 - 3 - 喹啉酮羧酸時有時會因低收率而提高成本，欲以高收率方法製造時則有時會產生對人體或機器設備有害、污染環境之氫氟酸、三氟化硼，不適於做為工業上之製造方法。

依本發明使用烷基硼酸酯為觸媒，予以製造 6 - 氟 - 7 - 取代 - 3 - 喹啉羧酸時可以解決以往方法之缺點，可以在較高收率下，不致於生成有害物質，在成本上亦可得有利之 6 - 氟 - 7 - 取代 - 3 - 喹啉酮羧酸之製造方法。本發明方法係可做為工業上之製造方法極為有用者。

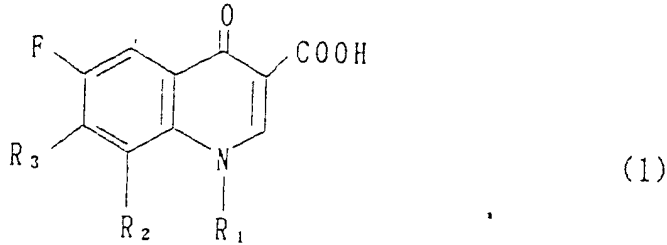
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

四、中文發明摘要(發明之名稱：

喹啉酮羧酸衍生物之製造方法

本發明係有關一種在一般式(1)



(式中 R_1 係表示低級烷基或環低級烷基, R_2 係表示氫原子、鹵素原子或低級烷氧基, R_3 係表示可以干與親核取代反應之任意功能性殘基) 所表示 6-氟化喹啉酮羧酸衍生物與一般式(2)



英文發明摘要(發明之名稱：

附註：本案已向

國(地區) 申請專利, 申請日期:

案號:

日本

1991.7.16

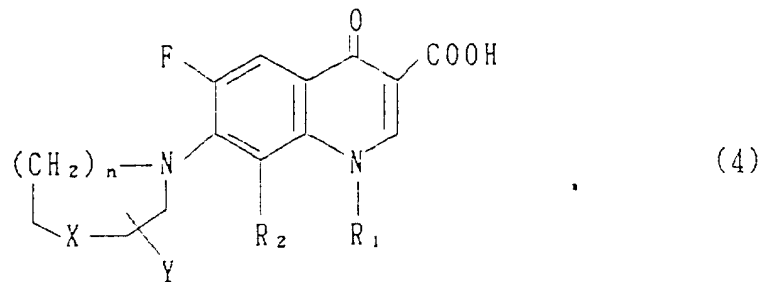
175547/1991

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

(式中 X 係表示 $-CH_2-$ 、 $-NR_4-$ 、 $-O-$ 、 R_4 係表示氫原子或低級烷基，Y 係表示氫原子，結合於飽和雜環上任意碳原子之胺基或低級烷胺基，或可藉化學手段可極易變換為胺基或低級烷胺基之基，n 係表示 0 或 1) 所表示取代飽和雜環胺類中，加入一般式 (3)，



(式中 R_5 係表示低級烷基、芳基、取代芳基或取代芳烷基) 所表示烷基硼酸酯，在無溶劑或溶劑存在下加熱縮合，以製造一般式 (4)



英文發明摘要(發明之名稱：)

附註：本案已向

國(地區) 申請專利，申請日期：

案號：

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

(式中 R_1 、 R_2 係與一般式(1)所示 R_1 、 R_2 相同， X 、 Y 、 n 係與一般式(2)所示 X 、 Y 、 n 相同) 所表示 6-氟基-7-取代喹啉酮羧酸衍生物的方法。

英文發明摘要(發明之名稱：)

附註：本案已向

國(地區) 申請專利，申請日期：

案號：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

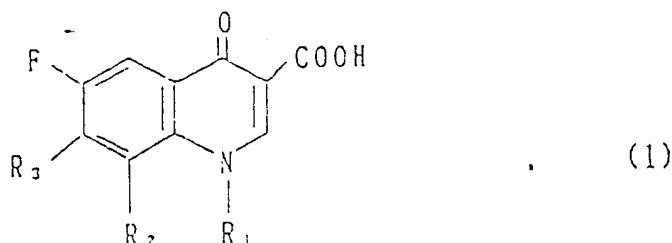
第 81105637 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 82 年 1 月修正

1. 一種喹啉酮羧酸衍生物之製造方法，其特徵為在無溶劑或溶劑存在下加熱回流

一般式 (1)



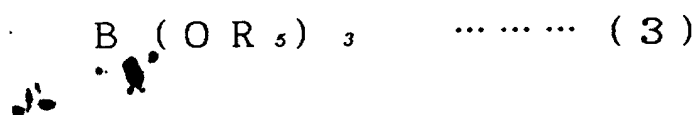
(式中， R_1 係表示直鏈或支鏈之 $C_1 \sim C_5$ 低級烷基或 $C_3 \sim C_6$ 環低級烷基， R_2 係表示氫原子、鹵素原子或直鏈或支鏈之 $C_1 \sim C_5$ 低級烷氧基， R_3 係表示可以干與親核取代反應之任意功能性殘基) 所表示 6-氟化喹啉酮羧酸衍生物，與一般式 (2)



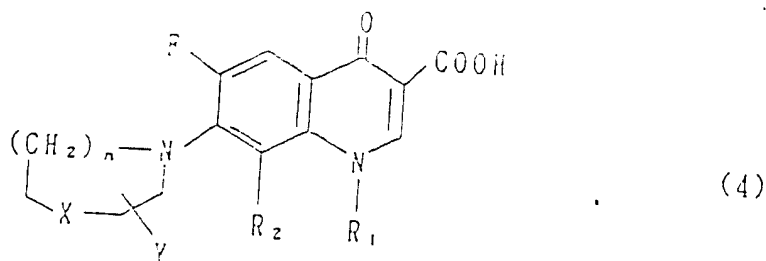
(式中， X 係表示 $-CH_2-$ 、 $-NR_4-$ 、 $-O-$ 、 R_4 係表示氫原子或直鏈或支鏈之 $C_1 \sim C_5$ 低級烷基， Y 係表示氫原子，結合於飽和雜環上之任意碳原子的胺基或直鏈或支鏈 $C_1 \sim C_5$ 低級烷胺基，或可藉化學方法極

六、申請專利範圍

易變換為胺基或直鏈或支鏈之 $C_1 \sim C_5$ 低級烷基之基， n 係表示 0 或 1) 所表示取代飽和雜環胺類，以及一般式 (3)，



(式中， R_5 係表示直鏈或支鏈之 $C_1 \sim C_5$ 低級烷基或 $C_6 \sim C_{10}$ 芳基) 所表示烷基硼酸酯的混合物，冷卻反應液後，藉由結晶化等精製，得一般式 (4)



(式中， R_1 、 R_2 係與一般式 (1) 所示 R_1 、 R_2 相同， X 、 Y 、 n 係與一般式 (2) 所示 X 、 Y 、 n 相同) 所表示 6-氟基-7-取代喹啉酮羧酸衍生物者。