

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 122306

Int. Cl. C 07 d 33/48 kl. 12p-1/10

Patentsøknad nr. 156.720 Inngitt 10.II 1965

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 14.VI 1971

Prioritet begjært fra: -

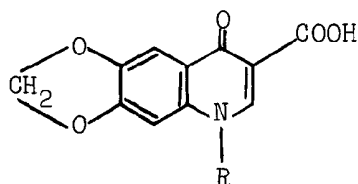
Warner-Lambert Pharmaceutical Company,
201 Tabor Road, Morris Plains, N.J., USA.

Oppfinnere: Daniel Kaminsky, 128 B Boulevard, East Paterson,
N.J. og Robert Israel Meltzer, 25 Oneida Avenue,
White Meadow Lake, Rockaway, N. J., USA.

Fullmektig: Mag. scient. Per Aubert.

Analogifremgangsmåte til fremstilling av antibakterielt
aktive 1,4-dihydro-1-lavere alkyl- og alkenyl-6,7-mety-
lendioksy-4-okso-3-kinolin-karboksylyser.

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte
til fremstilling av antibakterielt aktive 1,4-dihydro-1-lavere alkyl-
og alkenyl-6,7-metylendioksy-4-okso-3-kinolin-karboksylyser med
formelen.



hvor R er et lavere alkyl slik som metyl, etyl, propyl, isopropyl,
butyl, isobutyl eller cykloalkyl med 3 - 8 karbonatomer slik som

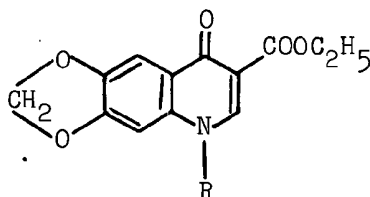
122306

2

cyklopropyl, cyklobutyl, cykloheksyl eller lavere alkenyl slik som allyl eller vinyl samt alkalimetallsalter av disse.

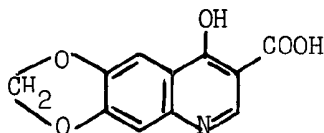
Fremgangsmåten til fremstilling av de ovennevnte forbindelser er kjennetegnet ved at

(a) en forbindelse med formelen:



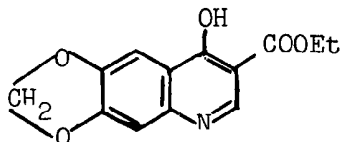
hydrolyseres ved en pH-verdi mellom 10 og 14 eller

(b) en forbindelse med formelen:



N-alkyleres eller

(c) en forbindelse med formelen:

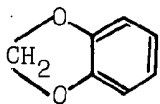


samtidig N-alkyleres og hydrolyseres, og, om ønsket, omdannelse av det således erholdte produkt til de tilsvarende alkalimetallsalter.

Det er blitt funnet at disse forbindelser har utpreget antibakteriell aktivitet mot gramnegative organismer. Blant de gramnegative organismer kan f.eks. nevnes Escherichiagruppen, Proteusgruppen og lignende. Et enestående trekk ved disse forbindelser er deres bakterieside aktivitet mot slike bakterier som er vanligvis motstandsdyktige mot kjente kjemoterapeutiske midler. Således er f. eks. en stamme av *Proteus mirabilis* som er motstandsdyktig mot nalidiksinsyre blitt funnet å være temmelig følsomme overfor de nye forbindelser.

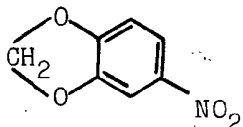
Dette enestående trekk sammen med deres lave giftighet skaffer et enestående terapeutisk middel for behandling av både systemiske og topiske infeksjoner som fremkalles av bakterier som er følsomme overfor de fremstilte forbindelser.

Utgangsforbindelsene for anvendelse i foreliggende fremgangsmåte fremstilles ved først å nitrere metylendioksiybenzen med formelen:



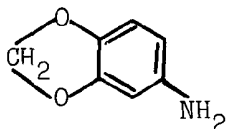
I

med fortynnet salpetersyre slik at det dannes en forbindelse med formelen:



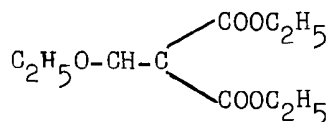
II

Reduksjonen av nitrogruppen til tilsvarende amingruppe utføres ved å anvende vanlige katalytiske reduksjoner. F.eks. kan reduksjonen utføres ved å anvende gassformet hydrogen og platinadioksyd som katalysator. Den reduserte forbindelse har formelen:

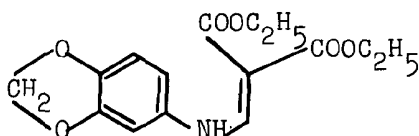


III

I det tredje trinn i denne syntese kondenseres forbindelse III med dietyl-etoksymetylenmalonat med formelen:

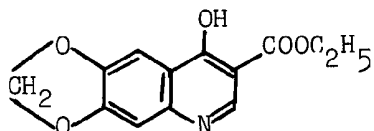


slik at det dannes en forbindelse med formelen:



IV

Oppvarming av forbindelsen IV i et egnet inert varmeoverføringsmedium til en temperatur på ca. 200 til 265°C resulterer i et ringsluttet produkt med formelen:

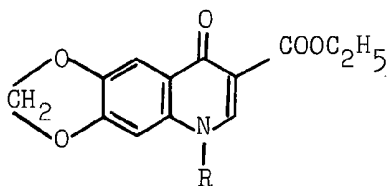


V

Varmeoverføringsmediet som er særlig fordelaktig for ovenstå-

ende ringslutningsreaksjon omfatter f.eks. difenylloksyd, mineralolje og lignende inerte media.

Forbindelse V behandles deretter med det ønskede alkylerings-, alkenylerings-, eller cykloalkyleringsmiddel slik at den tilsvarende N-alkyl, alkenyl eller cykloalkylderivat med formelen:



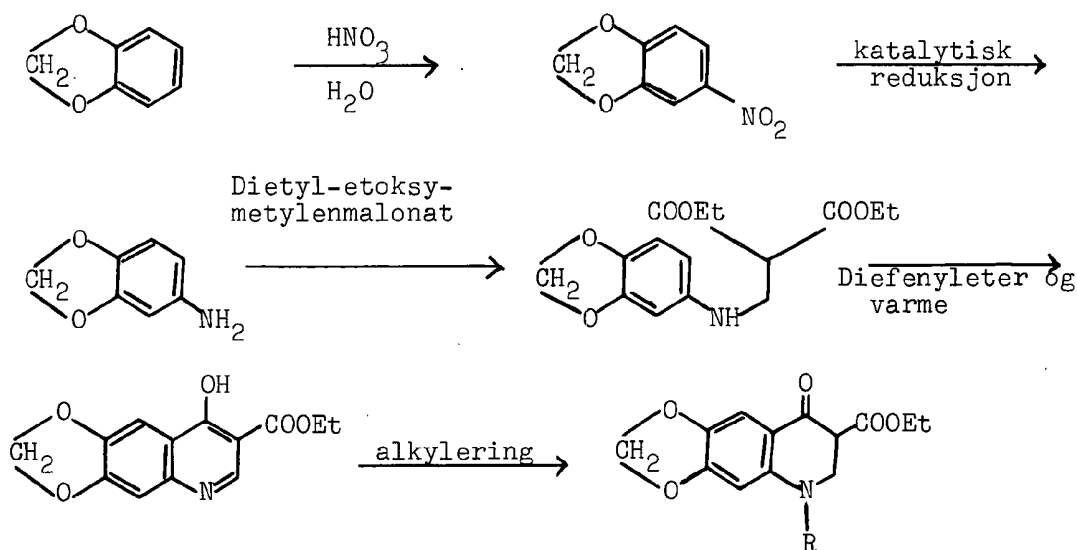
VI

dannes, hvori R er lavere alkyl, alkenyl eller cykloalkyl.

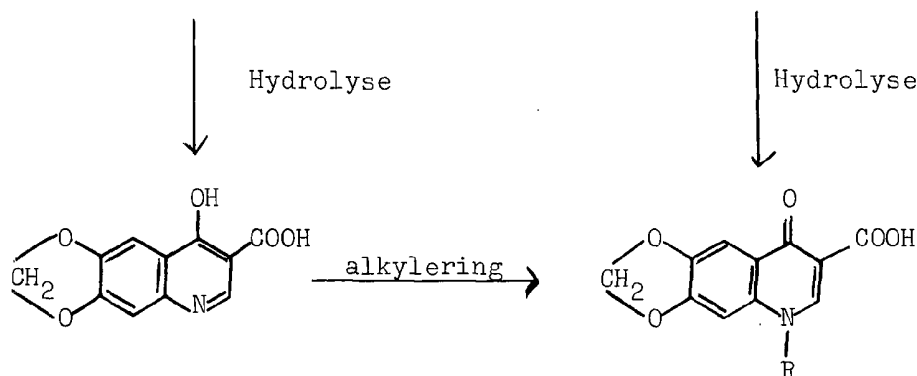
Alkyleringsmidler som er egnet for denne reaksjon er f.eks. dimetylsulfat, dimetylkarbonat, metylbromid, etyljodid, isopropyljodid, (eller bromid), propyljodid (eller bromid), butyljodid (eller bromid), isobutyljodid (eller bromid), sek.-butyljodid (eller bromid), eller dietylsulfat i et alkalisk medium. Alkenyleringsmidler som er egnet for denne reaksjon er f.eks. allyljodid (eller bromid eller klorid). Cykloalkyleringsmidler egnet for reaksjonen er f.eks. cyklopropyljodid eller -bromid.

Fremstilling av de ønskede sluttprodukter oppnåes deretter fra forbindelse VI som angitt ovenfor.

Foregående reaksjonstrinn omfattende fremstilling av utgangsforbindinger og de ønskede sluttprodukter kan hensiktsmessig oppsummeres i følgende diagram:



122306



De tilsvarende alkalimetallsalter av ovenstående forbindelser fremstilles ved å omsette den fri syre med ca. en ekvivalent vekt av et alkali. Egnede alkalier er f.eks. natrium eller kaliumhydroksyd.

Terapeutiske blandinger for oral administrering inneholder de ovenfor beskrevne aktive bestanddeler i en mengde fra ca. 1 til 99 vektprosent, og når det anvendes ved et hjelpemiddel, er disse de standard farmasøytiske bærere som vanligvis anvendes ved fremstilling av orale doseringsformer for menneske- og veterinærmedisin.

Fremstilling av utgangsf forbindelser:

A. En blanding av 27 vektdele 3,4-metylendioksyanilin og 43 vektdele dietyl-etoksymetylenmalonat oppvarmes til 80° - 90°C i 3 timer. Blandingen oppvarmes deretter til 80° - 90°C i 1 time under ca. 15 mm trykk for å fjerne det dannede biprodukt til alkohol. Resten omkrystalliseres fra ligroin (kokepunkt 60° - 90°C) for å gi dietyl- γ -(3,4-metylendioksyanilin)-metylen- γ -malonat som et gult fast stoff som smelter ved 100° - 102°C . En analytisk prøve fra ligroin smelter ved 101° - 102°C .

B. En blanding av 48 vektdele av den ovenfor erholdte dietyl- γ -(3,4-metylendioksyanilin)-metylen- γ -malonat og 500 vektdele difenyleter kokes med tilbakeskjøler i 1 time. Blandingen tilsettes å avkjøle til ca. 25°C under omrøring, og det tilsettes 500 vektdele petroleter. Filtrering gir 3-karbetoksy-6,7-metylendioksy-4-kinolinol som et brunt, fast stoff med smeltepunkt 276° - 281°C . Flere omkrystalliseringer fra dimetylformamid gir nesten fargeløs analytisk stoff med smeltepunkt 285° - 286°C (dekom.).

Følgende eksempler illustrerer foreliggende oppfinnelse.

Eksempel 1

En blanding av 8 vektdele 3-karbetoksy-6,7-metylendioksy-4-kinolinol, 6.3 vektdele dimetylsulfat og 5 vektdele natrium-

hydroksyd i 500 vektdeler vann omrøres i 2 timer ved 20° - 25°C. Der-til settes ekstra 6.3 vektdeler dimetylsulfat og 5 vektdeler natriumhydroksyd i 100 vektdeler vann. Denne blanding omrøres i 2 timer ved 20° - 25°C. Blandingen kokes med tilbakeløpskjøler i 4 timer, behandles med avfargende trekull, filtreres og filtratet gjøres surt for å utfelle 1-metyl-3-karboksy-6,7-metylendioksy-4-(1H)-kinolon som et brunt, fast stoff med smeltepunkt 307° - 316°C. Det omkrystalliserte produkt erholdt fra dimetylformamid er et fargeløst fast stoff med smeltepunkt 339° - 340°C.

Eksempel 2

En blanding av 26 deler etyl-4-hydroksy-6,7-metylendioksy-3-kinolinkarboksylat, 16 deler natriumhydroksyd og 50 deler dimetylformamid oppvarmes til 70° - 75°C i 2 timer, deretter tilsettes 31 deler etyljodid over 1 time med kontinuerlig oppvarming og omrøring. Etter ekstra 3 til 4 timers oppvarming (til 70° - 75°C) og omrøring, fortynnes blandingen med 500 deler vann, kokes med tilbakeløpskjøler i 3 til 4 timer, gjøres surt med konsentrert saltsyre og filtreres slik at det fåes 18 - 22 deler 1-etyl-1,4-dihydro-6,7-metylendioksy-4-okso-3-kinolinkarboksylysyre med smeltepunkt 309°-314°C (dekom.). En analytisk prøve fra dimetylformamid smelter ved 314° - 316°C (dekom.).

Eksempel 3

En blanding av 17 deler etyl-4-hydroksy-6,7-metylendioksy-3-kinolinkarboksylat, 350 deler dimetylformamid og 1,4 deler natriumhydrid oppvarmes til 70° - 90°C i 1 time. En oppløsning av 17 deler isopropyljodid i 35 deler dimetylformamid tilsettes og blandingen oppvarmes under omrøring til 70° - 90°C i 20 timer. Oppløsningsmidlene fjernes under vakuum (50° - 70°C/ca. 1 mm) og resten fortynnes med 250 deler 5% natriumhydroksyduppløsning. Denne blanding kokes med tilbakeløpskjøler i 2 timer, behandles med trekull, filtreres, og filtratet gjøres surt med konsentrert saltsyre og gir 10 - 12 deler 1,4-dihydro-1-isopropyl-6,7-metylendioksy-4-okso-3-kinolinkarboksylysyre med smeltepunkt 292° - 294°C (dekom.). Analytisk prøve fra acetonitril smelter ved 294° - 296°C (dekom.).

Eksempel 4

Idet man følger den fremgangsmåte som er beskrevet i eksempel 3, og det anvendes 34 deler n-propyljodid (istedenfor isopropyljodid) oppnås 14 deler 1,4-dihydro-6,7-metylendioksy-4-okso-1-propyl-3-kinolinkarboksylysyre med smeltepunkt 271° - 273°C (dekom.).

Analytisk prøve fra 90 % vandig dimetylformamid smelter ved 272° - 274°C (dekomp.).

Eksempel 5

Idet man følger den fremgangsmåte som er beskrevet i eksempel 3 og anvender 25 deler allylbromid (istedenfor isopropyljodid) opnås 12 - 14 deler 1-allyl-1,4-dihydro-6,7-metylendioksy-4-okso-3-kinolinkarboksylsyre med smeltepunkt 279° - 282°C (dekomp.). En analytisk prøve fra 90 % vandig dimetylformamid smelter ved 282° - 284°C under dekomponering.

Eksempel 6

Idet man følger den fremgangsmåte som er beskrevet i eksempel 3 og anvender 22 deler n-butyljodid (istedenfor isopropyljodid) opnås 16 deler 1-butyl-1,4-dihydro-6,7-metylendioksy-4-okso-3-kinolinkarboksylsyre med smeltepunkt 229° - 231°C. En analytisk prøve fra 80 % vandig dimetylformamid smelter ved 232° - 233°C.

Eksempel 7

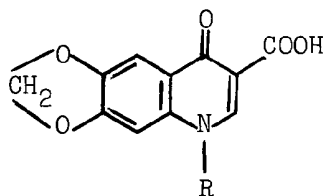
Til en opløsning av 23.3 g (0.1 mol) 3-karboksy-6,7-metylendioksy-4-kinolinol i 1 liter 1 N natriumhydroxydopløsning, tilsettes 25.2 g (0.2 mol) dimetylsulfat dråpevis under kraftig omrøring i løpet av 2 timer. Blandingen omrøres i ytterligere 1 time og surgjøres med konsentrert HCl hvilket forårsaker utfelling av 80 - 95 % av 1-metyl-1,4-dihydro-6,7-metylendioksy-4-okso-3-kinolinkarboksylsyre.

Eksempel 8

Ved å følge samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 7, idet det anvendes dietylsulfat istedenfor dimetylsulfat, opnås 65 - 85 % av 1-etyl-1,4-dihydro-6,7-metylendioksy-4-okso-3-kinolinkarboksylsyre.

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte til fremstilling av antibakterielt aktive forbindelser med formelen:

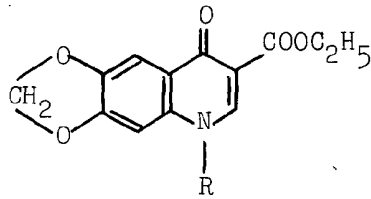


hvor R er lavere alkyl, cykloalkyl med 3 - 8 karbonatomer eller lavere alkenyl, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

122306

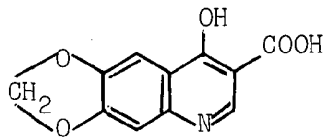
8

(a) en forbindelse med formelen:



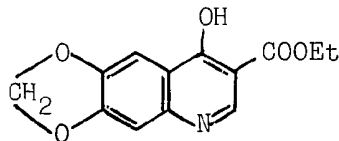
hydrolyseres ved en pH-verdi mellom 10 og 14 eller

(b) en forbindelse med formelen:



N-alkyleres eller

(c) en forbindelse med formelen



samtidig N-alkyleres og hydrolyseres,

og, om ønsket, omdannelse av det således erholdte produkt til de tilsvarende alkalimetallsalter.

Anførte publikasjoner:

Britisk patent nr. 830.832