



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) DD (11) 250 929 A5

 4(51) C 07 D 401/02
 C 07 D 215/56
 C 07 D 295/02

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

 (21) AP C 07 D / 297 303 4
 (31) 4694/85
 4695/85

 (22) 09.12.86
 (32) 09.12.85
 09.12.85

 (44) 28.10.87
 (33) HU

(71) siehe (73)

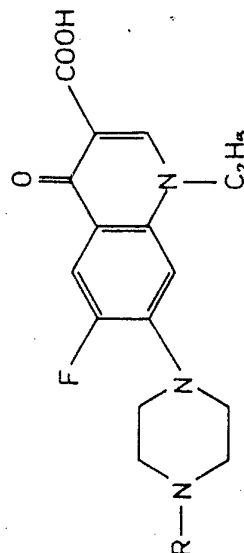
(72) Hermecz, István, Dr. Dipl.-Ing.; Kereszturi, Géza; Vasvári, Lelle; Horváth, Ágnes, Dr. Dipl.-Ing.; Balogh, Mária, Dr. Dipl.-Ing.; Kovács, Gábor, Dr. Dipl.-Ing.; Szűts, Tamás, Dr. Dipl.-Ing.; Ritli, Péter; Sipos, Judit; Pajor, Anikó, HU

(73) CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt. Budapest IV, Tó u. 1–5, HU

(54) Verfahren zur Herstellung von Chinolincarbonsäuren

(55) Verfahren; Herstellung; 1-Äthyl-6-fluor-7-(4-gegebenenfalls substituiertes Piperazin)-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonsäuren; antibakterielle Wirkungen

(57) Verfahren zur Herstellung von 1-Äthyl-6-fluor-7-(4-gegebenenfalls substituierten Piperazin)-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonsäuren. Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1-Äthyl-6-fluor-7-(4-gegebenenfalls substituierten Piperazin)-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonsäuren der allgemeinen Formel I, worin R Wasserstoff oder Methyl bedeutet. Die obigen Verbindungen sind bekannt. Sie zeichnen sich durch ihre ausgezeichneten antibakteriellen Wirkungen aus. Mit der Erfindung wird ein kostengünstiges Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen bereitgestellt. Beispielsweise wird ein Gemisch aus Borsäure und Propionsäureanhydrid mit Äthyl-(1-äthyl-6-fluor-7-chlor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxylat) umgesetzt, um 1-Äthyl-6-fluor-7-chlor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonsäure-bor-di(propionyloxy)-anhydrid zu erhalten. Formel I



Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von 1-Alkyl-6-fluor-7-(4-gegebenenfalls substituierten Piperazin)-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonsäuren der allgemeinen Formel I, worin R für Wasserstoff oder Methyl steht, und von deren pharmakologisch anwendbaren Salzen, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel V, worin R¹ und R² für eine gegebenenfalls durch Halogen substituierte aliphatische Acyloxygruppe mit 2–6 Kohlenstoffatomen oder für eine aromatische Acyloxygruppe mit 7–11 Kohlenstoffatomen steht, mit einem Amin der allgemeinen Formel VI, worin R wie oben definiert ist, oder mit einem Salz davon umsetzt und die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel VII, worin R, R¹ und R² wie oben definiert sind, ohne Isolierung oder nach Isolierung hydrolysiert und die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I gewünschtenfalls in ein Salz überführt oder aus deren Salz freisetzt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Verbindung der allgemeinen Formel V mit dem Amin der allgemeinen Formel VI, worin R, R¹ und R² wie oben definiert sind, in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels, insbesondere eines Säureamides, eines Sulfoxids, eines Ketons, eines Alkohols, eines Äthers oder eines Esters umsetzt.
3. Verfahren nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als organisches Lösungsmittel Dimethylsulfoxid verwendet.
4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Verbindung der allgemeinen Formel V mit der Verbindung der allgemeinen Formel VI, worin R, R¹ und R² wie oben definiert sind, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels umsetzt.
5. Verfahren nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als säurebindendes Mittel ein Amin oder einen Überschuß der Verbindung der allgemeinen Formel V verwendet.
6. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Hydrolyse in einem sauren Medium durchführt.
7. Verfahren nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Säure des sauren Mediums eine organische oder eine anorganische Säure, insbesondere Salzsäure, Schwefelsäure oder Essigsäure, einsetzt.
8. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Hydrolyse in einem alkalischen Medium durchgeführt wird.
9. Verfahren nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Lauge für das alkalische Medium Alkalihydroxid, Erdalkalimetallhydroxid oder eine organische Base, vorzugsweise eine wäßrige Lösung von Triäthylamin verwendet.

Hierzu 2 Seiten Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 1-Äthyl-6-fluor-7-(4-gegebenenfalls substituierten Piperazin)-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonsäuren der allgemeinen Formel I, worin

R Wasserstoff oder Methyl bedeutet

sowie deren pharmakologisch anwendbaren Salzen. Hierbei bilden sich Zwischenprodukte der allgemeinen Formel VII. In Formel VII stehen

R¹ und R² für eine gegebenenfalls durch Halogen substituierte aliphatische Acyloxygruppe mit 2–6 Kohlenstoffatomen oder für eine aromatische Acyloxygruppe mit 7–11 Kohlenstoffatomen, während R wiederum Wasserstoff oder Methyl bedeutet. Die Zwischenprodukte der Formel VII sind neu.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Es ist bekannt, daß die Chinolincarbonsäuren der allgemeinen Formel I wegen ihrer ausgezeichneten antibakteriellen Wirkung zur Heilung von Erkrankungen des Harnweges, sowie systematischen bakteriellen Erkrankungen in großem Umfang verwendet werden (J. Pharm. Sci. 1984, **73**, 1379; Eur. J. Chemother. Antitiot. 1983, **3**, 9 und 47; J. Antimicrob. Chemother. 1984, **13**, Suppl., 99, 107 und 113).

Die als R Wasserstoff enthaltende Chinolincarbonsäure wird durch Umsetzung von 1-Äthyl-6-fluor-7-chlor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonsäure der Formel II mit Piperazin hergestellt (BE-PS 863429 und 870576; JP-OS 8033453 und J. Med. Chem. 1980, 23, 1358). Bei einem anderen Herstellungsverfahren erfolgt eine Hydrolyse des Äthyl-1-äthyl-6-fluor-7-piperazin-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxylats (BE-PS 879106 und 890223).

Ein gemeinsamer Nachteil der obigen Verfahren besteht darin, daß der Austausch des Chloratoms in der 7-Stellung mit Piperazin unter schwierigen Reaktionsbedingungen 5–19 Stunden lang bei 115–175°C, gegebenenfalls unter Druck durchgeführt werden muß. Außerdem ist die Reaktion nicht selektiv, denn unter den obigen Umständen reagiert teilweise auch das Fluoratom in der 6-Stellung mit dem Piperazin (J. Med. Chem. 1980, 23, 1358).

Die Chinolincarbonsäure der Formel I, die als R eine Methylgruppe enthält, wird durch Umsetzung von 1-Äthyl-6-fluor-7-chlor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonsäure der Formel II mit 1-Methyl-piperazin durchgeführt (BE-PS 870576) und 870917; JP-OS 8033453 und J. Med. Chem. 1980, 23, 1358). Eine andere Herstellungsmethode besteht in der Methylierung von 1-Äthyl-6-fluor-7-piperazin-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonsäure der Formel IV (BE-PS 870917 und FR-PA 2424919). Ein gemeinsamer Nachteil dieser Verfahren liegt darin, daß die Reaktion ebenfalls unter schwierigen Reaktionsumständen bei 110–150°C in einer Reaktionszeit von 7–16 Stunden durchgeführt wird. Die Ausbeute der Verfahren beträgt nur 55–66%. Außerdem ist die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches kompliziert.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, die Nachteile der bekannten Verfahren zu vermeiden.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von Chinolincarbonsäuren der allgemeinen Formel I, worin R für Wasserstoff oder Methyl steht, bereitzustellen, das sich durch kürzere Reaktionszeiten und bessere Ausbeuten auszeichnet.

Gemäß der Erfindung können die Carbonsäuren der allgemeinen Formel I, worin R für Wasserstoff oder Methyl steht, in einfacher Weise und in guter Ausbeute bei einer kurzen Reaktionszeit hergestellt werden, indem man ein Borat-Derivat der allgemeinen Formel V, worin R¹ und R² gleich oder verschieden sein können und für eine gegebenenfalls halogenierte aliphatische Acyloxygruppe mit 2–6 Kohlenstoffatomen oder für eine aromatische Acyloxygruppe mit 7–11 Kohlenstoffatomen stehen, mit einem Amin der allgemeinen Formel VI, worin R für Wasserstoff oder Methyl steht, umsetzt, und das so erhaltene Borat-Derivate der allgemeinen Formel VII, worin R¹ und R² wie oben definiert sind, hydrolysiert.

Die Borat-Derivate der allgemeinen Formel V und VII sind neue Verbindungen. Gemäß einer vorteilhaften Ausführungsform des Verfahrens werden die Borat-Derivate der allgemeinen Formel VI, worin R¹ und R² wie oben definiert sind, ohne Isolierung in die Chinolin-3-carbonsäure der allgemeinen Formel I übergeführt.

Die Borat-Derivate der allgemeinen Formel V werden gegebenenfalls in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels und eines säurebindenden Mittels mit dem Amin der allgemeinen Formel VI umgesetzt.

Als inertes, organisches Lösungsmittel können bevorzugt Säureamide, z. B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid; Ketone, wie Aceton oder Methyl-äthyl-keton; Äther, wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder Diäthyläther; Ester, wie Äthylacetat, Methylacetat oder Äthylpropionat; Sulfoxide, wie Dimethyl-sulfoxid oder auch Alkohole, wie Methanol, Äthanol, 1-Decanol oder Butanol verwendet werden.

Als säurebindende Mittel können organische oder anorganische Basen eingesetzt werden. Als organische Basen werden Triäthylamin, Tributylamin, cyclische Amine, wie Pyridin, 1,5-Diazabicyclo(5.4.0)undec-5-en, 1,5-Diazabicyclo(4.3.0)non-5-en, 1,4-Diazabicyclo(2.2.2)octan und als anorganische Basen die Hydroxide und Carbonate von Alkalimetallen und Erdalkalimetallen verwendet werden. So können z. B. als säurebindende Mittel Kaliumcarbonat, Kaliumbicarbonat, Natriumhydroxid, Calciumhydroxid eingesetzt werden. Gewünschtenfalls kann als säurebindendes Mittel ein Überschuß desamins der allgemeinen Formel VI dienen.

Die Bor-Derivate der allgemeinen Formel V und die Amine der allgemeinen Formel VI können je nach dem verwendeten Lösungsmittel bei 0–200°C innerhalb von 0,5–10 Stunden umgesetzt werden. Die gewählte Reaktionszeit hängt auch von der gewählten Reaktionstemperatur ab. Wenn man die Reaktionstemperatur erhöht, kann eine kürzere Reaktionszeit gewählt werden. Gewünschtenfalls können auch andere Bedingungen gewählt werden.

Die Borate der allgemeinen Formel VII, worin R¹ und R² wie oben definiert sind, können gewünschtenfalls nach Isolierung unter sauren oder basischen Bedingungen in die Chinolin-3-carbonsäure-Derivate der allgemeinen Formel I durch Hydrolyse übergeführt werden.

Die Verbindung der allgemeinen Formel VII scheidet sich nach Abkühlen aus dem Reaktionsgemisch ab, und das Produkt kann gegebenenfalls durch Filtrieren oder Zentrifugieren isoliert werden.

Bei der unter basischen Bedingungen durchgeführten Hydrolyse können bevorzugt Hydroxide der Alkalimetalle oder Carbonatsalze der Alkalimetalle, sowie Hydroxide der Erdalkalimetalle in wäßriger Lösung eingesetzt werden. Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsvariante des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die Hydrolyse der Verbindung der allgemeinen Formel VII durch Erhitzen mit einer wäßrigen Lösung von Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumbicarbonat, Kaliumcarbonat oder Calciumhydroxid durchgeführt. Gewünschtenfalls kann man die Hydrolyse unter Verwendung von organischen Basen, z. B. von Triäthylamin, durchführen.

Bei der unter sauren Bedingungen durchgeführten Hydrolyse kann bevorzugt eine wäßrige Lösung von Mineralsäuren verwendet werden. Gemäß einer besonders zweckmäßigen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die Hydrolyse der Borate der allgemeinen Formel VII z. B. durch Erhitzen mit einer wäßrigen Lösung von Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Schwefelsäure und Phosphorsäure durchgeführt. Gewünschtenfalls kann man bei der Hydrolyse organische Säuren, z. B. Essigsäure oder Propionsäure verwenden.

Gewünschtenfalls kann die Hydrolyse der Verbindungen der allgemeinen Formel VII in einem wäßrigen Medium in Gegenwart eines mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels durchgeführt werden. Als organische Lösungsmittel werden Alkohole, z. B. Methanol, Äthanol; Ketone, z. B. Aceton; Äther, z. B. Dioxan; Säureamide, z. B. Formamid, Dimethylformamid oder Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid oder Piridin verwendet.

Die Isolierung der Chinolin-3-carbonsäure der allgemeinen Formel I erfolgt z. B. durch Einstellung des pH-Wertes der wäßrigen Lösung auf einen entsprechenden Wert und durch Zentrifugieren oder Filtrieren der ausgeschiedenen Kristalle oder durch Lyophilisierung des wäßrigen Reaktionsgemisches.

Gewünschtenfalls kann die Chinolin-3-carbonsäure der allgemeinen Formel I durch an sich bekannte Methoden in pharmakologisch anwendbare Salze übergeführt werden. Bevorzugt werden Säureadditionssalze hergestellt, sowie Chloride, Bromide, Arylsulfonate, Methansulfonate, Maleate, Fumarate, oder Benzoate. Hierzu verwendet man Wasserstoffhalogenide, Sulfonsäuren, Schwefelsäure oder organische Säuren.

Gewünschtenfalls können auch Salze mit Alkali- und Erdalkalimetallen oder anderen Metallionen gebildet werden. So können z. B. Salze von Natrium, Kalium, Magnesium, Silber oder Kupferionen hergestellt werden.

Gewünschtenfalls werden in an sich bekannter Weise die Hydrate, wie Hemihydrate oder Trihydrate der Verbindung der allgemeinen Formel I oder deren pharmakologisch anwendbaren Salze hergestellt.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Chinolin-Derivate der allgemeinen Formel V, worin R^1 und R^2 wie oben definiert sind, werden z. B. durch Umsetzung von 1-Äthyl-6-fluor-7-chlor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonsäure (BE-PS 863429) und von verschiedenen Bor-Derivaten, wie z. B. von Bor-Derivaten der allgemeinen Formel VIII, worin R^3 , R^4 und R^5 für eine gegebenenfalls durch Halogen substituierte Alkylgruppe mit 1–5 Kohlenstoffatomen oder eine Arylgruppe mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder eine Arylgruppe mit 6–10 Kohlenstoffatomen stehen, gegebenenfalls in einem organischen Lösungsmittel hergestellt.

Weitere Einzelheiten des Verfahrens sind den folgenden Beispielen zu entnehmen, ohne die Erfindung auf die Beispiele einzuschränken.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

19,5 g [1-Äthyl-6-fluor-7-chlor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonsäure-bor-di(propionyloxy)]-anhydrid werden mit 11,9 g Piperazin in 72 ml Dimethylsulfoxid in einer Stunde bei 110°C umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 90°C abgekühlt, und eine wäßrige Lösung von 116 ml 6 G/V.-% Natriumhydroxid wird zugegeben. Das wäßrige Reaktionsgemisch wird eine Stunde lang unter leichtem Kochen erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Der pH-Wert der Lösung wird mit einer 96 G/V.-%igen Essigsäurelösung auf 7 eingestellt. Das Reaktionsgemisch wird im Kühlschrank über Nacht stengelassen. Die am Morgen ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert, mit Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck bei 90–95°C auf Konstantgewicht getrocknet. Man erhält 14,0 g (95,9%) 1-Äthyl-6-fluor-4-oxo-7-piperazin-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonsäure. Zersetzungspunkt: 221–222°C (Dichloromethan-Methanol).

Analyse $C_{16}H_{18}FN_3O_3$:

berechnet: C = 60,18%, H = 5,68%, N = 13,16%;

gefunden: C = 60,07%, H = 5,74%, N = 13,18%;

Herstellung des Ausgangsstoffes:

Ein Gemisch von 9,3 g Borsäure und 70 g Propionsäureanhydrid wird bei 100°C 15 Minuten lang gerührt. Dann wird die Reaktionstemperatur bis zum Siedepunkt erhöht. Nach einer halben Stunde wird die Temperatur des Reaktionsgemisches auf 110°C herabgesetzt, und man führt 29,8 g Äthyl-(1-äthyl-6-fluor-7-chlor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxylat) dem Reaktionsgemisch zu. Das Reaktionsgemisch wird innerhalb einiger Minuten zu einer dicken Suspension, die 2 Stunden lang bei 110°C gerührt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt wird, wonach man das Reaktionsgemisch mit 300 ml Wasser verdünnt. Das Reaktionsgemisch wird gekühlt, die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert. Man erhält 41,5 g (97,7%) 1-Äthyl-6-fluor-7-chlor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonsäure-bor-di(propionyloxy)-anhydrid, Zersetzungspunkt: 252°C.

Analyse $C_{18}H_{18}BFClNO_7$

berechnet: C = 50,79%, H = 4,26%, N = 3,29%,

gefunden: C = 50,94%, H = 4,15%, N = 3,41%.

Beispiel 2

19,5 g [1-Äthyl-6-fluor-7-chlor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonsäure-bor-di(propionyloxy)]-anhydrid und 13,8 g 4-Methylpiperazin werden in 72 ml Dimethylsulfoxid bei 110°C 2 Stunden lang umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 90°C abgekühlt, und 116 ml einer 6 Gew./Vol.-%igen wäßrigen Natriumhydroxid-Lösung werden zugegeben. Das wäßrige Reaktionsgemisch wird eine Stunde lang leicht gekocht und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Der pH-Wert der Lösung wird mit 96 Gew./Vol.-%iger Essigsäure auf 7 eingestellt. Das Reaktionsgemisch läßt man im Kühlschrank kristallisieren. Die Kristalle werden nach 5 Stunden filtriert, mit Wasser gewaschen und bei 85°C unter vermindertem Druck auf Konstantgewicht getrocknet. Man erhält 13,9 g (91,2%) 1-Äthyl-6-fluor-7-(4-methylpiperazin)-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonsäure, Zersetzungspunkt: 269–271°C (Dimethylformamid-Methanol).

Analyse $C_{17}H_{20}FN_3O_3$

berechnet: C = 61,5%, H = 6,05%, N = 12,60%;

gefunden: C = 61,37%, H = 5,91%, N = 12,47%.

2 g 1-Äthyl-6-fluor-7-(4-methyl-piperazin)-4-oxo-1,4-dihydro-3-carbonsäure werden in 30 ml absolutem Äthanol gekocht. Zur kochenden Lösung gibt man 0,61 g Methansulfonsäure. Innerhalb einiger Minuten scheiden sich aus der erhaltenen Lösung Kristalle ab. Nach 10 Minuten wird das Reaktionsgemisch auf 0°C abgekühlt und in einem Kühlschrank über Nacht kristallisiert. Am nächsten Tag werden die ausgeschiedenen Kristalle filtriert, mit Äthanol gewaschen und unter vermindertem Druck bei 90–95°C auf Konstantgewicht getrocknet. Man erhält 2,3 g (89,3%) 1-Äthyl-6-fluor-7-(4-methyl-piperazin)-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonsäure in Form eines Methansulfonsäuresalzes. Zersetzungspunkt: 285–287°C.

Analyse $C_{18}H_{24}FN_3O_6S$

berechnet: C = 50,34%, H = 5,63%, N = 9,78%;

gefunden: C = 50,12%, H = 5,81%, N = 9,79%.

Herstellung des Ausgangsstoffes:

9,3 g Borsäure und 70 g Propionsäureanhydrid werden miteinander vermischt, und das Gemisch wird 15 Minuten lang bei 100°C gerührt. Die Temperatur des Gemisches wird sodann bis zum Siedepunkt erhöht. Nach einer halben Stunde wird die Temperatur des Reaktionsgemisches auf 110°C vermindert, und man gibt 29,8 g Äthyl-(1-äthyl-6-fluor-7-chlor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxylat) zum Gemisch. Nach einigen Minuten erhält man eine dicke Suspension, die 2 Stunden lang bei 110°C gerührt und auf Raumtemperatur gekühlt und dann mit 300 ml Wasser verdünnt wird. Das Reaktionsgemisch wird gekühlt und die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert. Man erhält 41,5 g (97,7%) 1-Äthyl-6-fluor-7-chlor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonsäure-bor-di(propionyloxy)-anhydrid. Zersetzungspunkt: 252°C.

Analyse $C_{18}H_{18}BFClNO_7$

berechnet: C = 50,79%, H = 4,26%, N = 3,29%;

gefunden: C = 50,94%, H = 4,15%, N = 3,41%.

Beispiel 3

19,9 g [1-Äthyl-6-fluor-7-chlor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxylat- O^3 , O^4 -(bis)acetat- O]-bor und 15,0 g 1-Methyl-piperazin werden in 100 ml Dimethylsulfoxid bei 110–115°C 2 Stunden lang miteinander umgesetzt.

Man läßt das Reaktionsgemisch auf 80–90°C abkühlen und gibt 126 ml einer 6 Gew./Vol.-%igen wäßrigen Lösung von Natriumhydroxid zu. Das Reaktionsgemisch läßt man dann anderthalb Stunden lang schwach kochen, dann gibt man Aktivkohle zu, woraufhin das Gemisch filtriert wird. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der pH-Wert der Lösung durch Zugabe einer 96 Gew./Vol.-%igen Essigsäurelösung auf 6,5 eingestellt. Man läßt das Reaktionsgemisch einen halben Tag lang bei 0°C stehen, die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert und mit Wasser und Methanol gewaschen. Man erhält 14,3 g (85,8%) 1-Ethyl-6-fluor-7-(4-methyl-piperazin)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäure.

Zersetzungspunkt: 268–270°C (aus einem Gemisch von Dimethylformamid und Methanol umkristallisiert). Das obige Produkt zeigt nach Vermischung mit einem Produkt des Beispiels 2 keine Schmelzpunktniedrigung.

Herstellung des Ausgangsproduktes:

Ein Gemisch aus 9,3 g Borsäure und 54,1 g Essigsäureanhydrid (95%) wird langsam erhitzt und 30 Minuten lang bei 100°C gehalten. Dann gibt man 29,8 g Ethyl-(1-ethyl-6-fluor-7-chlor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxylat) zum Gemisch. Innerhalb einiger Minuten scheiden sich die ersten Kristalle aus, die Suspensionspaste rührt man 2 Stunden lang bei 110°C, dann kühlt man die Paste auf 10°C ab und gibt 100 ml kaltes Wasser zu. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert. Man erhält 38,7 g (97,5%) [1-ethyl-6-fluor-7-chlor-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolin-carboxylat- O^3 , O^4 -(bis)-acetat- O]-bor, Schmelzpunkt: 278°C. Analyse für die Formel $C_{18}H_{14}BClFNO_7$

berechnet: C = 48,35%, H = 3,55%, N = 3,52%;

gefunden: C = 48,49%, H = 3,46%, N = 3,71%.

Beispiel 4

3,97 g [1-Ethyl-6-fluor-7-chlor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxylat- O^3 , O^4 -(bis)-acetat- O]-bor und 3,00 g 1-Methylpiperazin werden in 40 ml Dimethylsulfoxid 250 Stunden lang bei 25°C miteinander umgesetzt.

Zum Reaktionsgemisch gibt man 20 ml einer 6 Gew./Vol.-%igen wäßrigen Lösung Natriumhydroxid, und in 30 Minuten erhitzt man das Reaktionsgemisch auf 110°C. Man erhitzt das Gemisch eine halbe Stunde lang unter mildem Kochen, filtriert warm und kühlt ab. Der pH-Wert der Lösung wird durch Zugabe einer 96 Gew./Vol.-%igen Essigsäurelösung auf 7 eingestellt. Das Reaktionsgemisch läßt man im Kühlschrank über Nacht kristallisieren, die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert und mit etwas Wasser gewaschen. Man erhält 2,8 g (84%) drappfarbige Kristalle. Nach Umkristallisieren aus einem Gemisch von Dimethylformamid und Methanol erhält man 1-Ethyl-6-fluor-4-oxo-7-(1-methyl-piperazin)-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonsäure, die sich nach dem Trocknen auf Konstantgewicht im Vakuum bei 95°C bei 267–269°C zersetzt. Das Produkt zeigt nach dem Vermischen mit einem Produkt gemäß Beispiel 2 in beliebigem Verhältnis keine Schmelzpunktniedrigung.

Beispiel 5

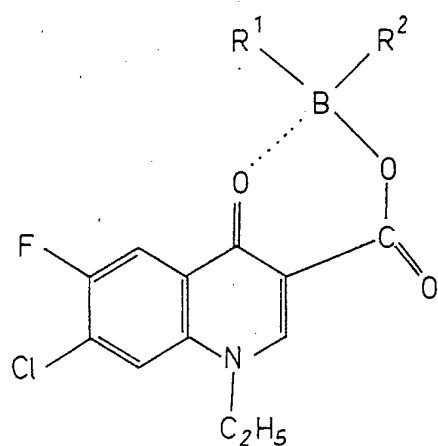
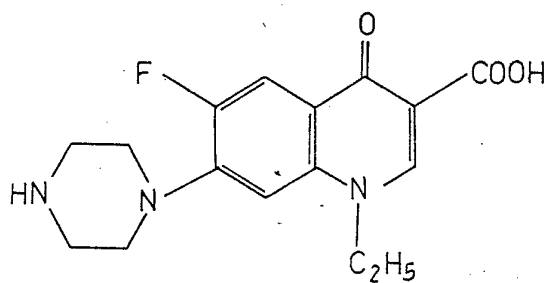
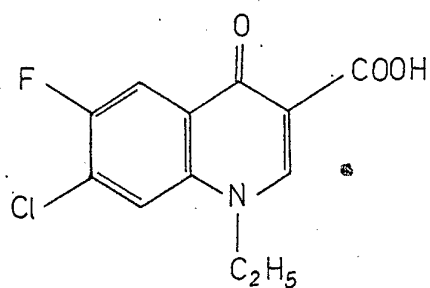
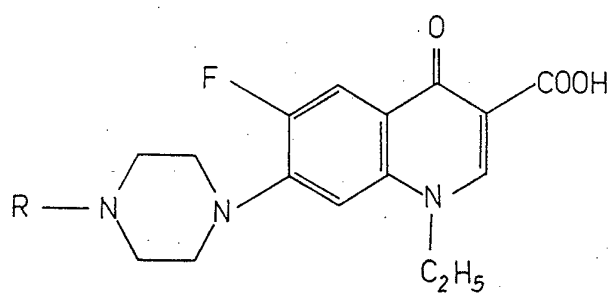
7,95 g [1-Ethyl-6-fluor-7-chlor-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolin-carboxylat- O^3 , O^4 -(bis)acetat- O]-bor und 5,17 g Piperazin werden in 30 ml Dimethylsulfoxid bei 110°C 1 Stunde lang miteinander umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 90°C abgekühlt, und dann gibt man 30 ml einer 6 Gew./Vol.-%igen wäßrigen Lösung von Natriumhydroxid zu. Das Gemisch wird innerhalb von 30 Minuten auf 110°C erhitzt und noch eine halbe Stunde lang bei dieser Temperatur gerührt. Das Gemisch wird warm filtriert, auf Raumtemperatur abgekühlt, und der pH-Wert wird durch Zugabe einer 96 Gew./Vol.-%igen Essigsäure auf 6,5 eingestellt. Nach eintägigem Stehenlassen werden die ausgeschiedenen Kristalle filtriert und mit Wasser gewaschen. Das erhaltene Produkt sind 4,2 g (66%) 1-Ethyl-6-fluor-7-piperazin-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonsäure, das nach Vermischen mit einem nach Beispiel 1 hergestellten Produkt keine Schmelzpunktniedrigung zeigt.

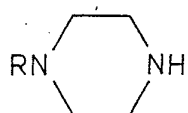
Beispiel 6

3,97 g [1-Ethyl-6-fluor-7-chlor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxylat-0³, 0⁴ (-bis)acetat-0]-bor und 2,58 g Piperazin werden in 20 ml Dimethylsulfoxid 180 Stunden bei 25°C miteinander umgesetzt. Zum Reaktionsgemisch gibt man 20 ml einer 6 Gew./Vol.%igen wäßrigen Lösung von Natriumhydroxid, und die Temperatur des Gemisches erhöht man in 30 Minuten auf 110°C. Das Gemisch wird noch eine halbe Stunde lang schwach gekocht und warm filtriert und abgekühlt. Der pH-Wert wird mit einer 96 Gew./Vol.%igen Essigsäurelösung auf 7 eingestellt. Das Reaktionsgemisch läßt man im Kühlschrank über Nacht kristallisieren, die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert und mit Wasser gewaschen. Man erhält 3 g (94%) von helldrappfarbigen Kristallen. Nach Umkristallisieren aus einem Gemisch von Dichlormethan und Methanol erhält man 1-Ethyl-6-fluor-4-oxo-7-piperazin-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäure, die im Vakuum bei 90–95°C auf Konstantgewicht getrocknet wird und dann bei 220–222°C schmilzt. Nach Vermischen mit dem Produkt des Beispiels 1 in beliebigem Verhältnis zeigt das Gemisch keine Schmelzpunkterniedrigung.

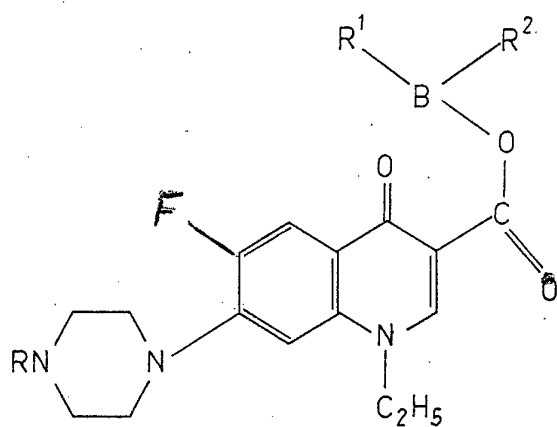
Beispiel 7

2,0 g [1-Ethyl-6-fluor-7-chlor-4-oxo-1,4-dihydro-3-chinolincarboxylat-0³, 0⁴ (-bis)acetat-0]-bor und 1,3 g Piperazin werden in 40 ml abs. Ethanol 10 Tage lang auf dem Wasserbad unter Reflux erhitzt. Zum Gemisch gibt man 12 ml einer 6 Gew./Vol.%igen wäßrigen Lösung von Natriumhydroxid, und das Gemisch wird 2 Stunden lang unter Reflux erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur stellt man den pH-Wert der Lösung durch Zugabe einer 96 Gew./Vol.%igen Essigsäurelösung auf 6,5 ein, die ausgeschiedenen gelblichen Kristalle werden filtriert. Man erhält 1,55 g (97%) 1-Ethyl-6-fluor-4-oxo-7-piperazin-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäure, die sich nach Umkristallisieren aus einem Gemisch von Dichlormethan und Methanol bei 220–222°C zersetzt. Der so erhaltene Stoff zeigt mit dem Produkt des Beispiels 1 keine Schmelzpunkterniedrigung.

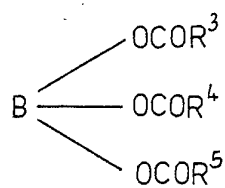




(VI)



(VII)



(VIII)