(19) *HU*

MAGYAR NÉPKÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(11)

196 782

B

Nemzetközi osztályjelzet:

(51) NSZO.

C 07 D 401/04

C 07 D 215/58

A bejelentés napja: (22) 1985. XII. 9. (21) 4691/85

A közzététel napja: (41)(42) 1987. XII. 28.

Megjelent: (45) 1989. 09. 04.

Országos Találmányi Hivatal Szabadalmi Tár. TULAJDONA

Feltaláló(k): (72)

dr. Hermecz István,	20%
dr. Kereszturi Géza,	15%
Vasvárinédr. Debreczy Lelle,	10%
dr. Horváth Ágnes,	10%
Budapest, dr. Balogh Mária,	10%
Dunakeszi, dr. Mészáros Zoltán	10%
dr. Kovács Gábor,	7,5%
Ritli Péter,	7,5%
Pajor Anikó,	5%
Sipos Judit,	5%
Budapest, HU	

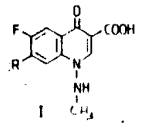
Szabadalmas: (73)

CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára, Rt., Budapest, HU

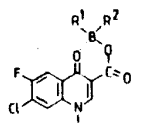
(54) **Eljárás kinolin-karbonsav származékok előállítására**

(57)KIVONAT

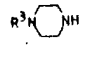
A találmány tárgya eljárás az antibakteriális hatású I általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható savaddiciós sóik előállítására. A képletben R jelentése piperazinil- vagy 4-metil-piperazinil-csoport. Az I általános képletű vegyületek oly módon állíthatók elő, hogy valamely II általános képletű vegyületet – a képletben R^1 és R^2 jelentése halogénatom, 2–6 szénatomszámú, adott esetben halogénatommal szubsztituált alifás aciloxi-csoport, vagy 7-11 szénatomszámú, aromás aciloxi-csoport – egy III általános képletű piperazin-származékkal vagy sójával reagáltatjuk – a képletben R^3 jelentése hidrogénatom, vagy metil-csoport –, és a kapott IV általános képletű vegyületet – a képletben R, R^1 és R^2 jelentése a fent megadott –, izolálás után, vagy izolálás nélkül hidrolizáljuk és a kapott I általános képletű vegyületet kívánt esetben sójává alakítjuk, vagy sójából felszabadítjuk.



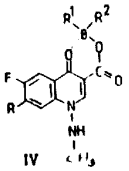
I



II



III



IV

A találmány 7-szubsztituált-6-fluor-1-metilamino-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsavak és gyógyászatilag alkalmazható savaddiciós sóik új előállítására vonatkozik.

Ismeretes, hogy az I általános képletű 6-fluor-1-metilamino-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsavak, (mely képletben R jelentése piperazinil- vagy 4-metil-piperazinil-csoport) kiemelkedő antibakteriális aktivitással rendelkeznek (Journal of Medicinal Chemistry 1984, 27, 1103, Antimicrobal Agents and Chemotherapy 1984, 25, 377, 1984, 26, 104, 275, 421, 781, 933, 1985, 27, 4 és 499, European Journal of Clinival Microbiology 1984, 3, 344, Clin. Therapy 1984, 7, 73).

Előállításuk 6-fluor-7-klór-1-metilamino-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsav és ciklusos aminok piridinben, vagy metoxietanolban forrásponton nitrogén védőatmoszférában 15–22 órás reagáltatásával történik (90.424 számú európai szabadalmi leírás, 84 01, 468 számú japán szabadalmi leírás, Journal of Medicinal Chemistry 1984, 25, 377).

Találmányunk szerint az I általános képletű 7-szubsztituált-6-fluor-1metilamino-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsavak (mely képletben R jelentése a fent megadott) egyszerű úton, jó hozammal rövid reakcióidő alkalmazásával állíthatók elő a II általános képletű borát származékok (mely képletben R^1 és R^2 jelentése azonos vagy eltérő, halogénatom, 2–6 szénatomszámú, adott esetben halogénezett alifás aciloxicsoport, vagy 7–11 szénatomszámú aromás aciloxicsoport) és a III általános képletű ciklusos aminok vagy sóik (mely képletben R^3 jelentése hidrogénatom, vagy metilcsoport) reagáltatása során képződő IV általános képletű borát származékok (mely képletben R, R^1 és R^2 jelentése a fent megadott) hidrolizisével. Az eljárás előnyös foganatosítási módja szerint a IV általános képletű borátszármazékokat (mely képletben R, R^1 és R^2 jelentése a fentiekben megadott izolálás nélkül alakítjuk át az I általános képletű kinolin-3-karbonsavakká.

A II általános képletű borát származékokat, adott esetben inert szerves oldószer és savkötő jelenlétében reagáltatjuk a III általános képletű ciklusos aminokkal.

Inert szerves oldószerként előnyösen alkalmazhatunk savamidokat, például dimetilformamidot, dimetilacetamidot, ketonokat, például acetont, metil-etil-ketont, étereket, például dioxánt, tetrahidrofuránt, dietil-étert, észtereket, például dioxánt, tetrahidrofuránt, dietil-étert, észtereket, így etil-acetátot, metil-acetátot, etil-propionátot, szulfoxidokat, így dimetil-szulfoxidokat, alkoholokat, például metanolt, etanolt, 1-dekanolt, butanolt.

Savmegkötőként szerves és szervetlen bázisokat alkalmazhatunk. Szerves bázisként trialkilaminokat, például trietilamint, tributilamint, ciklusos aminokat, így piridint, 1,5-diazabociklo[5.4.0]undec-5-ént, 1,5-diazabiciklo[4,3,0]non-5-ént, 1,4-diazabiciklo[2,2,2]-oktánt, míg szervetlen bázisként alkáli fémek és alkáli földfémek hidroxidjait és karbonátjait alkalmazhatjuk. Így -alkalmazhatunk savmegkötőként kálium-karbonátot, kálium-hidrogén-karbonátot, nátrium-hidroxidot, kálicum-hidroxidot. Kívánt esetben savmegkötőként alkalmazhatjuk a III általános képletű aminok feleslegét.

A II általános képletű bór származékokat és a III általános képletű aminokat, az alkalmazott oldószertől is függően, 0–200°C közötti hőmérsékleten reagáltatjuk 0,5–10 órás reakcióidő mellett. Az alkalmazott reakcióidő függ a választott reakcióhőmérséklettől. A reakcióhőmérséklet emelése rövidebb reakcióidő alkalmazását teszi lehetővé. Kívánt esetben a fentiektől eltérő körülményeket is alkalmazhatunk.

A IV általános képletű borátokat (mely képletben R, R^1 és R^2 jelentése a fentiekben megadott) kívánt esetben izolálás után, savas vagy bázikus körülmények között hidrolizálhatjuk az I általános képletű kinolin-3-karbonsav származékokká (mely képletben R jelentése a fent megadott). A IV általános képletű vegyület például hűtés hatására kiválik a reakcióelegyből, melyből így adott esetben szűréssel vagy centrifugálással kívánt esetben kinyerhető.

A bázikus körülmények között végzett hidrolizisnél előnyösen alkalmazhatók alkáli fémek hidroxidjainak vagy karbonát-sóinak, továbbá alkáli földfémek hidroxidjainak vizes oldatai. Eljárásunk különösen előnyös kivitelezési módja esetén a IV általános képletű vegyületek hidrolizisét nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, nátrium-karbonát, kálium-hidrogén-karbonát, kálium-karbonát, kalcium-hidroxi vizes oldatával melegítéssel hajtjuk végre. Kívánt esetben a hidrolizist szerves bázisok, például trietilamin alkalmazásával is elvégezhetjük.

A savas körülmények között végzett hidrolizisnél előnyösen alkalmazhatjuk ásványi savak vizes oldatát. Eljárásunk különösen előnyös megvalósítási módja szerint a IV általános képletű borátok hidrolizisét például hidrogén-klorid, hidrogén-bromid, kénsav és foszforsav vizes oldatával történő melegítéssel hajtjuk végre. Kívánt esetben a hidrolizist szerves savak, például ecetsav, propionsav alkalmazásával is elvégezhetjük.

Kívánt esetben a IV általános képletű vegyületek vizes közegben végzett hidrolizisét vízzel elegyedő szerves oldószer jelenlétében hajtjuk végre. Szerves oldószerként alkoholokat, például metanolt, etanolt, ketonokat, például acetont, étereket, például dioxánt, savamidokat, például formamidot dimetil-formamidot, szulfoxidokat, például dimetil-szulfoxidot, továbbá például piridint alkalmahatunk.

A képződött I általános képletű kinolin-3-karbonsavakat például a vizes oldat pH értékének megfelelő értékre történő beállításával, majd a kivált kristályok például centrifugálással vagy szűréssel történő elválasztásával, vagy a vizes reakcióelegy liofilizálásával izolálhatjuk.

Kívánt esetben az I általános képletű kinolin-3-karbonsavakat (mely képletben R jelentése a fent megadott) ismert módon gyógyászatilag alkalmazható savaddiciós sóivá alakíthatjuk. Előnyösen képezhetünk savaddiciós sókat, például hidrogén-halogenidekkel, szulfonsavakkal, kénsavval szerves savakkal, így előállíthatjuk a kloridokat, bromidokat, 4-metilfenil-szulfonátokat, metánszulfonátokat, melátokat, fumarátokat, benzoátokat.

A kiindulási II általános képletű kinolin származékok (mely képletben R^1 és R^2 jelentése a fent megadott) például a 6-fluor-7-klór-1-metil-amino-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsav (90.424 számú európai szabadalmi leírás) és különböző bór származékok így például az V általános képletű bór-származékok (mely képletben R^1 és R^2 jelentése a fent megadott

és R^4 jelentése R^1 és R^2 jelentésével azonos), vagy fluorbórsav vizes vagy szerves közegben végzett reagáltatásával állíthatók elő.

Eljárásunk további részleteit a példákban ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk.

Példák

1. 7,26 g 6-Fluor-7-klór-1-(metil-amino)-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsav-difluorbórsav-anhidridet 6,87 g 4-metil-piperazinnal 36 ml dimetil-szulfoxidban kevertetve 110 °C-on 3 órán át reagáltatjuk. A reakcióidő előrehaladtával fokozatosan sárga kristályok válnak ki a reakcióelegyből. A képződött 6-fluor-1-(metil-amino)-7-(4-metil-piperazino)-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsav-difluorbórsavanhidridet a reakcióelegyből történő izolálás nélkül az alábbiak szerint hidrolizáljuk.

A reakcióelegyet 80 °C-ra hűtjük és 58 ml 6 vegyesszázalékos nátrium-hidroxid vizes oldatát adagoljuk a reakcióelegyhez 5 perc alatt. A reakcióelegyet forrásig melegítjük és 2 órán át enyhe forrás közben kevertetjük. Ezután a szobahőmérsékletre hűtött oldatot megszűrjük és az oldat pH-ját ecetsav adagolásával 7,2 értékre állítjuk. A kapott kristályos elegyet egy éjszakán át hűtőszekrénybe téve kristályosodni hagyjuk. Másnap a kivált kristályokat szűrjük, kétszer egymás után 10 ml vízzel, majd 5 ml metanollal mossuk. Így 5,8 g (76,1%) 6-fluor-1-(metil-amino)-7-(4-metil-piperazino)-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsavat kapunk.

Bomláspont: 300–301 °C (dimetil-formamid)

Analízis a $C_{16}H_{19}FN_4O_3$ képlet alapján:

Számított: C= 57,47%, H= 5,72=, N= 16,75%.

talált: C= 57,71%, H= 5,70%, N= 16,68%.

2. 6,37 g 6-Fluor-7-klór-1-(metil-amino)-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsav-difluorbórsav-anhidridet t5,18 g piperazinnal 32 ml dimetil-szulfoxidban keverés közben 110 °C-on 3 órát reagáltatjuk. Ezután a reakcióelegyhez 51 ml 6 vegyesszázalékos nátrium-hidroxid oldatot adagolunk és a vizes reakcióelegyet 2 órát gyenge forrásban tartva kevertetjük. A megszűrt reakcióelegyet vákuumban két-harmad térfogatra pároljuk, majd az oldat pH értékét ecetsav adagolással 6,5–7-es érték közé állítjuk. A reakcióelegyet hűtőszekrénybe téve másnapig kristályosodni hagyjuk. A kivált kristályokat szűrjük, kétszer egymás után 10 ml vízzel, majd 5 ml metanollal mossuk. Így 5,3 g (82%) 6-fluor-1-(metil-amino)-7-pieprazino-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsavat kapunk.

Bomláspont: 289–191 °C (dimetil-formamid).

Analízis a $C_{15}H_{17}FN_4O_3$ képlet alapján:

számított: C= 56,24%, H= 5,34%, N= 12,49%.

talált: C= 56,15%, H= 5,37%, N= 12,61%.

1 g 6-Fluor-1-(metil-amino)-7-piperazino-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsavat 1,5 ml víz és 0,6 g p-toluolszulfonsavval kezelünk és a reakcióelegyet 10 ml metil-etil-ketonba adagoljuk. A reakcióelegyet egy éjszakán át hűtőszekrényben hagyjuk kristályosodni. Másnap a kivált kristályokat szűrjük, metil-etil-ketonnal mossuk. Így 1,3 g (84,5%) 6-fluor-1-(metil-amino)-7-piperazino-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsav p-toluolszulfonát sóját kapjuk, amely 225–228 °C-on olvad.

Analízis a $C_{15}H_{17}FN_4O_3 \cdot C_7H_8O_3S$ képlet alapján:

számított: C= 53,65%, H= 5,11%, N= 11,37%.

talált: C= 53,89%, H= 4,96%, N= 11,25%.

3. Kiindulási anyag előállítása 5 g Etil-6-fluor-1-(N-formil-N-metil-amino)-7-klór-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karboxilátot 25 ml 50 vegyesszázalékos hidrogén-fluorbórsav vizes oldatában 4 órát 90–95 °C-on kevertetjük. Másfél óra elteltével fokozatosan kristálykiválás kezdődik. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd hűtőszekrénybe téve az elegyet egy éjszakán át kristályosodni hagyjuk. A kivált kristályokat másnap szűrjük, kevés vízzel mossuk. Így 4,55 g (93,4%) 6-fluor-7-klór-1-(metil-amino)-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsav-difluorbórsav-anhidridet kapunk, amely 277 °C-on bomlik.

Analízis a $C_{11}H_7BF_3ClN_2O_3$ képlet alapján:

számított: C= 41,48%, H= 2,21%, N= 8,79%.

talált: C= 41,59%, H= 2,34%, N= 8,58%.

4. 0,797 g [6-fluor-7-klór-1,4-dihidro-1 (metil-amino)-4-oxo-3-kinolinkarboxilát-0^3,0^4]-bisz-acetát-0)-bórt 0,6 g 4-metil-piperazinnal reagáltatunk 5 ml dimetil-szulfoxidban 110 °C-on két órán át. Ezután 5,1 ml 6 vegyesszázalékos nátrium-hidroxid vizes oldatát adjuk hozzá és 1 órán át kevertetjük 110 °C-on. Majd a reakcióelegyet mintegy 40 °C-ra hűtve a pH értékét 96 vegyesszázalékos ecetsavval 6,5-re állítjuk. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtve kristálykiválást tapasztalunk. Egy éjjelen át hűtőszekrényben állni hagyjuk, 15 ml vízzel hígítjuk és a kivált kristályokat kiszűrjük. Vízzel és hideg metanollal mossuk. Így 0,56 g (84%) 6-fluor-1,4-dihidro-1-(metil-amino)-7-(4-metil-piperazino)-4-oxo-kinolin-3-karbonsavat kapunk. Dimetil-formidból átkristályosítva 293 °C-on bomlik.

Analízis a $C_{16}H_{19}FN_4O_3$ képlet alapján

számított: C= 57,48%, H= 5,73%, N= 16,76%,

talált: C= 58,00%, H= 5,90%, N= 16,90%.

Kiindulási anyag előállítása

0,568 g bórsavat 3,28 g ecetsavanhidriddel 1 mg cink-klorid jelenlétében reagáltatunk, miközben a reakcióelegy hőmérséklete 46 °C-ra emelkedik. A fehér szuszpenziót lassan 100 °C-ra melegítjük, és 2,0 g etil-7-klór-6-fluor-1,4-dihidro-1-(N-formil-N-metil-amino)-4-oxo-kinolin-3-karboxilátot adunk hozzá, amelyet előzőleg 10 ml 96 vegyesszázalékos ecetsavban feloldottunk. A reakcióelegyet tovább melegítjük 110 °C-on 2 órán át. Az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük és 40 ml hideg vízzel hígítjuk. A kivált kristályokat kiszűrjük, vízzel majd hideg abszolút etanollal mossuk, szárítjuk. 1,75 g vajszínű, kristályos [6-fluor-7-klór-1,4-dihidro-1-(metil-amino)-4-oxo-kinolin-3-karboxilát-0^3, 0^4]-bisz(acetát-0)-bórt kapunk.

Bomláspont: 272 °C

Állás közben az anyalúgból további 0,45 g anyag válik ki.

Analízis a $C_{15}H_{13}BClFN_2O_7$ képlet alapján.

számított: C= 45,55%, H= 3,31%, N= 3,54%.

talált: C= 45,20%, H= 3,20%, N= 3,60%.

5. 0,797 g [5-Fluor-7-klór-1,4-dihidro-1-(metil-amino)-4-oxo-kinolin-3-karboxilát-0^3, 0^4]-bisz(ace-

tát-0)-bórt 0,52 g piperazinnal reagáltatunk 5 ml dimetil-szulfoxidban 110 °C-on 2 órán át. Ezután 5,1 ml 6 vegyesszázalékos nátrium-hidroxid vizes oldatát adjuk a reakcióelegyhez és 1 órán keresztül gyenge forrásban tartjuk. Már 10 perc elteltével kristálykiválás tapasztalható. A reakcióelegyet 40 °C-ra hűtjük és 96 vegyesszázalékos ecetsavval a pH értéket 6,5-re állítjuk, majd 5 ml vízzel a szuszpenziót hígítjuk. A kivált kristályokat kiszűrjük, vízzel és abszolút etanollal mossuk. Így 0,42 g (65%) sárgás drapp színű 6-fluor-1,4-dihidro-1-(metil-amino)-7-piperazino-4-oxo-kinolin-3-karbonsavat kaptunk.

Analízis a $C_{15}H_{17}FN_3O_3$ képlet alapján.
számított: C= 56,24%, H= 5,35%, N= 17,49%.
talált: C= 55,90%, H= 5,50%, N= 17,80%.

6. 0,426 g [6-Fluor-7-klór-1,4-dihidro-1-(metil-amino)-4-oxo-kinolin-3-karboxilát-0^3, 0^4]-bisz(propanoát-0)-bórt 0,3 g 4-metil-piperazinnal reagáltatunk 2,5 ml dimetil-szulfoxidban 2 órán át 110 °C-on. Ezután 2,5 ml 6 vegyesszázalékos nátrium-hidroxid vizes oldatát adjuk hozzá és tovább melegítjük a fenti hőmérsékleten 1 órán keresztül. A reakcióelegyet mintegy 40 °C-ra hűtve a pH értékét 96 vegyesszázalékos ecetsavval 6,5-re állítjuk. Azonnal kristálykiválást tapasztalunk. A reakcióelegyet egy éjjelen át hűtőszekrényben tartva a kivált kristályokat kiszűrjük, kevés vízzel, metanollal mossuk. Így 0,22 g (66%) 6-fluor-1,4-dihidro-1-(metil-amino)-7-(4-metil-piprazino)-4-oxo-kinolin-3-karbonsavat kapunk, amely dimetil-formamidból átkristályosítva 294 °C-on bomlik. Az előző példában nyert anyaggal bármilyen arányban elkeverve olvadáspont-depressziót nem tapasztaltunk.

7. 10 g 6-Fluor-1-(metil-amino)-7-(4-metil-piperazino)-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsavat 15 ml vízben 6 g p-toluol-szulfonsavval reagáltatunk 5 percen át 80 °C-on, majd a lehűtött reakcióelegyhez 20 ml acetont adunk és 1 órán át 0 °C-on hűtjük. A kivált kristályokat kiszűrjük, acetonnal mossuk és szárítjuk. Így 13,2 g (87%) 6-fluor-1-(metil-amino)-7-(4-metil-piperazino)-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsav p-toluol-szulfonát sóját kapjuk, amelynek olvadáspontja 234 °C.

Analízis a $C_{16}H_{19}FO_3N_4 . C_7H_8O_3S$ alapján:
számított: C= 54,53%, H= 5,37%, N= 11,06%.
talált: C= 54,42%, H= 5,22%, N= 11,16%.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az I általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható savaddiciós sóik előállítására – a képletben
R jelentése piperazinil – vagy 4-metil-piperazinil-csoport –,
azzal jellemezve, hogy valamely II általános képletű vegyületet
– a képletben
R^1 és R^2 jelentése halogénatom, 2–6 szénatomszámú, adott esetben halogénatommal szubsztituált alifás aciloxi-csoport, vagy 7–11 szénatomszámú, aromás aciloxi-csoport –
egy III általános képletű piperazin-származékkal vagy sójával reagáltatjuk
– a képletben
R^3 jelentése hidrogénatom, vagy metil-csoport-, és a kapott IV általános képletű vegyületet
– a képletben
R, R^1 és R^2 jelentése a fent megadott-, izolálás után, vagy izolálás nélkül hidrolizáljuk, és a kapott I általános képletű vegyületet kívánt esetben sójává alakítjuk, vagy sójából felszabadítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a II és III általános képletű vegyületeket
– ahol a képletben
R^1, R^2 és R^3 jelentése az 1. igénypontban megadott – szerves oldószer, előnyösen savamid, szulfoxid, keton, alkohol, éter vagy észter jelenlétében reagáltatjuk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy szerves oldószerként dimetil-szulfoxidot alkalmazunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a II és III általános képletű vegyületeket,
– ahol a képletben
R^1, R^2 és R^3 jelentése az 1. igénypontban megadott – savmegkötőszer jelenlétében reagáltatjuk.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy savmegkötőszerként a III általános képletű vegyület feleslegét alkalmazzuk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a hidrolizist lúgos közegben végezzük.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy lúgként alkálihidroxidot, alkáliföldfémhidroxidot, vagy szerves bázis, előnyösen trietilamin vizes oldatát alkalmazzuk.

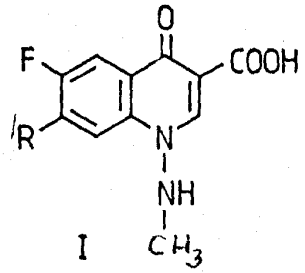
1 db rajz

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal
Felelős kiadó: Himer Zoltán o.v.

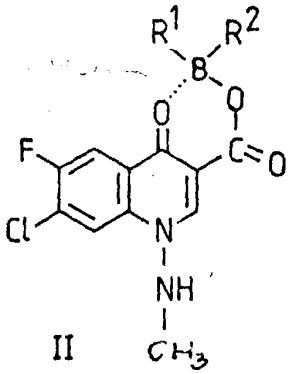
KÓDEX

4

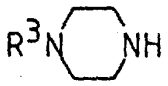
196.782
Nemzetközi osztályozás: C 07 D 401/04
C 07 D 215/58



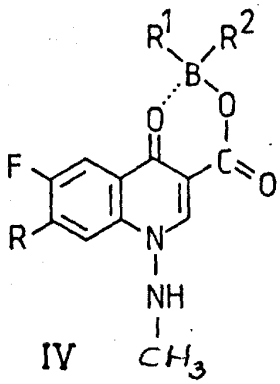
I



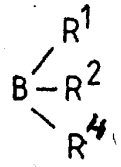
II



III



IV



V