

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 91104666.6

[51]Int.Cl⁶

C07F 5/04

[45]授权公告日 1996 年 5 月 15 日

[24]颁证日 96.2.11

[21]申请号 91104666.6

[22]申请日 91.7.6

[30]优先权

[32]90.7.6 [33]JP[31]178765 / 90

[73]专利权人 杏林制药株式会社

地址 日本东京都

[72]发明人 高木直美 文挟广信 松久保浩

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

C07D215 / 56

代理人 张恒康

C07D401 / 04

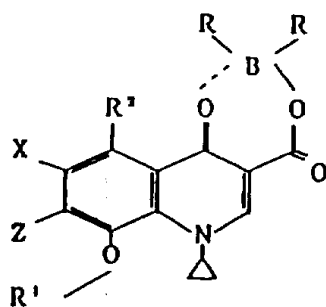
权利要求书 2 页 说明书 9 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 8-烷氧基喹啉酮羧酸硼复合体及其盐及制备方法

[57]摘要

以通式 (I)

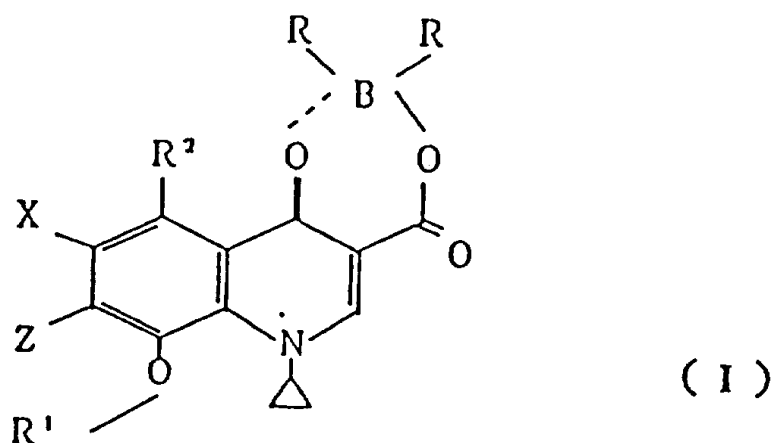
表示的新颖的化合物 (6, 7-取代-8-烷氧基-1-环丙基-1, 4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸-O³, O⁴) 二(酰氧基-O) 硼酸酯及其盐和其水合物以及它们的制备方法, 它们是制备新颖喹诺酮酸有用药物的重要中间体。



(I)

权 利 要 求 书

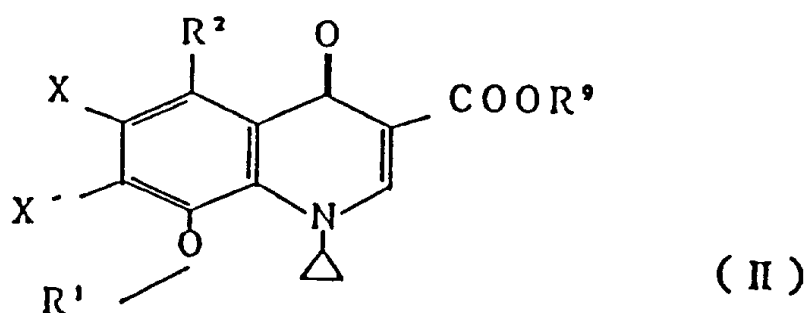
1. 通式 (I) 所示 (6,7- 取代-8- 烷氧基-1- 环丙基-1,4- 二氢-4- 氧代-3- 喹啉羧酸- O^3, O^4) 二 (酰氧基-O) 硼酸酯及其盐及其水合物的制备方法



其中 X 表示卤原子; R 表示有 2-6 个碳原子的脂族酸基; R^1 表示低级烷基; R^2 表示氢原子; Z 表示卤原子、可有低级烷基取代的哌嗪基、可有低级烷基、氨基、烷氧羰基氨基取代的吡咯烷基

其特征在于:

(1) 在氯化锌的存在下, 使硼酸在有机酸或有机酸酐中起反应, 得三酸基硼酸酯衍生物, 该品可不经分离, 即可使其与通式 (II) 的化合物

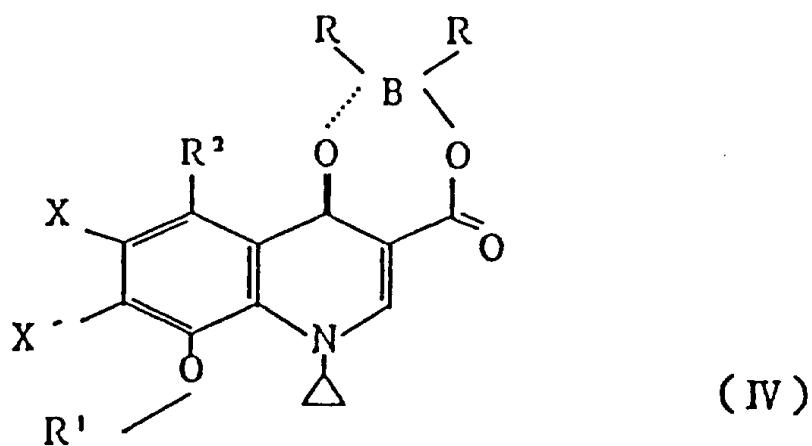


其中 X、X' 分别表示卤原子, R^1 表示低级烷基, R^2 表示氢原子, R^9

表示氢原子或低级烷基

进行反应,得到 Z 为卤原子的通式(I)所示化合物;或

(2)使通式 (IV) 表示的化合物,即通式 (I) 中 Z 为卤原子的一个特例



其中 X、X' 分别表示卤原子, R 表示有 2—6 个碳原子的脂族酸基, R¹ 表示低级烷基, R² 表示氢原子

与可有低级烷基取代的哌嗪基化合物或可有低级烷基、氨基、烷氧羰基氨基取代的吡咯烷基化合物进行缩合反应,得到 Z 为卤原子外的基团的通式(I)所示化合物。

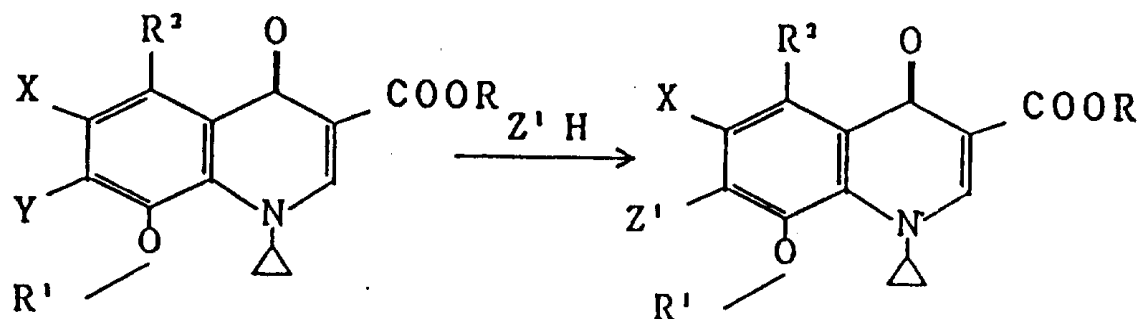
说明书

8-烷氧基喹啉酮羧酸硼复合体及其盐及制备方法

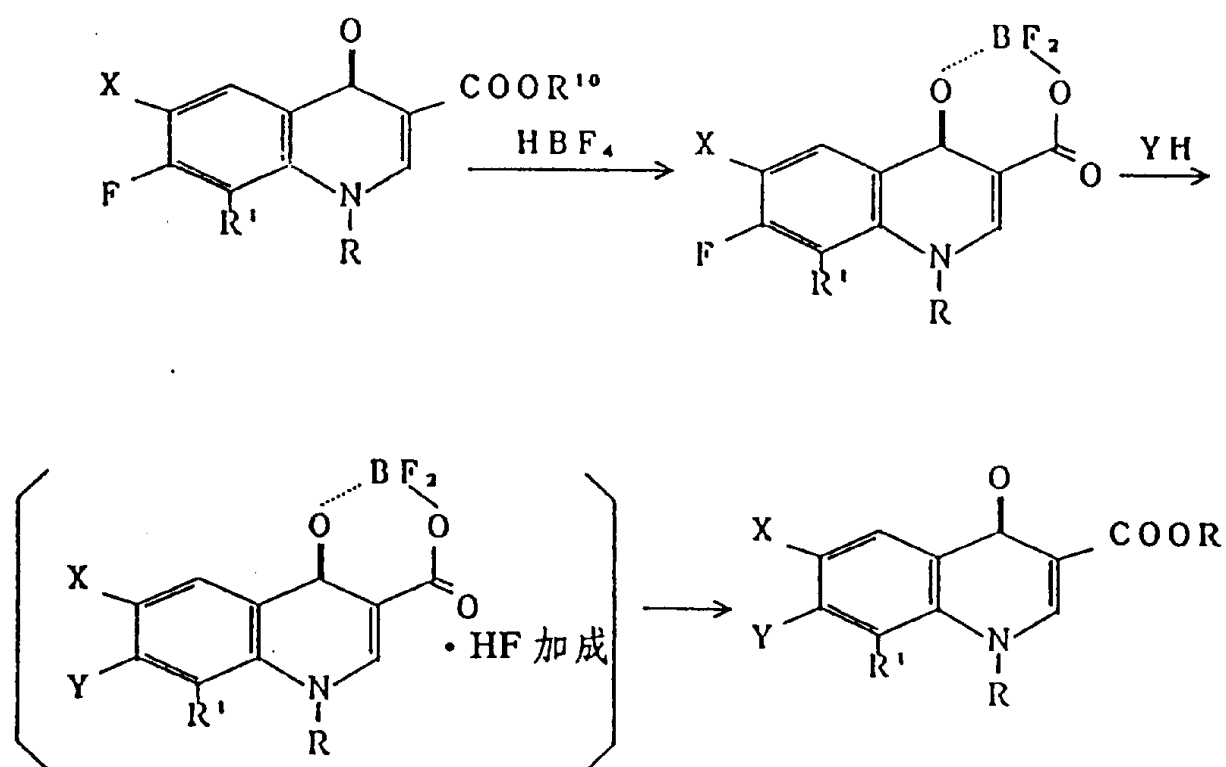
本发明涉及制备用作药物的8位上有烷氧基的喹诺酮羧酸的新颖的重要中间体化合物，(6,7-取代-8-烷氧基-1-环丙基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸- O^3, O^4)二(酰氧基-O)硼酸酯及其盐及其水合物，以及它们的制备方法。

关于在8位上有烷氧基的喹诺酮羧酸衍生物的制备方法，有以下两种已知的方法。

(1) (日本专利公开昭 62—252772 中介绍的)



(2) (日本专利公开昭 63—198664) 中介绍的)



但是，如方法(1)所述，在8位上有一个烷氧基供电子基，7位的反应性降低，因此，在温和的反应条件下，只能得到极低量8-烷氧基喹诺酮羧酸目的衍生物。而且，当使反应条件剧烈时，8位上的烷氧基发生去烷基化，变成羟基，因此不能得到高纯度的目的产物。

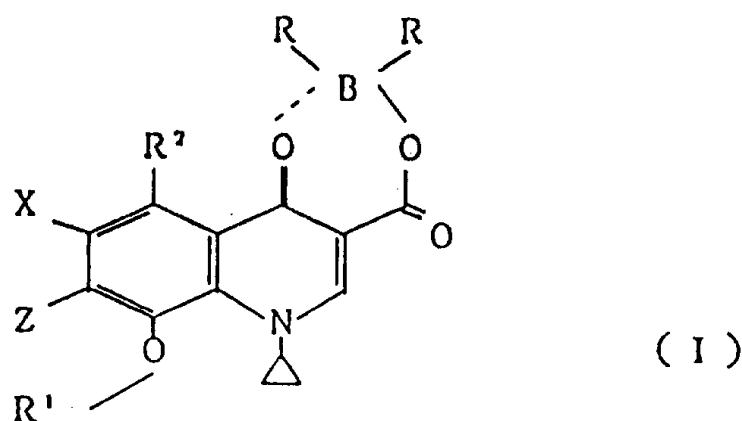
由于方法(2)是通过形成氟化硼螯合化合物而进行的，所以可得到高产量的目的产物。但是，氟化硼酸相当贵以致生产成本变高。而且难于用常用的工业设备来制备它，因为在制备此中间体时氟化氢作为副产物出现。

在这些情况下，本发明的发明者对8位上有烷氧基的喹诺酮羧酸的工业制备方法作了艰苦的研究，结果发现，使用以通式(I)表示的(6,7-取代-8-烷氧基-1-环丙基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸-O³,O⁴)二(酰氧基-O)硼酸酯，它们的盐和水合物作为中间体，解决上述问题。

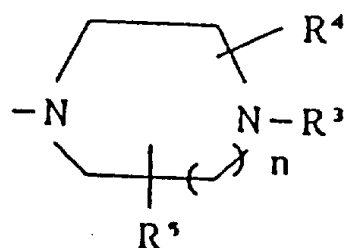
换言之，不仅本发明的螯合化合物适合于它的工业生产，因为在合成目的产物的时候不产生能腐蚀反应釜的副产物氟化氢和其它物质，而且还有这样的特征，即使用此螯合化合物可得到高产量、高纯度的目的产物。

此外，还有一个优点，即以比已知方法便宜得多的成本进行制备。

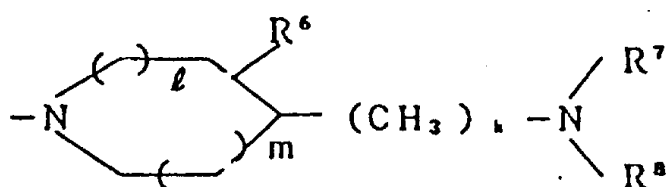
本发明的化合物可以通式(I)表示。



其中 X 表示卤原子；R 表示有 2-6 个碳原子的脂肪族酸基，有可任意选择地被卤原子取代的 2-6 个碳原子的脂肪族酸基，或有 7—11 个碳原子的芳香族酸基；R¹ 表示低级烷基；R² 表示氢原子、卤原子、氨基或硝基；Z 表示卤原子、

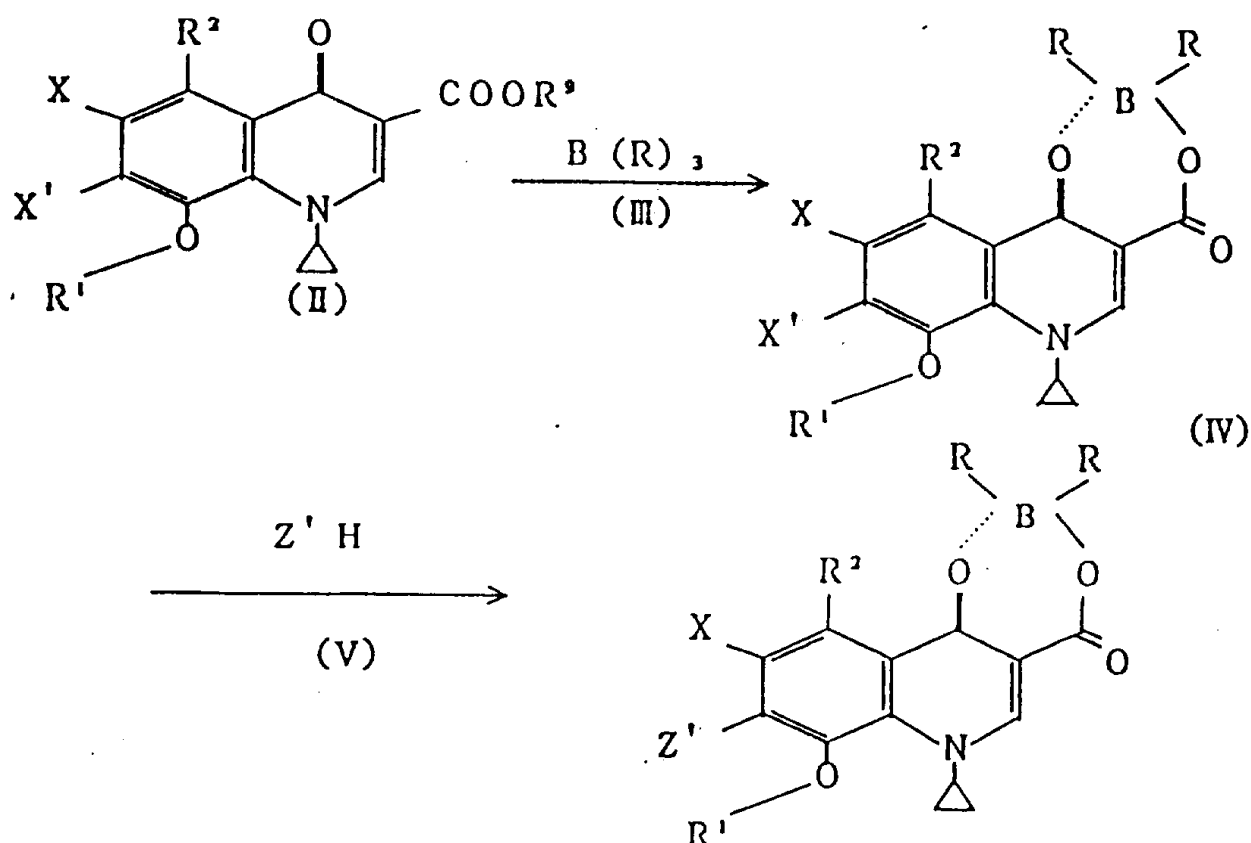


(其中 n 为 1 或 2, R³ 表示氢原子、低级烷基、酰基、烷氧羰基或芳烷基, R⁴ 和 R⁵ 各自无关地分别表示氢原子、低级烷基、取代的低级烷基、环烷基或苯基) 或



(其中 K 为 0、1 或 2, l 为 0、1 或 2, m 为 0 或 1, R^6 表示氢原子、卤原子、低级烷基或羟基, R^7 表示氢原子、低级烷基或取代的低级烷基, R^8 表示氢原子、低级烷基、酰基、烷氧羰基或芳烷基), 或氮杂环丁烷基、吡咯烷基、3-羟基吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或硫代吗啉基。

本发明的螯合化合物可按下面的反应步骤进行制备。



其中 X' 表示卤原子; R^9 表示氢原子或低级烷基; X, R, R^1, R^2 如上所述; Z' 是从 Z 的定义中排除卤原子的 Z 基团。

1) 在溶剂的存在下, 使通式 (II) 的化合物与通式 (III) 的三烷基硼酸酯衍生物进行反应, 可制备通式 (IV) 的化合物, 其中 Z 为卤原子。通式 (III) 的三烷基硼酸酯衍生物可以采用相当于通式

(Ⅰ) 的化合物 1—50 当量 (优选 5 当量) 的量。

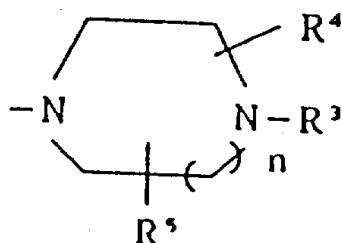
作为反应溶剂,可采用有机酸(如乙酸、丙酸、三氟乙酸)。这时,反应温度在 20—200 °C 的范围内,优选 20°C 到所用溶剂沸点的范围。

通式(Ⅲ)的三酸基硼酸酯衍生物可以这样制备:在氯化锌的存在下,使硼酸和有机酸(如乙酸、丙酸、三氟乙酸)或有机酸酐(如乙酸酐、丙酸酐、三氟乙酸酐)反应。所用硼酸的量相对通式(Ⅰ)的化合物为 1.1-2 当量,优选为 1.5 当量。在这种情况下,所得到的三酸基硼酸酯衍生物不经分离即可直接用来和通式(Ⅰ)的化合物进行反应。

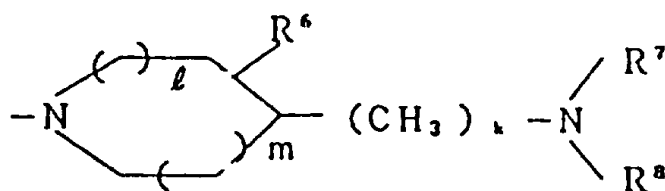
2) 通式(I) 的化合物 (其中 Z 为卤原子外的基团) 可这样制备:使通式(Ⅳ) 所表示的化合物 (这是通式(I) 的一个特例,其中 Z 为卤原子) 与通式(V) 表示的环氨基化合物进行缩合。



其中 Z' 表示



(其中 n 为 1 或 2, R³ 表示氢原子、低级烷基、酰基、烷氧羰基或芳烷基, R⁴ 和 R⁵ 各自无关地分别表示为氢原子、低级烷基、取代的低级烷基、环烷基或苯基) 或



(其中 K 为 0、1 或 2, l 为 0、1 或 2, m 为 0 或 1, R^6 表示氢原子、卤原子、低级烷基或羟基, R^7 表示氢原子、低级烷基或取代的低级烷基, R^8 表示氢原子、低级烷基、酰基、烷氧羰基或芳烷基) 或氮杂环丁烷基、吡咯烷基、3-羟基吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或硫代吗啉基。

通式 (IV) (其中 Z 为卤原子) 的化合物与通式 (V) 表示的环氨基化合物之间的反应可在无溶剂或在极性溶剂的存在下进行, 极性溶剂为, 例如水、乙醇、乙腈、二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲亚砜 (DMSO)、六甲基磷酰胺 (HMPA)、吡啶、甲基吡啶等。

反应温度可任意地选择在从室温至 200 °C 的范围内, 优选从室温至 100 °C。

更详细地说, 恰当地是在从室温至 50 °C 的温度下, 在 2—10 倍体积的上述溶剂中, 使通式 (I) 的化合物 (其中 Z 为卤原子) 与 1-5 个倍摩尔通式 (IV) 表示的环氨基化合物反应 1-50 小时。这时, 采用三乙胺、二氮杂二环碱或碳酸钾等也是可取的。

下面用实施例更详细地说明本发明, 但本发明不受这些实施例的任何限制。

实 施 例 1

向 57.2g (0.925mol) 硼酸和 1.24g 氯化锌的混合物中加入乙酸酐 300ml, 于 110 °C 下搅拌 1.5 小时。

向此反应混合物中加入冰乙酸 400ml, 在同一温度下再搅拌 1 小时。

待冷却后, 于 50—60 °C 下加入 1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸乙酯 200g (0.619mol), 此后再加入冰乙酸 200ml, 然后使其反应 5 小时。

将反应混合物减压浓缩, 将油状残渣倾入 8 升冰水中, 过滤收集所得的沉淀, 并将沉淀悬浮于 3 升水中并过滤收集, 然后干燥, 得 (1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸-

O³,O⁴) 二(乙酸酯-O)-硼酸酯 249g, 为一浅桔黄色粉末。

熔点: 113 — 117 °C

元素分析值(%) (按 C₁₈H₁₆BF₂NO₈ · $\frac{1}{4}$ H₂O 计):

计算值: C, 50.56; H, 3.89; N, 3.28

实测值: C, 50.32; H, 3.71; N, 3.33

核磁共振谱 (CDCl₃, δ):

1.13—1.60 (4H, m,)

1.92 (6H, s, -OCOCH₃)

4.2 (3H, d, J=2Hz, -OCH₃)

4.33—4.73 (1H, m,)

7.97—8.28 (1H, dd, J=8Hz; 10Hz, 5-H)

9.24 (1H, s, 2-H)

实 施 例 2

向 12.3g (29.1mmol) (1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸-O³,O⁴) 二(乙酸酯-O) 硼酸酯中加入 2-甲基哌嗪 4.38g (43.7mmol)、三乙胺 8.2ml 和乙腈 30ml 所组成的混合物, 然后于室温下搅拌过夜。

将蒸去溶剂所得到的残渣溶于 40ml 乙酸乙酯中。在用水洗涤后, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得[1-环丙基-7-(3-甲基-1-哌嗪基)-6-氟-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸-O³,O⁴]二(乙酸酯-O)-硼酸酯 12.9g (得率 91.0%)。

熔点: 126 — 129 °C。

元素分析值(%) (以 C₂₃H₂₇BFN₃O₈ · $\frac{3}{4}$ H₂O 计):

计算值: C, 53.45; H, 5.56; N, 8.13

实测值: C, 53.36; H, 5.46; N, 7.93

核磁共振谱 (CDCl₃, δ):

0.84—1.47	(7H,m,)
2.04	(6H,s,-OCOCH ₃)
2.47	(1H,=N-'H)
2.82—3.66	(7H,m,)
3.80	(3H,s,-OCH ₃)
4.10—4.35	(1H,m,)
7.93	(1H,d,J=12Hz,5-H)
9.12	(1H,S,2-H)

实 施 例 3

将(1-环丙基-6,7-二氟-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸-O³,O⁴)二(乙酸酯-O)-硼酸酯 2.0g, 顺-3-叔-丁氧羰基氨基-4-甲基吡咯烷 1.4g, 乙腈 6ml 和三乙胺 1.6g 加在一起, 在室温下搅拌 24 小时。

溶于乙酸乙酯后, 再用水洗涤。

在用无水硫酸钠干燥后, 浓缩并干燥, 得〔7-(顺-3-叔丁氧羰基氨基-4-甲基-1-吡咯烷基)-1-环丙基-6-氟-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸-O³,O⁴〕二(乙酸酯-O)-硼酸酯 2.8g (得率 98.2%)。

熔点: 146—148 °C

元素分析值(%)(以 C₂₈H₃₅BFN₃O₁₀ · 1 $\frac{3}{4}$ H₂O 计):

计算值: C, 52.97; H, 6.11; N, 6.62

实测值: C, 53.01; H, 5.73; N, 6.57

由本发明制得的〔1-环丙基-7-(3-甲基-1-哌嗪基)-6-氟-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸-O³,O⁴〕二(乙酸酯-O)硼酸酯和〔7-(3-氨基-4-甲基-1-吡咯烷基)-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸-O³,O⁴〕二(乙酸酯-O)-硼酸酯, 可转变成 8-烷氧基喹诺酮羧酸, 后者经下面的方法并可用于工业生产。

参 照 例 1

向 14.2g(29.1mmol) [1-环丙基-7-(3-甲基-1-哌嗪基)-6-氟-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸- O^3, O^4]二(乙酸酯-O)硼酸酯中加入 50ml(0.36mol) 三乙胺、264ml 乙醇和 66ml 水的混合物, 然后在搅拌下回流 6 小时。

将反应液冷却后, 滤去不溶物, 将滤液浓缩并干燥, 得黄色油状物。将此油状物在加热条件下溶于 240ml 乙醇, 冷却后, 过滤收集所生成的沉淀, 得 1-环丙基-7-(3-甲基-1-哌嗪基)-6-氟-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸 9.1g(83.4%)。

参 照 例 2

将 2.8g[7-(顺-3-叔丁氧羰基氨基-4-甲基-1-吡咯烷基)-1-环丙基-6-氟-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸- O^3, O^4]二(乙酸酯-O)-硼酸酯溶于二氯甲烷, 在用水冷却下滴加入 40ml 三氟乙酸。

在室温下搅拌 30 分钟后, 将其浓缩。在残渣中加入 40ml 水, 用 NaOH 水溶液中和后, 用乙酸乙酯进行提取。

将有机层用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸钠干燥, 然后浓缩并干燥。

加入 10ml 乙醇, 使其在加热下溶解, 冷却后过滤收集所生成的沉淀, 接着干燥, 得 7-(顺-3-氨基-4-甲基-1-吡咯烷基)-1-环丙基-6-氟-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧代-3-喹啉羧酸 1.0g(57.4%)。

熔点: 214—215 °C。