



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

252835

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 215/56

(22) Přihlášeno 12 11 85
(21) PV 8132-85
(32) (31) (33) Právo přednosti od 15 11 84
(P 34 41 788.5) Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 12 03 87

(45) Vydáno 15 07 88

(72) Autor vynálezu

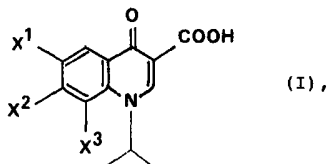
GROHE KLAUS dr., ODENTHAL, SCHRIEWER MICHAEL dr., LEVERKUSEN,
ZEILER HANS-JOACHIM dr., VELBERT, METZGER KARL GEORG dr., WUPPERTAL (NSR)

(73) Majitel patentu

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, LEVERKUSEN (NSR)

(54) Způsob výroby alkyl-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin- karboxylových kyselin

Je popsán způsob výroby alkyl-1-cyklo-
propyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-
karboxylových kyselin obecného vzorce I

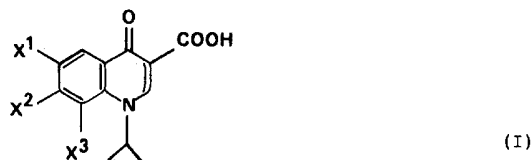


v němž obecné symboly mají význam
uvedený v definici. Vyráběné sloučeniny
se používají jako léčiva a jako stimulatory
růstu zvířat.

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů alkyl-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny, které mají cenné antibakteriální účinky a mohou se používat jako účinné složky antibakteriálních prostředků k léčbě chorob.

Z DE-OS 3 033 157 a 3 142 854 jsou již známy 7-amino-1-cyklopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-7-ridin-3-karboxylové kyseliny a 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-piperazinochinolin-3-karboxylové kyseliny, jakož i jejichž použití jako antibakteriálních prostředků.

Nyní bylo zjištěno, že nové alkyl-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny obecného vzorce I

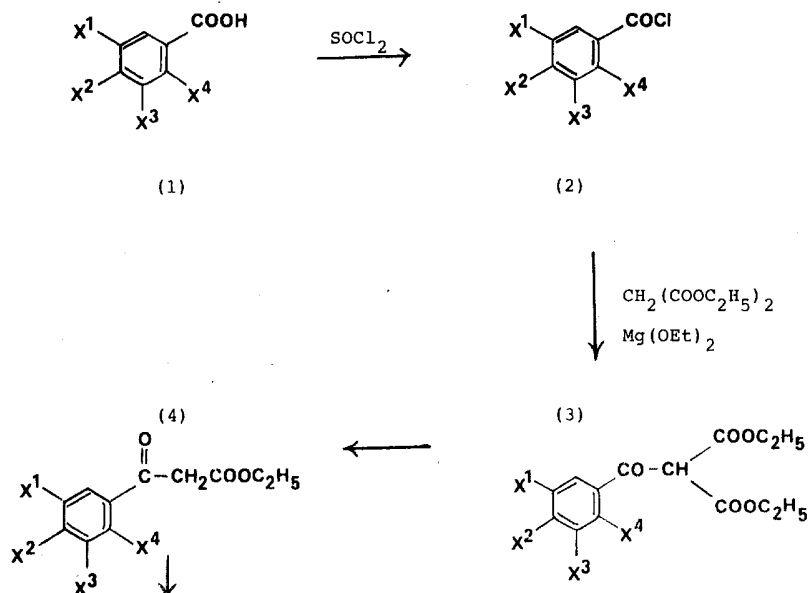


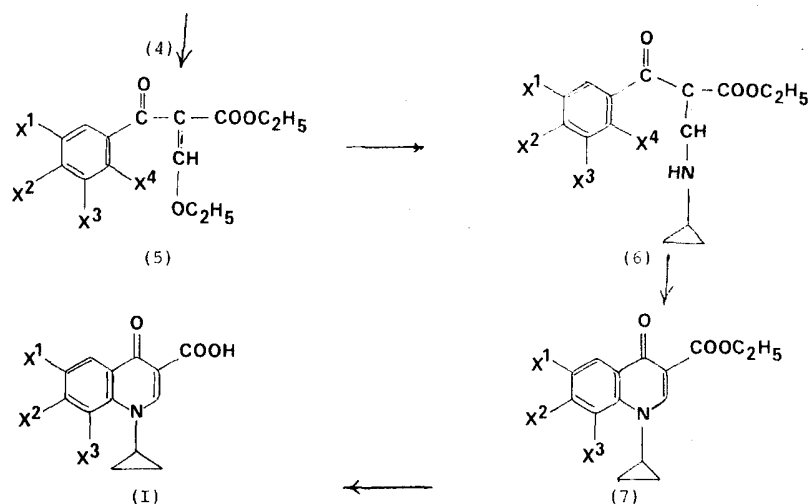
ve kterém

X^1 , X^2 a X^3 znamenají atom vodíku nebo/a alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku s tím, že nejméně jeden ze zbytků X^1 , X^2 nebo X^3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, a dále mohou X^1 , X^2 a X^3 znamenat nitroskupinu nebo atom halogenu, výhodně atom fluoru nebo atom chloru, jakož i jejich farmaceuticky použitelné soli mají cenné antibakteriální vlastnosti a mohou se tudíž používat jako antibakteriálně účinná léčiva.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli jsou vhodné jako účinné látky v humánní medicíně, přičemž k veterinární medicíně nutno počítat rovněž profylaktické ošetřování ryb. Dále se mohou tyto sloučeniny používat jako stimulanty růstu zvířat.

Alkyl-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny obecného vzorce I se mohou připravovat podle následujícího reakčního schématu:





příčemž

X^4 znamená atom halogenu, výhodně atom chloru nebo fluoru, nebo nitroskupinu.

Podle uvedeného reakčního schématu se dietylster malonové kyseliny acyluje v přítomnosti ethoxidu hořečnatého působením substituovaného benzoylhalogenidu (2) na ester aroylmalonové kyseliny (3) (srov. Organicum, 3.vydání 1964, str. 438).

Parciálním zmýdelněním a dekarboxylací sloučeniny vzorce (3) ve vodném prostředí v přítomnosti katalytického množství kyseliny sírové nebo p-toluensulfonové kyseliny se získá v dobrém výtěžku etylester aroyloctové kyseliny (4), který se převede působením směsi trihylesteru o-mravenčí kyseliny a acetanhydridu na substituovaný etylester 3-ethoxyakrylové kyseliny (5). Reakce uvedené sloučeniny (5) s cyklopropylaminem v rozpouštědle, jako například v metylenchloridu, etylalkoholu, chloroformu, cyklohexanu nebo toluenu vede při mírné exotermní průběhu k žádanému meziproduktu (6).

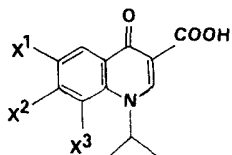
Cyklizační reakce (6) → (7) se provádí v rozmezí teplot od asi 60 do 300 °C, výhodně při 80 až 180 °C.

Jako ředidla pro cyklizační reakci se mohou používat dimetylsulfoxid, N-metylpyrrolidon, sulfolan, hexametyltriamid fosforečné kyseliny a výhodně N,N-dimetylformamid.

Jako činidla, která vážou kyselinu, přicházejí pro tento reakční stupeň v úvahu terc. butoxid draselný, butyllithium, fenyllithium, fenylmagnesiumbromid, methoxid sodný, hydrid sodný a zvláště výhodně uhličitán draselný nebo uhličitán sodný. Přitom může být také výhodně používat 10 molárních % báze.

Hydrolýza esteru (7) probíhající v posledním stupni za bazických nebo kyselých podmínek vede k alkyl-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylovým kyselinám obecného vzorce I.

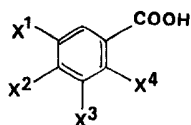
Předmětem předloženého vynálezu je tudíž způsob výroby alkyl-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylových kyselin obecného vzorce I



(I),

v němž

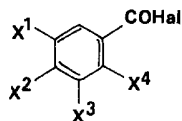
X^1 , X^3 a X^2 mají shora uvedený význam, který spočívá v tom, že se substituované benzoové kyseliny obecného vzorce 1



(1),

v němž

X^1 , X^2 a X^3 mají shora uvedené významy, a X^4 znamená nitroskupinu, atom halogenu, výhodně atom chloru nebo atom fluoru, převedou, například reakcí s SOCl_2 , na odpovídající halogenid kyseliny obecného vzorce (2)

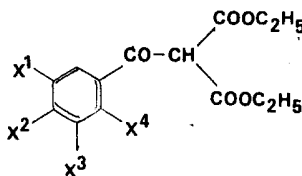


(2),

v němž

X^1 , X^2 , X^3 a X^4 mají shora uvedený význam a

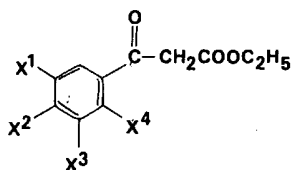
Hal znamená atom halogenu, výhodně atom chloru, substituovaný benzoylhalogenid obecného vzorce 2 se acyluje dietylsterem malonové kyseliny v přítomnosti methoxidu hořečnatého za vzniku esteru aroylmalonové kyseliny obecného vzorce 3



(3),

v němž

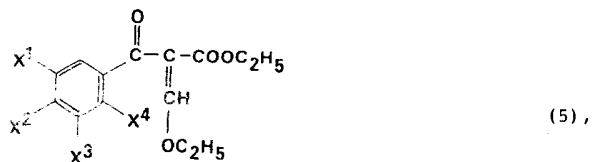
X^1 , X^2 , X^3 a X^4 mají shora uvedený význam, ester aroylmalonové kyseliny obecného vzorce 3 se převede parciálním zmýdelněním a dekarboxylací ve vodném prostředí působením katalytického množství sírové kyseliny nebo p-toluensulfonové kyseliny na etylester aroyloctové kyseliny obecného vzorce 4



(4)

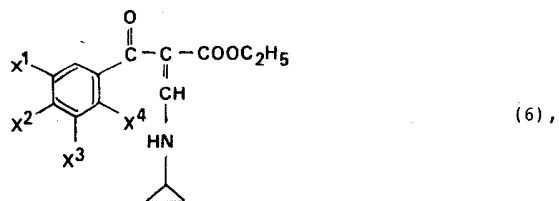
v němž

X^1 , X^2 , X^3 a X^4 mají shora uvedený význam, etylester aroyloctové kyseliny obecného vzorce 4 se pak nechá reagovat se směsí trietylsteru orthomravenčí kyseliny a acetanhydridu za vzniku substituovaného etylesteru 3-ethoxyakrylové kyseliny obecného vzorce 5



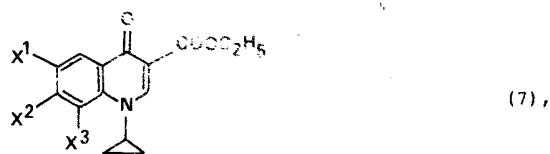
v němž

X^1 , X^2 , X^3 , X^4 mají shora uvedený význam, reakční produkt obecného vzorce 5 se převede působením cyklopropylaminu v rozpouštědle, jako v metylenchloridu, alkoholu, chloroformu, cyklohexanu nebo toluenu, na meziprodukt obecného vzorce 6



v němž

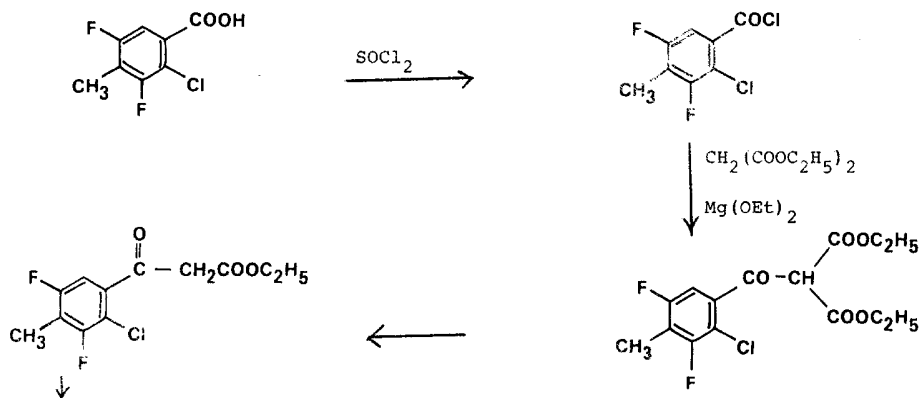
X^1 , X^2 , X^3 a X^4 mají shora uvedený význam, získaný meziprodukt obecného vzorce 6 se cyklizuje při teplotách od 60 do 300 °C za vzniku sloučeniny obecného vzorce 7

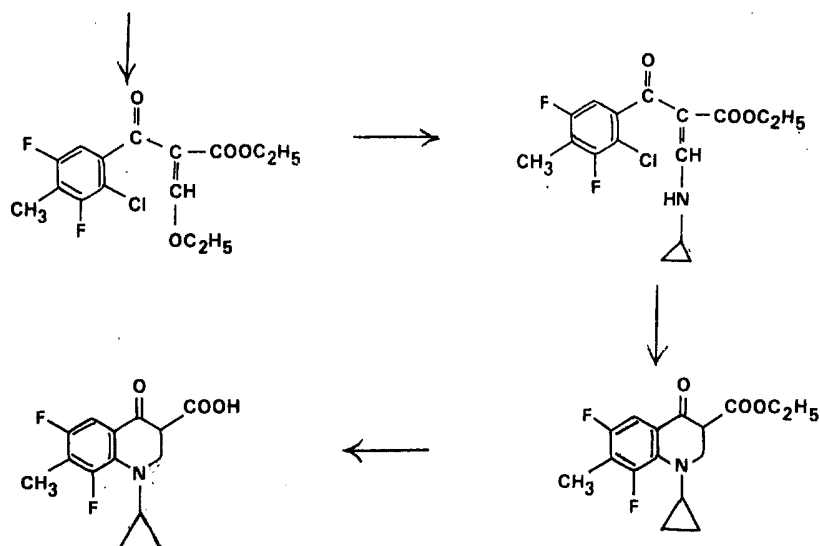


v němž

X^1 , X^2 a X^3 mají shora uvedený význam, a konečně se sloučenina obecného vzorce 7 zmýdelní na sloučeniny obecného vzorce I a ty se popřípadě převádějí na své farmaceuticky upotřebitelné soli.

Použije-li se jako výchozí látky 2-chlor-3,5-difluor-4-methylbenzoylchloridu, pak lze průběh reakce postupem podle vynálezu znázornit následujícím reakčním schématem:





V literatuře jsou popsány následující benzoylhalogenidy nebo odpovídající benzoové kyseliny, které se používá jako výchozí látky:

chlorid 2,5-dichlor-4-metylbenzoové kyseliny,
 chlorid 5-brom-2-chlor-4-metylbenzoové kyseliny,
 chlorid 2-chlor-3,5-dinitro-4-metylbenzoové kyseliny,
 chlorid 2,4-dinitro-5-metylbenzoové kyseliny,
 chlorid 2,5-dichlor-4-metyl-3-nitrobenzoové kyseliny,
 chlorid 2,4-dichlor-3-metylbenzoové kyseliny,
 chlorid 2,4-dichlor-5-metylbenzoové kyseliny,
 chlorid 2-chlor-4,5-dimetylbenzoové kyseliny,
 chlorid 2-chlor-4-metyl-5-nitrobenzoové kyseliny,

Syntézy nových benzoylhalogenidů se popisují v příkladové části.

Jako nové účinné látky lze jednotlivě uvést následující sloučeniny:

1-cyklopropyl-6,8-difluor-7-metyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylovou kyselinu,
 1-cyklopropyl-6-fluor-7-metyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylovou kyselinu,
 6-chlor-1-cyklopropyl-7-metyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylovou kyselinu,
 7-chlor-1-cyklopropyl-8-metyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylovou kyselinu,
 8-chlor-1-cyklopropyl-6-fluor-7-metyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylovou kyselinu,
 6-chlor-1-cyklopropyl-8-fluor-7-metyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylovou kyselinu,
 7-chlor-1-cyklopropyl-6-fluor-8-metyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylovou kyselinu,
 1-cyklopropyl-6-fluor-7-metyl-8-nitro-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylovou kyselinu,
 1-cyklopropyl-7-metyl-6,8-dinitro-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylovou kyselinu,
 1-cyklopropyl-6-metyl-7-nitro-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylovou kyselinu,
 6-chlor-1-cyklopropyl-7-metyl-8-nitro-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylovou kyselinu,
 7-chlor-1-cyklopropyl-6-metyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylovou kyselinu,
 1-cyklopropyl-6,7-dimetyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylovou kyselinu,
 1-cyklopropyl-6,7-dimetyl-8-nitro-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylovou kyselinu,
 1-cyklopropyl-7-metyl-6-nitro-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylovou kyselinu jakož i
 jejich farmaceuticky použitelné soli s alkalickými kovy, soli s kovy alkalických zemin
 nebo jejich hydráty.

Sloučeniny vyráběné postupem podle vynálezu mají vynikající antimikrobiální vlastnosti.

Zejména pak jsou sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné soli široce bakteriostaticky a baktericidně účinné proti gram pozitivním bakteriím, jako jsou stafylokoky a streptokoky, a gram negativním bakteriím, jako jsou *Escherichia*, *Proteus*, *Providencia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Salmonella* a *Pseudomonas*. Tento výčet citlivých bakterií se uvádí jako příklad a proto v něm nelze v žádném případě spatřovat výčet omezujícího charakteru.

Zlepšení široká antibakteriální účinnost sloučenin obecného vzorce I a jejich solí umožňuje jejich použití jako účinných látek jak v humánní, tak i ve veterinární medicíně, přičemž se uvedené látky hodí jak k prevenci, tak i k léčbě systemických nebo lokálních bakteriálních infekcí, zejména močových cest. Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli se mohou dále používat jako přísady do krmiv k podpoře růstu a k lepšímu zhodnocování krmiv při chovu zvířat, zejména při pěstování dobytka na žír. Aplikace účinných látek se v takových případech provádí spolu s krmivem nebo/a pitnou vodou.

Farmaceutické přípravky obsahují vedle nových účinných látek vzorce I či jejich solí obvyklým způsobem netoxické, inertní farmaceuticky vhodné účinné látky. Takovými farmaceuticky vhodnými účinnými látkami jsou například plnidla a nastavovačla, pojidla, zvlhčovací prostředky, látky zpomalující rozpouštění, prostředky k urychlování resorpce, smáčedla, adsorpční prostředky nebo lubrikátory, které mohou mít pevnou, polopevnou nebo kapalnou konsistenci. Takovéto farmaceuticky vhodné nosné látky jsou odborníkovi známe.

Jako výhodné farmaceutické přípravky lze jmenovat tablety, dražé, tobolky, pilulky, granuláty, čípky, roztoky, suspenze a emulze, pasty, masti, gely, krémy, lotiony, pudry a spraye. Výroba těchto přípravků se provádí známými metodami obvyklým způsobem, například smísením nových účinných sloučenin s obvyklými nosnými látkami a přísadami. Účinná látka má být v uvedených farmaceutických přípravcích obsažena v koncentraci od asi 0,1 do 99,5 % hmotnostního, výhodně v koncentraci od asi 0,5 do 95 % hmotnostních z celkové hmotnosti směsi.

Příprava nových baktericidně účinných látek k potírání bakterií, které jsou vůči známým baktericidním prostředkům resistantní, představuje obohacení dosavadního stavu techniky.

V následující tabulce je uvedena účinnost některých sloučenin obecného vzorce I vyráběných podle tohoto vynálezu v testu, při němž se zjišťuje minimální inhibiční koncentrace.

T a b u l k a 1

sloučenina z příkladu č.	minimální inhibiční koncentrace ($\mu\text{g/ml}$)			
	1	2	3	4
<i>E. coli</i>	0,06	$\leq 0,015$	1	8
<i>E. coli</i> Neumann	$\leq 0,015$	$\leq 0,015$	1	4
<i>E. coli</i> A261	0,06	0,015	1	2
<i>Klebsiella pneum.</i> 63	0,25	$\leq 0,125$	2	8
<i>Klebsiella pneum.</i> 8 085	0,06	$\leq 0,015$	0,5	2
<i>Proteus vulgar.</i> 1 017	0,25	0,015	1	4
<i>Providencia stuartii</i> 12 012	0,25	0,03	2	8
<i>Staphylococcus aureus</i> 133	0,25	2	4	16
<i>Staphylococcus aureus</i> 1 756	0,5	2	2	16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> W.	4	8	32	>128

pokračování tabulky 1:

sloučenina z příkladu č.	minimální inhibiční koncentrace (μg/ml)			
	5	6	7	11
E. coli 4 418	0,5	≤0,015	≤0,015	4
E. coli Neumann	0,5	≤0,015	≤0,015	4
E. coli A261	0,5	≤0,015	≤0,015	8
Klebsiella pneum. 63	1	0,03	≤0,015	32
Klebsiella pneum. 8 085	0,25	≤0,015	≤0,015	2
Proteus vulgar. 1 017	1	≤0,015	≤0,015	32
Providencia stuartii 12 012	1	0,03	≤0,015	64
Staphylococcus aureus 133	1	≤0,015	≤0,015	32
Staphylococcus aureus 1 756	1	≤0,015	≤0,015	16
Pseudomonas aeruginosa W.	32	1	1	>128

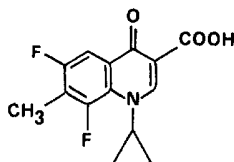
sloučenina z příkladu č.	minimální inhibiční koncentrace (μg/ml)			
	12	13	14	16
E. coli	≤0,015	4	4	0,5
E. coli Neumann	≤0,015	4	2	0,25
E. coli A261	≤0,015	4	2	0,25
Klebsiella pneum. 63	0,03	8	32	1
Klebsiella pneum. 8 085	0,03	2	2	0,125
Proteus vulgar. 1 017	0,06	4	4	0,5
Providencia stuartii 12 012	0,06	8	4	2
Staphylococcus aureus 133	0,125	64	128	8
Staphylococcus aureus 1 756	0,125	64	32	4
Pseudomonas aeruginosa W.	2	128	128	32

Legenda k tabulce 1:

Test byl prováděn zředovacím způsobem na agaru (Denley Multipoint-Inoculator)

V následujících příkladech provedení je vynález blíže ilustrován. Tyto příklady však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuji.

P ř í k l a d 1



4,5 g hořčkových hoblin se suspenduje v 10 ml bezvodého etanolu. K suspenzi se potom přidá 1 ml tetrachlormethanu a přikape se - pokud je reakce dosud v chodu - směs 29,7 g dietylésteru malonové kyseliny, 20 ml absolutního etanolu a 80 ml bezvodého toluenu při teplotě 50 až 60 °C. Potom se reakční směs zahřívá 1 hodinu na teplotu 50 až 60 °C, ochladí se směs pevného oxidu uhličitého a acetonu na teplotu -5 °C až -10 °C a při této teplotě se k reakční směsi pozvolna přikape roztok 41,7 g 2-chlor-3,5-difluor-4-methylbenzoylchloridu ve 20 ml absolutního toluenu.

Reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě 0 až 5 °C, reakční teplota se nechá přes noc vystoupit na teplotu místnosti, načež se za chlazení ledem nechá k reakční směsi přitéci směs 80 ml ledové vody a 12 ml koncentrované kyseliny sírové.

Jednotlivé fáze se oddělí a ještě dvakrát se provede dodatečná extrakce toluenem. Spojené toluenové roztoky se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získá se 65,1 g dietyleru 2-chlor-3,5-difluor-4-methylbenzoylmalonové kyseliny jakožto surový produkt.

K emulzi 65,1 g surového dietyleru 2-chlor-3,5-difluor-4-methylbenzoylmalonové kyseliny v 70 ml vody se přidá 0,1 g p-toluensulfonové kyseliny. Reakční směs se zahřívá za dobrého míchání po dobu 4,5 hodiny k varu, potom se ochlazená emulze několikrát extrahuje metylenchloridem, spojené metylenchloridové roztoky se jedenkrát promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a potom se rozpouštědlo oddestiluje ve vakuu. Frakcionací zbytku za vysokého vakua se získá 33 g etylesteru 2-chlor-3,5-difluor-4-methylbenzoyloctové kyseliny o teplotě varu 108 až 119 °C/9 Pa.

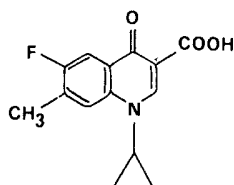
Směs 32,5 g etylesteru 2-chlor-3,5-difluor-4-methylbenzoyloctové kyseliny, 26,7 g etylesteru orthomravenčí kyseliny a 30,6 g acetanhydridu se zahřívá po dobu 2 hodin na teplotu 150 °C. Potom se ve vakuu vodní vývěvy a nakonec při vysokém vakuu při teplotě lázně asi 120 °C oddestilují těkavé podíly. Zbude 38,6 g surového etylesteru 2-(2-chlor-3,5-difluor-4-methylbenzoyl)-3-ethoxyakrylové kyseliny. Získaný produkt je dostatečně čistý pro další reakce.

K roztoku 38,7 g etylesteru 2-(2-chlor-3,5-difluor-4-methylbenzoyl)-3-ethoxyakrylové kyseliny ve 100 ml etanolu se za chlazení ledem a za míchání přikape 7,4 g cyklopropylaminu. Když odezní oxothermní reakce, míchá se reakční směs ještě 1/2 hodiny při teplotě místnosti, přidá se 110 ml vody, sraženina se za studena odfiltruje a vysuší se ve vakuu. Získá se 38,2 g etylesteru 2-(2-chlor-3,5-difluor-4-methylbenzoyl)-3-cyklopropylaminoakrylové kyseliny o teplotě tání 121 až 122 °C.

K roztoku 37,7 g etylesteru 2-(2-chlor-3,5-difluor-4-methylbenzoyl)-3-cyklopropylaminoakrylové kyseliny ve 100 ml bezvodého dimethylformamidu se přidá 16,5 g uhličitane draselného. Potom se reakční směs míchá 2 hodiny za varu pod zpětným chladičem a horká reakční směs se vylije na led. Sraženina se odfiltruje, dobře se promyje vodou a vysuší se ve vakuu pomocí chloridu vápenatého při teplotě 100 °C. Získá se 30,4 g etylesteru 1-cyklopropyl-6,8-difluor-7-methyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny o teplotě tání 177 až 179 °C.

Směs 30 g etylesteru 1-cyklopropyl-6,8-difluor-7-methyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny, 210 ml ledové kyseliny octové, 160 ml vody a 23,5 ml koncentrované kyseliny sírové se zahřívá po dobu 2 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se potom ve formě horké suspenze vylije na led, sraženina se odfiltruje, dobře se promyje vodou a vysuší se ve vakuu při teplotě 100 °C. Tímto způsobem se získá 25,9 g čisté 1-cyklopropyl-6,8-difluor-7-methyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny o teplotě tání 227 až 229 °C.

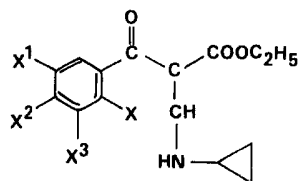
P ř í k l a d 2



Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1 se za použití 2,5-difluor-4-methylbenzoylchloridu jako výchozí látky ve srovnatelných výtěžcích získá etylester 2,5-difluor-4-methylbenzoyloctové kyseliny o teplotě varu 120 až 130 °C/9 Pa, etylester 2-(2,5-difluor-4-methylbenzoyl)-3-cyklopropylaminoakrylové kyseliny o teplotě tání 65 až 67 °C, etylester 1-cyklopropyl-6-fluor-7-methyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny o teplotě tání 221 až 223 °C a 1-cyklopropyl-6-fluor-7-methyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolín-3-karboxylové kyseliny o teplotě tání 246 až 248 °C.

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1 se získají následující etylestery 2-benzoyl-3-cyklopropylaminoakrylové kyseliny:

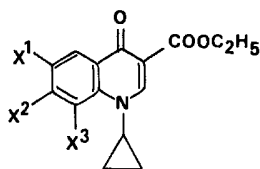
T a b u l k a 2



X ¹	X ²	X ³	X	teplota tání (°C)
Cl	CH ₃	H	Cl	108 až 110
Br	CH ₃	H	Cl	102 až 105
Cl	CH ₃	F	Cl	99 až 101
F	CH ₃	Cl	Cl	105 až 107
F	Cl	CH ₃	Cl	108 až 110
F	CH ₃	NO ₂	Cl	156 až 157
NO ₂	CH ₃	NO ₂	Cl	153 až 155
CH ₃	NO ₂	H	NO ₂	70 až 75
Cl	CH ₃	NO ₂	Cl	144 až 148
H	Cl	CH ₃	Cl	164 až 167
CH ₃	Cl	H	Cl	100 až 103
CH ₃	CH ₃	H	Cl	93 až 94
CH ₃	CH ₃	NO ₂	Cl	159 až 160
NO ₂	CH ₃	H	Cl	130 až 131

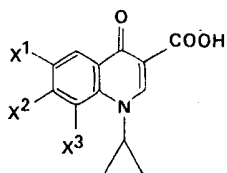
Estery 2-benzoyl-3-cyklopropylaminoakrylové kyseliny se převedou analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1 na následující etylestery 1-cyklopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinokarboxylové kyseliny:

T a b u l k a 3



X ¹	X ²	X ³	teplota tání (°C)
Cl	CH ₃	H	218 až 220
Br	CH ₃	H	191 až 196
Cl	CH ₃	F	180 až 185
F	CH ₃	Cl	126 až 130
F	Cl	CH ₃	170 až 175
F	CH ₃	NO ₂	157 až 158
NO ₂	CH ₃	NO ₂	232 až 233
CH ₃	NO ₂	H	177 až 178
Cl	CH ₃	NO ₂	225 až 227
H	Cl	CH ₃	151 až 155
CH ₃	Cl	H	160 až 162
CH ₃	CH ₃	H	158 až 160
CH ₃	CH ₃	NO ₂	218 až 221
NO ₂	CH ₃	H	262 až 263

Zmýdelnění analogickým postupem podle příkladu 1 vede k odpovídajícím 1-cyklopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinakarboxylovým kyselinám:



Příklad číslo	X ¹	X ²	X ³	teplota tání (°C)
3	Cl	CH ₃	H	260 až 262
4	Br	CH ₃	H	280 až 283
5	Cl	CH ₃	F	215 až 217
6	F	CH ₃	Cl	188 až 189
7	F	Cl	CH ₃	191 až 195
8	F	CH ₃	NO ₂	261 až 263
9	NO ₂	CH ₃	NO ₂	250 až 252
10	CH ₃	NO ₂	H	236 až 238
11	Cl	CH ₃	NO ₂	263 až 266
12	H	Cl	CH ₃	270 až 272
13	CH ₃	Cl	H	248 až 250
14	CH ₃	CH ₃	H	280 až 282
15	CH ₃	CH ₃	NO ₂	271 až 273
16	NO ₂	CH ₃	H	264 až 266

Nové alkylbenzoové kyseliny, které se používají jako výchozí látky, se získají následujícím způsobem:

Příprava 2,3-dichlor-5-fluor-4-metylbenzoové kyseliny

1. 2-chlor-5-fluor-4-metylbenzoová kyselina

Ke 200 ml 1,2-dichlorethanu a 80 g chloridu hlinitého se za chlazení ledem přidá 41 g acetylchloridu. Potom se ke směsi přikape 72,3 g 5-chlor-2-fluortoluenu. Reakční směs se zahřívá po dobu 8 hodin na teplotu 50 °C a potom se reakční směs vylíje na led. Organická fáze se promyje vodou, vysuší se a destiluje se. Výtěžek činí asi 50 g 2-chlor-5-fluor-4-metylacetofenonu o teplotě varu 120 až 127 °C/1 333 Pa.

Do roztoku bromanu sodného (NaOBr) připraveného z 80 g hydroxidu sodného a 96 g bromu ve 400 ml vody se při teplotě 0 °C přikape roztok 37,2 g 2-chlor-5-fluor-4-metylacetofenonu ve 280 ml dioxanu. Po ukončení reakce se bromoform oddělí. K vodné fázi se přidá 20 g Na₂S₂O₅ a směs se potom okyslí koncentrovanou chlorovodíkovou kyselinou. Přitom se vyloučí 29,1 g 2-chlor-5-fluor-4-metylbenzoové kyseliny o teplotě tání 176 až 177 °C:

2. 2-chlor-5-fluor-4-metyl-3-nitrobenzoová kyselina

Do 60 ml koncentrované sírové kyseliny se předloží 20 g 2-chlor-5-fluor-4-metylbenzoové kyseliny. Za chlazení ledem se potom přidá 12,3 g dusičnanu draselného (po částech). Potom se reakční směs zahřívá po dobu 2 hodin na teplotu 50 °C a poté se vylíje na led. Po izolaci a po překrystalování z toluenu se získá 18,8 g 2-chlor-5-fluor-4-metyl-3-nitrobenzoové kyseliny o teplotě tání 186 až 188 °C.

3. 3-amino-2-chlor-5-fluor-4-methylbenzoová kyselina

18,5 g 2-chlor-5-fluor-4-metyl-3-nitrobenzoové kyseliny a 51,5 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ se vaří ve směsi 169 ml glykolmonometylétheru a 160 ml vody po dobu 3 hodin. Do ještě teplého roztoku se přidá 230 ml zředěné chlorovodíkové kyseliny (1:1). Reakční směs se ještě jednou povaří, ochladí se a vylíje se na 560 ml vody. Vyloučená pevná látka se izoluje a vysuší se. Výtěžek 12,4 g. Teplota tání 182 až 184 °C.

4. Metylester 3-amino-2-chlor-5-fluor-4-methylbenzoové kyseliny

Do 60 ml metanolu se předloží 12 g 3-amino-2-chlor-5-fluor-4-methylbenzoové kyseliny. Potom se zavádí po dobu 20 minut plynný chlorovodík a reakční směs se potom vaří 5 hodin. pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs vylíje do vody, směs se zalkalizuje uhličitánem sodným a produkt se izoluje. Výtěžek: 8 g. Teplota tání 51 až 52 °C.

5. 2,3-dichlor-5-fluor-4-methylbenzoová kyselina

8 g metylesteru 3-amino-2-chlor-5-fluor-4-methylbenzoové kyseliny se diazotuje ve vodném roztoku působením směsi dusitanu sodného a chlorovodíku. Tento diazoniový roztok se přikape k roztoku 4,1 g chloridu měďného v 16 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny. Potom se reakční směs zahřívá až do doby, kdy již nevzniká žádný plyn. Po ochlazení se vyloučená pevná látka oddělí a vyjme se 30 ml 50% etanolu. Po přidání 2,3 g hydroxidu sodného se reakční směs vaří 1 hodinu. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs okyslí chlorovodíkovou kyselinou a izoluje se vyloučená pevná látka. Teplota tání 179 až 180 °C. Výtěžek: 5,2 g

Příprava 2-chlor-4,5-dimetyl-3-nitrobenzoové kyseliny

Předloží se 31,6 g 2-chlor-4,5-dimethylbenzoové kyseliny v 94 ml sírové kyseliny. Za chlazení ledem se pak po částech přidá 19 g dusičnanu draselného. Reakční směs se potom zahřívá ještě 2 hodiny na teplotu 50 °C a potom se vylíje na led. Produkt se izoluje a překrystaluje se z toluenu. Výtěžek: 25,3 g.

Příprava 2,4-dichlor-5-fluor-3-methylbenzoové kyseliny

1. 2,4-dichlor-3-metyl-5-nitrobenzoová kyselina

Do 83 ml koncentrované sírové kyseliny se předloží 30 g 2,4-dichlor-3-methylbenzoové kyseliny. Za chlazení ledem se potom přidá po částech 16,7 g dusičnanu draselného. Reakční směs se potom zahřívá ještě 2 hodiny na teplotu 50 °C a poté se vylíje na led. Nitroslouchenina se izoluje a překrystaluje se z toluenu. Teplota tání 152 až 154 °C. Výtěžek: 24 g

2. 5-amino-2,4-dichlor-3-methylbenzoová kyselina

55 g 2,4-dichlor-3-metyl-5-nitrobenzoové kyseliny a 141,6 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ se vaří ve směsi 440 ml glykolmonometylétheru a 440 ml vody po dobu 3 hodin. K ještě teplému roztoku se potom přidá 620 ml zředěné chlorovodíkové kyseliny (1:1) a reakční směs se pak ještě jednou povaří. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs vylíje do 1,5 litru vody a směs se upraví přidáním uhličitanu sodného na pH 5. Získá se 24,6 g aminobenzoové kyseliny. Teplota tání 202 až 203 °C.

3. Metylester 5-amino-2,4-dichlor-3-methylbenzoové kyseliny

Do 110 ml metanolu se předloží 24 g 5-amino-2,4-dichlor-3-methylbenzoové kyseliny. Do směsi se zavádí po dobu 20 minut plynný chlorovodík a reakční směs se potom vaří po dobu 5 hodin pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs vylíje do vody a směs se zalkalizuje přidávkou uhličitanu sodného. Získá se 24 g esteru o teplotě tání 86 až 88 °C.

4. 2,4-dichlor-5-fluor-3-methylbenzoová kyselina

24 g metylesteru 5-amino-2,4-dichlor-3-methylbenzoové kyseliny se diazotuje ve vodném roztoku směsí dusitanu sodného a chlorovodíkové kyseliny. K roztoku diazoniové soli se potom přidá při teplotě 0 °C 26 ml 30% vodného roztoku HBF_4 . Reakční směs se po dobu 30 minut udržuje při teplotě 0 °C. Potom se izoluje tetrafluorboritan a vysuší se pomocí oxidu fosforečného. Výtěžek 23,5 g.

Vysušený tetrafluorboritan se za sucha rozloží v baňce. Po ukončení reakce se k tekutému zbytku přidá 100 ml 50% etanolu a 7,9 g hydroxidu draselného a směs se vaří 1 hodinu. Po ochlazení se směs okyslí chlorovodíkovou kyselinou a izoluje se pevná látka. Po zředění ligroinem se získá 14,3 g produktu o teplotě tání 145 až 149 °C.

Syntéza 2,5-dichlor-3-fluor-4-methylbenzoové kyseliny

1. 2,5-dichlor-4-methyl-3-nitrobenzoová kyselina

Do směsi 100 ml koncentrované sírové kyseliny a 20 ml 68% dusičné kyseliny se po částech přidá 41 g 2,5-dichlor-4-methylbenzoové kyseliny. Teplota se udržuje po dobu 3 hodin na 50 °C a potom se reakční směs vylíje na led. Vyloučená pevná látka se izoluje, vysuší se a rozmíchá se s malým množstvím toluenu. Teplota tání 210 až 218 °C. Výtěžek 43,8 g.

2. 3-amino-2,5-dichlor-4-methylbenzoová kyselina

43 g 2,5-dichlor-4-methyl-3-nitrobenzoové kyseliny a 108,8 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ se vaří ve směsi 340 ml glykolmonomyletheru a 340 ml vody po dobu 3 hodin. Do ještě horkého roztoku se přidá 480 ml zředěné chlorovodíkové kyseliny (1:1) a reakční směs se ještě jednou povaří. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs vylíje na 1 litr ledové vody a silně kyselý roztok se otupí přidávkou uhličitanu sodného (na pH 5). Izoluje se vyloučená pevná látka, která se vysuší. Získá se 32,5 g produktu o teplotě tání 218 až 221 °C.

3. Metylester 3-amino-2,5-dichlor-4-methylbenzoové kyseliny

Do 140 ml metanolu se předloží 30 g 3-amino-2,5-dichlor-4-methylbenzoové kyseliny. Směs se potom po dobu 20 minut vede plynný chlorovodík a reakční směs se pak vaří ještě 5 hodin pod zpětným chladičem. Po ochlazení se reakční směs vylíje do vody a zalkalizuje se uhličitanem sodným. Vyloučený ester se izoluje a vysuší se. Výtěžek 30,8 g. Teplota tání 53 až 55 °C.

4. 2,5-dichlor-3-fluor-4-methylbenzoová kyselina

30 g metylesteru 3-amino-2,5-dichlor-4-methylbenzoové kyseliny se převede ve vodném roztoku pomocí směsí dusitanu sodného a chlorovodíkové kyseliny na diazoniovou sůl. K roztoku diazoniové soli se při teplotě 0 °C přidá 33 ml 30% roztoku tetrafluorborité kyseliny (HBF_4). Po 30 minutách při teplotě 0 °C se vzniklá pevná látka izoluje, promyje se 5% roztokem tetrafluorborité kyseliny a vysuší se oxidem fosforečným.

Diazoniová sůl se za sucha zahřívá ve skleněné baňce. Po ukončení reakce se surový metylester 2,5-dichlor-3-fluor-4-methylbenzoové kyseliny vyjme 100 ml 50% etylalkoholu a potom se přidá 8,2 g hydroxidu draselného.

Reakční směs se vaří 1 hodinu pod zpětným chladičem a po ochlazení na teplotu místnosti se okyslí chlorovodíkovou kyselinou. Vyloučená benzoová kyselina se izoluje, vysuší se a překrystaluje se z toluenu. Výtěžek: 11,3 g. Teplota tání 195 až 196 °C.

Příprava 3,5-difluor-4-methylbenzoylchloridu

520 g 3-fluor-4-metyl-5-nitrobenzoové kyseliny se hydrogenuje v 3 500 ml dioxanu v přítomnosti 50 g 5% paladia na uhlí jako katalyzátoru při teplotě 50 °C a při tlaku 3,0 MPa. Potom se katalyzátor odfiltruje a filtrát se zahustí. Získá se 403 g 3-fluor-4-metyl-5-aminobenzoové kyseliny ve formě surového produktu.

Surový produkt se vnese do 950 ml fluorovodíkové kyseliny za bezvodých podmínek při teplotě 0 až 20 °C. Potom se po částech při teplotě 0 až 5 °C přidá 196 g dusitanu sodného. Reakční směs se ještě míchá po dobu 30 minut při teplotě 0 °C, nechá se přitéci 500 ml dimethylsulfoxidu a směs se pozvolna zahřívá, přičemž asi při teplotě 30 °C začne odštěpování dusíku. Při teplotě 80 až 85 °C se reakční směs míchá tak dlouho až je odštěpení dusíku ukončeno. Reakční směs se ochladí, vylije se na led a vyloučené krystaly se odfiltrují. Po rozpuštění ve zředěném hydroxidu sodném se nerozpustný podíl odfiltruje a zbytek se znovu okyslí chlorovodíkovou kyselinou.

Vyloučené krystaly se odfiltrují, promyjí a vysuší se. Získá se 293 g 3,5-difluor-4-methylbenzoové kyseliny ve formě surového produktu. Po přidání 380 ml thionylchloridu se reakční směs pozvolna zahřeje na teplotu varu pod zpětným chladičem a reakční směs se míchá tak dlouho, až je vývin plynu ukončen. Nadbytečný thionylchlorid se oddestiluje, zbytek se předběžně destiluje a destilát se podrobí frakční destilaci. Získá se 137 g 3,5-difluor-4-methylbenzoylchloridu o teplotě varu 87 až 88 °C/1 800 Pa. n_D^{20} 1,513 2.

Hydrolýzou vzorku se získá volná 3,5-difluor-4-methylbenzoová kyselina ve formě krystalů o teplotě tání 153 °C.

Příprava 3,5-difluor-4-metyl-6-chlorbenzoylchloridu

Do 70 g 3,5-difluor-4-methylbenzoylchloridu a na špičce špachtle sirníku železnatého a jodu se při teplotě 40 až 45 °C za slabého chlazení zavede 30 g chloru. Potom se směs vede proud dusíku, zbytek se předběžně destiluje a destilát se potom frakcionuje. Získá se 44 g 3,5-difluor-4-metyl-6-chlorbenzoylchloridu o teplotě varu 109 °C/1 600 Pa. n_D^{20} = 1,534 2. Z další frakce se získá 3,5-difluor-2,6-dichlor-4-methylbenzoylchlorid o teplotě varu 109 °C/1 300 Pa, n_D^{20} = 1,527 4.

Příprava 2-nitro-4-metyl-5-fluorbenzoové kyseliny

Ve 100 ml koncentrované kyseliny sírové se předloží 50 g 3-fluor-4-methylbenzoové kyseliny a při teplotě 20 až 25 °C se za chlazení ledem přikape směs sestávající z 26 g 98% kyseliny dusičné a 40 g koncentrované kyseliny sírové. Reakční směs se dále míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Potom se reakční směs vylije do vody (ledové), krystaly se odfiltrují a důkladně se promyjí vodou. Po vysušení a po překrystalování z toluenu se získá 48 g (74,3 % teorie) 2-nitro-4-metyl-5-fluorbenzoové kyseliny o teplotě tání 163 až 165 °C.

Příprava 2-amino-4-metyl-5-fluorbenzoové kyseliny

525 g 2-nitro-4-metyl-5-fluorbenzoové kyseliny se hydrogenuje ve 3 litrech dioxanu v přítomnosti 50 g 5% paladia na uhlí jako katalyzátoru při teplotě 30 až 40 °C a při tlaku 2,0 až 3,0 MPa. Potom se katalyzátor odfiltruje a zbylý filtrát se vylije do vody. Vyloučené krystaly se odfiltrují a vysuší se. Výtěžek: 357 g (80,1 % teorie). Teplota tání 201 až 202 °C.

Příprava 2,5-difluor-4-metylbenzoové kyseliny

Předloží se 850 ml fluorovodíkové kyseliny za bezvodých podmínek a při teplotě 0 až 20 °C se k ní přidá 352 g 2-amino-4-metyl-5-fluorbenzoové kyseliny. Potom se při teplotě 0 až 5 °C po částech přidá 173 g dusitanu sodného v průběhu asi 60 minut. Reakční směs se ponechá míchat ještě po dobu 1 hodiny při teplotě 0 °C a potom se pozvolna zahřívá na teplotu 40 °C. Přikape se 850 ml dimetylsulfoxidu a směs se dále zahřívá. Při teplotě 90 až 100 °C se reakční směs míchá až do ukončení odštěpování dusíku, potom se reakční směs ochladí a vylije se na led. Krystaly se odfiltrují a vysuší se. Výtěžek: 250 g. Teplota tání 152 až 158 °C.

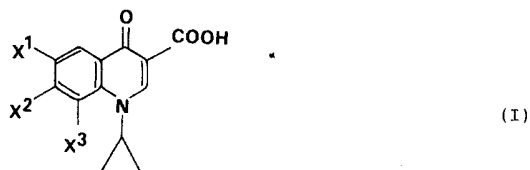
Po překrystalování z toluenu se získá 162 g 2,5-difluor-4-metylbenzoové kyseliny o teplotě tání 160 °C:

Příprava 2,5-difluor-4-metylbenzoylchloridu

Předloží se 250 ml thionylchloridu a při teplotě místnosti se po částech přidá 120 g 2,5-difluor-4-metylbenzoové kyseliny za neustálého vyvíjení plynu. Po odeznění vývinu plynu se reakční směs pozvolna zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem a míchá se tak dlouho, dokud není vyvíjení plynu ukončeno. Nadbytečný thionylchlorid se oddestiluje a reakční produkt se předběžně předestiluje a potom se destilát frakcionuje na malé koloně. Výtěžek: 97 g (72,9 % teorie) 2,5-difluor-4-metylbenzoylchloridu o teplotě varu 103 °C/
p 000 Pa. $n_D^{20} = 1,523$ 2.

P R Ě D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby alkyl-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylových kyselin obecného vzorce I



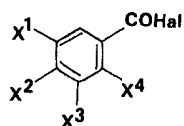
v němž

X^1 , X^2 a X^3 znamenají atom vodíku nebo/a alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku s tím, že alespoň jeden ze substituentů X^1 , X^2 a X^3 znamená alkylovou skupinu, a dále X^1 . X^2 nebo/a X^3 mohou znamenat nitroskupinu nebo atom halogenu, jakož i jejich fyziologicky použitelných solí, vyznačující se tím, že se substituované benzoové kyseliny obecného vzorce 1



v němž

X^1 , X^2 a X^3 shora uvedený význam a X^4 znamená atom halogenu nebo nitroskupinu, převedou na odpovídající halogenid kyseliny obecného vzorce 2

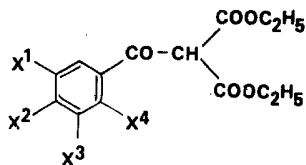


(2)

v němž

X^1 , X^2 , X^3 a X^4 mají shora uvedený význam a

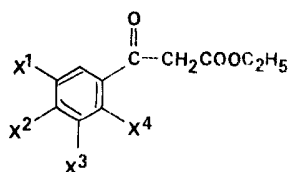
Hal znamená atom halogenu, substituovaný benzoylhalogenid malonové kyseliny v přítomnosti methoxidu hořečnatého za vzniku esteru arylmalonové kyseliny obecného vzorce 3



(3)

v němž

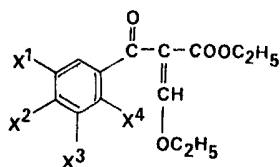
X^1 , X^2 , X^3 a X^4 mají shora uvedený význam, ester aroylmalonové kyseliny obecného vzorce 3 se převede parciálním zmýdelněním a dekarboxylací ve vodném prostředí působení katalytického množství sírové kyseliny nebo p-toluensulfonové kyseliny na etylester aroyloctové kyseliny obecného vzorce 4



(4)

v němž

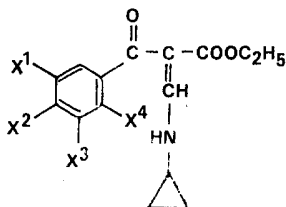
X^1 , X^2 , X^3 a X^4 mají shora uvedený význam, etylester aroyloctové kyseliny obecného vzorce 4 se pak nechá reagovat se směsí triethylsteru orthomravenčí kyseliny a acetanhydridu za vzniku substituovaného etylesteru-3-ethoxyakrylové kyseliny obecného vzorce 5



(5)

v němž

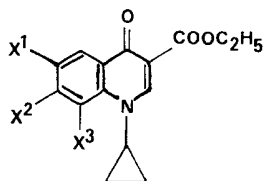
X^1 , X^2 , X^3 a X^4 mají shora uvedený význam, reakční produkt obecného vzorce 5 se převede působením cyklopropylaminu v rozpouštědle na meziprodukt obecného vzorce 6



(6)

v němž

X^1 , X^2 , X^3 a X^4 mají shora uvedený význam, získaný meziprodukt obecného vzorce 6 se cyklizuje při teplotách od 60 do 300 °C za vzniku sloučeniny obecného vzorce 7



(7)

v němž

X^1 , X^2 a X^3 mají shora uvedený význam, a konečně se sloučenina obecného vzorce 7 zmýdelní na sloučeniny obecného vzorce I a ty se popřípadě převádějí na své fyziologicky upotřebitelné soli.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce 1, v němž X^1 , X^2 a X^3 mají význam uvedený v bodě 1, a X^4 znamená atom chloru, fluoru nebo nitroskupinu.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se reakce sloučeniny obecného vzorce 5 vedoucí ke sloučenině obecného vzorce 6 provádí v metylenchloridu, etylalkoholu, chloroformu, cyklohexanu nebo toluenu.

4. Způsob podle bodů 1, 2 nebo 3, vyznačující se tím, že se reakce sloučeniny obecného vzorce 6 vedoucí ke sloučenině obecného vzorce 7 provádí v dimetylsulfoxidu, N-metylpyrrolidonu, sulfolanu, hexametyltriimidu fosforečné kyseliny nebo dimetylformamidu a jako činidla vázajícího kyselinu se používá terc. butoxidu draselného, butyllithia, fenyllithia, fenylmagnesiumbromidu, methoxidu sodného, hydroxidu sodného nebo uhličitanu draselného nebo uhličitanu sodného, popřípadě v nadbytku 10 molárních %.