



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 268 474 A5

4(51) C 07 F 5/02

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 F / 314 510 5
 (31) 1504/87
 2857/87
 3147/87

(22) 07.04.88
 (32) 08.04.87
 24.06.87
 10.07.87

(44) 31.05.89
 (33) HU

(71) siehe (73)

(72) Hermecz, István, Dr.-Ing.; Kereszturi, Géza; Vasvári, Lella, Dr.; Horváth, Ágnes, Dr.-Ing.; Balogh, Mária, Dr.-Ing.; Ritli, Péter; Sipos, Judit; Pajor, Anikó; Mármárosi, Katalin, HU

(73) Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt., To utca 1-5, Budapest, HU

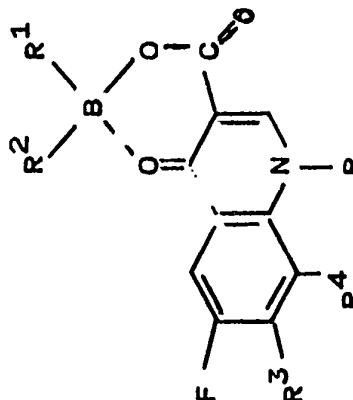
(74) Patentanwaltsbüro Berlin, Frankfurter Allee 286, Berlin, 1130, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Chinolin-Carbonsäure-Borsäureanhydrid

(55) Chinolin-3-carbonsäureanhydride, Verfahren, Herstellung, Zwischenverbindungen, antibakterielle Wirksamkeit

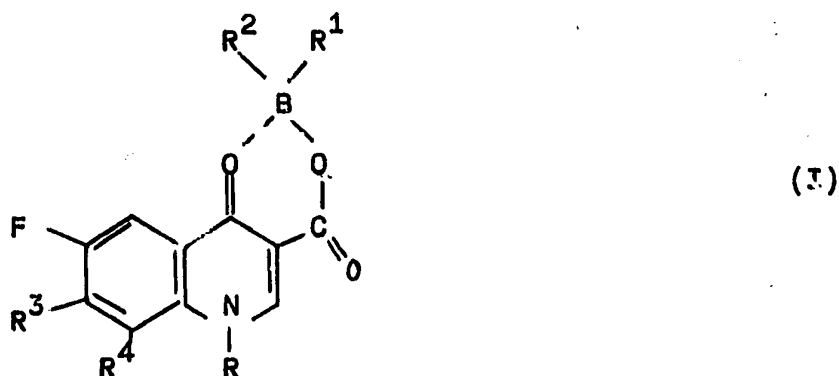
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Chinolin-3-carbonsäureanhydride der allgemeinen Formel (I), worin R für Cyclopropyl, eine Gruppe der allgemeinen Formel $-CH_2CR^5R^6R^7$ (in der R^5 , R^6 und R^7 Wasserstoff oder Halogen darstellen), oder Phenyl, wahlweise substituiert durch 1 oder 2 Halogen, steht, R^1 und R^2 Halogen, oder eine aliphatische Acyloxygruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wahlweise substituiert durch Halogen, oder eine aromatische Acyloxygruppe mit 7 bis 11 Kohlenstoffatomen darstellen, R^3 für Chlor oder Fluor steht, und R^4 Wasserstoff oder Fluor darstellt. Bei den Verbindungen der allgemeinen Formel I handelt es sich um neue Zwischenverbindungen für die Herstellung bekannter Chinolin-3-carbonsäuren, die antibakterielle Wirksamkeit aufweisen. Formel (I)

(I)



Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

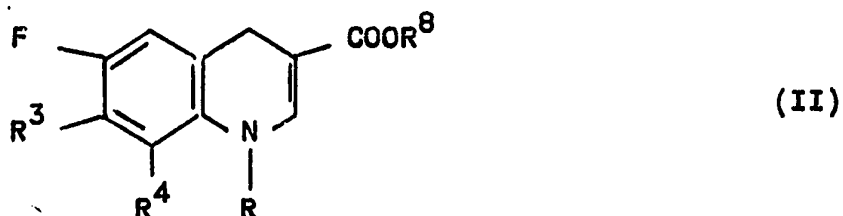
R für Cyclopropyl, eine Gruppe der allgemeinen Formel $-\text{CH}_2\text{CR}^5\text{R}^6\text{R}^7$, - in der R^5 , R^6 und R^7 Wasserstoff oder Halogen bedeuten - oder Phenyl, wahlweise substituiert durch 1 oder 2 Halogen, steht,

R^1 und R^2 Halogen oder eine aliphatische Acyloxygruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wahlweise durch Halogen substituiert, oder eine aromatische Acyloxygruppe mit 7 bis 11 Kohlenstoffatomen darstellen,

R^3 für Chlor oder Fluor steht, und

R^4 Wasserstoff oder Fluor bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel II



(worin R, R^3 und R^5 die oben erläuterte Bedeutung haben, R^8 Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt) mit einer Verbindung der Formel III



(III)

oder einem Borderivat der allgemeinen Formel IV



(IV)

(worin X Fluor, Chlor oder Brom darstellt) oder einem Etherkomplex davon, oder einem Triacyloxyboratderivat der allgemeinen Formel V



(V)

(worin R^9 Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, wahlweise substituiert durch Halogen, oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen darstellt), umgesetzt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel II mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III in wäßrigem Medium umgesetzt wird.

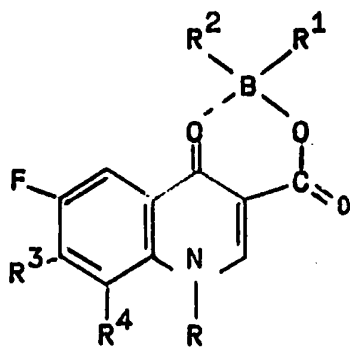
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel II mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV in Gegenwart eines Lösungsmittels umgesetzt wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel II mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V in Gegenwart eines Lösungsmittels umgesetzt wird.

Verfahren zur Herstellung von Chinolincarbonsäure- borsäureanhydriden

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer (1-substituierter-6-fluor-7-substituierter-8-wahlweise fluor-substituierter-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonsäure-borsäure)anhydridderivaten der allgemeinen Formel I



(I)

In der allgemeinen Formel I steht

R für Cyclopropyl oder eine Gruppe der allgemeinen Formel $-\text{CH}_2\text{CR}^5\text{R}^6\text{R}^7$ (in der R^5 , R^6 und R^7 Wasserstoff oder Halogen darstellen) oder Phenyl, wahlweise substituiert durch 1 oder 2 Halogen, sind

R^1 und R^2 gleich oder unterschiedlich und stellen Halogen oder eine aliphatische Acyloxygruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wahlweise durch Halogen substituiert, oder

eine aromatische Acyloxygruppe mit 7 bis 11 Kohlenstoffatomen dar, sind

R³ Chlor oder Fluor und

R⁴ Wasserstoff oder Fluor.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik:

Bei dem Ethyl(1-p-fluorphenyl-6-fluor-7-chlor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxylat) handelt es sich um eine Zwischenverbindung für die Herstellung von 1-p-Fluorphenyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure mit antibakterieller Wirksamkeit (24. Intersci. Conf. Antimicrob. Agents. Chemother. 1984. Abst. 72-78). Die zuletzt genannte Verbindung kann aus Ethyl-(1-p-fluorphenyl-6-fluor-7-chlor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxylat) in zwei Schritten hergestellt werden. Die 1-p-Fluorphenyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure kann durch die Umsetzung von 1-p-Fluorphenyl-6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure (durch Hydrolysierung des Esters gewonnen) mit 1-Methylpiperazin in Gegenwart eines Lösungsmittels bei einer Temperatur von 100 °C im Laufe von 20 Stunden erzeugt werden (EP-PS 131839).

Bei dem Ethyl-(1-cyclopropyl-6-fluor-7-chlor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxylat) handelt es sich um eine Zwischenverbindung für die Herstellung von 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure, die gleichfalls antibakterielle Eigenschaften zeigt. (Eur. J. Clin. Microbiol. 1983, 2, 111). Letztere Verbindung kann in zwei Schritten von Ethyl-(1-cyclopropyl-6-fluor-7-chlor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carboxylat) gewonnen werden. Nach der Hydrolyse des Esters wird die auf diese Weise gewonnene 1-Cyclopropyl-6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure in Gegenwart eines Lösungsmittels bei einer Temperatur von 135 bis 140 °C zwei Stunden lang mit Piperazin umgesetzt, und dadurch kann 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-chinolin-3-

carbonsäure hergestellt werden (DE-OS 30 3. 157 und 31 42 854).

Die 1-substituierten-6,7,8-trifluor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonsäurederivate (GB-PS 2057440, BE-PS 887574, EP-PS 106489 und 15049, DE-OS 3433924, JP-PS 60006684 und 61085381, PT-PS 80187) sind Zwischenverbindungen für die Herstellung von 7-substituierten-6,8-Difluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäurederivaten (J. Med. Chem. 1986, 29, 445; Drugs Fut. 1984, 9, 246; 23. Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., 1982, Abstr. 658; 7. Int. Symp. Fut. Trends Chemother. 1986, 80).

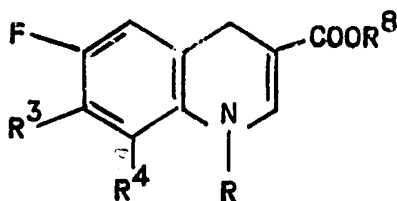
Ziel der Erfindung:

Mit der Erfindung sollen vorteilhafte Herstellungsverfahren für neue Chinolincarbonsäure-borsäureanhydride angegeben werden.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Erfindungsgemäß können 1-(wahlweise halogen-substituierte (Ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-substituierte-chinolin-3-carbonsäurederivate, 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(wahlweise substituierte piperazino)-chinolin-3-carbonsäurederivate und 1-substituierte-6-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(wahlweise substituierte piperazino)-chinolin-3-carbonsäurederivate auf einfache Art und Weise hergestellt werden, indem die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I als Ausgangsmaterial eingesetzt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I (worin R, R¹, R², R³ und R⁴ die oben erläuterte Bedeutung haben) können durch die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II



(II)

(worin R , R^3 und R^4 die oben erläuterte Bedeutung haben und R^8 Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt) und Fluorborat der Formel III



(III)

oder ein Bortrihalogenid der allgemeinen Formel IV



(IV)

(worin X Fluor, Chlor oder Brom darstellt) oder ein Etherkomplex davon oder ein Triacyloxyboratderivat der allgemeinen Formel V



(V)

(worin R^9 Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, wahlweise durch Halogen substituiert, oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen darstellt) gewonnen werden.

Als Verbindungen der allgemeinen Formel IV können Bortrifluorid, Bortribromid, Bortrichlorid und Komplexe oder wäßrige Lösungen dieser Verbindungen verwendet werden. Vorzugsweise könnten Komplexe von Ethern oder Alkoholen eingesetzt werden (z. B. ein Komplex von Bortrifluorid mit Tetrahydrofuran, Diethylether, Methanol oder Propanol). Auf Wunach können die Lösungen von Bortrihalogenid und aliphatischen Kohlenwasserstoffen (z. B. Hexan) oder Halogenkohlenwasserstoffen (z. B. Dichlormethan) oder Carbonsäuren (z. B. Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure) eingesetzt werden.

Das Fluorborat der Formel III, die Bortrihalogenide und ihre Komplexe der allgemeinen Formel IV und die Triacyloxyboratderivate der allgemeinen Formel V können in bezug auf die Verbindungen der allgemeinen Formel II in einem Molverhältnis von 50:1, vorzugsweise 5:1, angewandt werden. Auf Wunach sind je-

doch auch andere Molverhältnisse möglich.

Die Umsetzung kann auch in Gegenwart eines Lösungsmittels vorgenommen werden. Als Lösungsmittel können Wasser, Ketone (z. B. Aceton, Methylethylketon), Kohlenwasserstoffe (z. B. Hexan, Benzen, Toluol), Ether (z. B. Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran) oder organische Säuren (z. B. Essigsäure, Propionsäure, Trifluoressigsäure) verwendet werden.

Auf Wunsch können die Reaktionsmittel bei Raumtemperatur umgesetzt werden. Wird die Reaktion bei einer höheren Temperatur vorgenommen, dann kann die Reaktionszeit verkürzt werden. Die Umsetzungen können vorzugeweise bei einer zwischen 20 und 150 °C liegenden Temperatur ausgeführt werden, die Reaktionszeit hängt jedoch von dem eingesetzten Lösungsmittel ab.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I scheiden sich spontan oder nach Kühlung aus dem Reaktionsgemisch ab und können somit durch Filtration getrennt werden.

Weitere Einzelheiten der Erfindung gehen aus den folgenden Beispielen hervor, ohne aber den Schutzzumfang der Beispiele einzuschränken.

Ausführungsbeispiele:

Beispiel 1

4,6 g Essigsäure werden zu einem Gemisch von 0,93 g Borsäure und 1,5 mg Zinkchlorid gegeben, worauf die Suspension langsam unter Rühren erhitzt wird. Bei 80 °C wird eine klare Lösung gewonnen. Eine Lösung von 3,1 g Ethyl-(1-cyclopropyl-6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxylat) mit 5 ml heißer 96 %iger Essigsäure wird bei 100 °C tropfenweise zu der klaren Lösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden lang bei 110 °C gerührt, anschließend auf 10 °C ge-

kühlt und mit 10 ml Wasser verdünnt. Die auf diese Weise gewonnene Suspension wird zwei Stunden lang bei 10 °C gerührt. Die ausgefällten creme-farbenen Kristalle werden filtriert, mit Wasser und Ethanol gewaschen und getrocknet. Auf diese Weise werden 4,02 g (1-Cyclopropyl-6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxylat- $\underline{O}^3, \underline{O}^4$)bis(acetat- $\underline{O}$ -)bor gewonnen. Das Produkt zersetzt sich bei 254 bis 256 °C.

Analyse für die Formel $C_{17}H_{14}O_7NBClF$:

Berechnet: C = 49,86 % H = 3,45 % N = 3,42 %
 gefunden: C = 50,03 % H = 3,41 % N = 3,50 %.

Beispiel 2

3,0 g Ethyl-(1-ethyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxylat) werden 2,5 Stunden lang bei 80 bis 90 °C in 15 ml 50 %iger wäßriger Wasserstoff-^{Tetra}fluorboratlösung gerührt. Die Präzipitation der Kristalle aus der klaren Lösung beginnt nach einer halben Stunde, worauf eine dicke Suspension erhalten wird. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt und über Nacht durch Kühlung auf Eis auskristallisiert. Die ausgefällten Kristalle werden filtriert und mit Wasser und Methanol gewaschen. Nach dem Trocknen werden 3,1 g (1-Ethyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxylat- $\underline{O}^3, \underline{O}^4$)-difluorbar gewonnen. Das Produkt zersetzt sich bei 289 °C.

Analyse für die Formel $C_{12}H_7BF_5NO_3$:

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

Beispiel 3

Ein Gemisch von 0,93 g Borsäure und 6,9 g Propionsäureanhydrid wird 30 Minuten lang bei 95 bis 100 °C gerührt. Unter ständiger Erwärmung wird eine Lösung von 3,0 g Ethyl(1-ethyl-6,7,8-

trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxylat) in 12 ml warmer Propionsäure zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Die auf diese Weise gewonnene rote Lösung wird 5 Stunden lang bei 110 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt und mit 150 ml Wasser verdünnt. Die ausgefällten Kristalle werden filtriert, mit Wasser und Methanol gewaschen und getrocknet. Dadurch werden 4,1 g (1-Ethyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxylat-O³,O⁴)-bis(propionat-O)-bor gewonnen. Das Produkt zersetzt sich bei 195 bis 195 °C

Analyse für die Formel $C_{18}H_{17}BF_3NO_7$:

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

Beispiel 4

10 ml Essigsäureanhydrid werden zu dem Gemisch von 1,85 g Borsäure und 20 mg Zinkchlorid gegeben. Die Suspension wird gerührt, wobei die Temperatur des Gemisches auf 80 °C ansteigt und dann sinkt. Es wird eine weitere Stunde bei 110 °C gerührt, worauf eine Lösung von 6,0 g Ethyl-(1-ethyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxylat) in 20 ml warmer 96 %iger Essigsäure tropfenweise zugegeben werden. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden lang bei 110 °C gerührt und auf Raumtemperatur gekühlt. 150 ml Wasser werden zu dem Reaktionsgemisch gegeben, und die auf diese Weise gewonnene Suspension wird 3 Stunden lang unter Kühlen gerührt. Die ausgefällten Kristalle werden filtriert, mit Wasser und Methanol gewaschen und getrocknet. Auf diese Weise werden 7,7 g (1-Ethyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxylat-O³,O⁴)-bis(acetat-O)-bor gewonnen. Das Produkt zersetzt sich bei 211 °C.

Analyse für die Formel $C_{16}H_{13}BF_3NO_7$:

Berechnet: C = 48,15 % H = 3,28 % N = 3,52 %
 gefunden: C = 48,12 H = 3,28 % N = 3,54 %.

Beispiel 5:

3,64 g (0,01 Mol) 1-(4'-Fluorphenyl)-6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester werden unter Rühren zu 30 ml einer 50 %igen wäßrigen Wasserstofftetrafluorborat(III)-Lösung gegeben, worauf das Reaktionsgemisch auf 110 °C erhitzt wird. Die auf diese Weise gewonnene Lösung wird zwei Stunden lang bei 110 °C gerührt, wobei die Präzipitation beginnt. Das Reaktionsgemisch wird gekühlt und durch Kühlen mit Eis über Nacht auskristallisiert. Die ausgefallten Kristalle werden filtriert, mit 5 ml Wasser und 5 ml Methanol gewaschen. Dadurch werden 3,66 g (1-(4'-Fluorphenyl)-6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxylat-O³,O⁴)-difluorbor in Form weißer Kristalle gewonnen. Schmelzpunkt: 324 bis 326 °C.

Analyse für die Formel C₁₆H₇NO₃BF₄Cl:

Berechnet:	C = 50,11 %	H = 1,84 %	N = 3,65 %
gefunden:	C = 50,21 %	H = 1,92 %	N = 3,68 %.

Beispiel 6:

4,59 g Essigsäure werden zu dem Gemisch von 0,93 g Borsäure und 1,5 mg Zinkchlorid gegeben, worauf die Suspension langsam unter Rühren erwärmt wird. Bei 80 °C wird eine klare Lösung gewonnen. Eine Lösung von 3,64 g (0,01 Mol) 1-(4'-Fluorphenyl)-6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester in 20 ml heißer 96 %iger Essigsäure wird bei 100 °C tropfenweise zu der klaren Lösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden lang bei 110 °C gerührt, gekühlt und mit 10 ml Wasser verdünnt. Das Gemisch wird durch Kühlen mit Eis über Nacht auskristallisiert. Die ausgefallten weißen Kristalle werden filtriert, mit 5 ml Wasser und 5 ml Ethanol gewaschen. So werden 4,54 g kristallines (1-(4'-Fluorphenyl)-6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxylat-O³,O⁴)-bis(acetat-O)-bor gewonnen. Das Produkt zersetzt sich bei 248 bis 250 °C.

Analyse für die Formel $C_{20}H_{13}NO_7BF_2Cl$:

Berechnet: C = 51,28 % H = 2,83 % N = 3,02 %
gefunden: C = 52,01 % H = 2,91 % N = 3,07 %.

Beispiel 7:

5,3 g 97 %iges Propionsäureanhydrid werden zu dem Gemisch von 0,93 g Borsäure und 1,5 mg Zinkchlorid gegeben, worauf die Suspension langsam unter Rühren erwärmt wird. Bei 90 °C wird eine klare Lösung gewonnen. 3,64 g (0,01 Mol) 1-(4'-Fluorphenyl)-6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester werden zu der Lösung gegeben, und das Reaktionsgemisch wird eine halbe Stunde lang bei 110 °C gerührt, anschließend gekühlt und mit 6 ml Wasser verdünnt. Das Gemisch wird durch Kühlen mit Eis über Nacht auskristallisiert. Die ausgefallten Kristalle werden filtriert und mit 5 ml Wasser und 5 ml Ethanol gewaschen. Auf diese Weise werden 4,72 g kristallines (1-(4'-Fluorphenyl)-6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxylat- O^3, O^4)-difluorbor gewonnen. Das Produkt zersetzt sich bei 278 bis 280 °C.

Analyse für die Formel $C_{22}H_{17}NO_7BF_2Cl$:

Berechnet: C = 53,75 % H = 3,49 % N = 2,85 %
gefunden: C = 53,71 % H = 3,39 % N = 2,79 %.