

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 163992 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1545/91

(51) Int.Cl.5

C 07 D 215/56

(22) Indleveringsdag: 03 sep 1991

(24) Løbedag: 17 maj 1984

(41) Alm. tilgængelig: 03 sep 1991

(44) Fremlagt: 27 apr 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 2470/84

(30) Prioritet: 18 maj 1983 DE 3318145

(71) Ansøger: *Bayer Aktiengesellschaft; D-W-5090 Leverkusen, DE

(72) Opfinder: Klaus *Grohe; DE, Uwe *Petersen; DE, Hans-Joachim *Zeiler; DE, Karl Georg *Metzger; DE

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

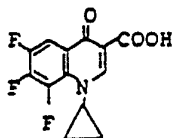
(54) 1-Cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

1545-91

1-Cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre med formel (II)



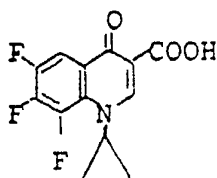
(II)

Forbindelsen kan anvendes som udgangsmateriale ved fremstilling af antibakterielt aktive quinolincarboxylsyrederivater med en 7-(substitueret) aminogruppe i stedet for 7-F-atomet.

DK163992 B

Den foreliggende opfindelse angår den hidtil ukendte forbindelse 1-cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre med formlen

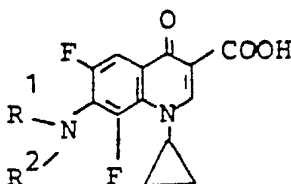
5



(II)

Den her omhandlede forbindelse finder anvendelse som udgangsmateriale ved fremstilling af de ligeledes hidtil ukendte 7-amino-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolin-carboxylsyrederivater med formlen (I)

15



(I)

i hvilken

R^1 og R^2 er ens eller forskellige og betyder en eventuelt med en hydroxy-, amino-, methylamino- eller dimethylamino-gruppe substitueret C_1 - C_4 -alkylgruppe, eller R^1 og R^2 kan sammen med det nitrogenatom, hvortil de er bundet, danne en 5- eller 6-leddet heterocyclisk ring, der som ringled yderligere kan indeholde atomerne eller grupperne

$-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$ eller $>N-R^3$, og som eventuelt kan være substitueret en til tre gange på carbonatomerne med C_1 - C_4 -alkyl, hydroxy, alkoxy med 1-3 carbonatomer, amino, methylamino eller ethylamino, idet hvert carbonatom kun kan bære én substituent, hvor

R^3 betyder hydrogen, en forgrenet eller uforgrenet alkyl-, alkenyl- eller alkynylgruppe med 1 til 6 carbonatomer, der eventuelt kan være substitueret med en hydroxy-, trifluor-methylthio, alkoxy-, alkylthio-, alkylamino- eller dialkylaminogruppe med 1 til 3 carbonatomer i en alkylgruppe, en cyangruppe eller en alkoxycarbonylgruppe med 1 til 4 carbonatomer i alkoholdelen, eller R^3 betyder en eventuelt

i phenyldelen med nitro eller amino monosubstitueret phenyl-alkylgruppe med op til 4 carbonatomer i alkylgruppen, eventuelt med hydroxy, methoxy, chlor eller fluor én eller to gange substitueret phenylgruppe, eventuelt med hydroxy, methoxy, chlor og fluor én eller to gange substitueret phenylgruppe, en oxoalkylgruppe med op til 6 carbonatomer, en cycloalkyl-alkylgruppe med op til 6 carbonatomer i den cykliske del og op til 3 carbonatomer i den acykliske del eller en COR⁴-, CN- eller SO₂R⁵-gruppe, hvor

10 R⁴ betyder hydrogen, eventuelt 1 eller 2 gange med amino, alkoxy-carbonyl med 1 til 3 carbonatomer i alkylgruppen, carboxy, alkoxy med 1 til 3 carbonatomer eller trifluormethylthio substitueret, ligekædet eller forgrenet alkyl med 1 til 4 C-atomer, eventuelt med chlor, hydroxy, amino eller

15 carboxy monosubstitueret phenyl, alkoxy med 1 til 4 C-atomer, alkylthio med 1 til 2 C-atomer, benzyloxy, amino, eventuelt med alkoxy-carbonyl med 1 til 3 C-atomer i alkylgruppen eller carboxy monosubstitueret alkylamino med 1 til 5 C-atomer, og R⁵ betyder ligekædet eller forgrenet alkyl med 1 til 3 C-

20 atomer, phenyl eller methylphenyl.

Forbindelserne med formlen (I) eller farmaceutiske acceptable syreadditionssalte deraf er egnede som antibakterielle midler i human- og veterinærmedicin, idet forebyggelse hos og behandling af fisk henregnes til veterinær-

25 medicinen.

Fra DE offentliggørelsesskrift nr. 3.106.013, EP patentskrift nr. 0.078.362 og DK fremlæggelsesskrift nr. 151.624 kendes quinoloncarboxylsyrer med en struktur, som ligner den i forbindelserne med formel (I), idet der dog i

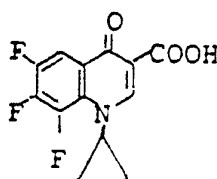
30 1-stilling ikke kan sidde en cyclopropylgruppe i de fra DE offentliggørelsesskriftet og DK patentskriftet kendte forbindelser, medens de fra EP patentskriftet kendte forbindelser er 6-monofluorforbindelser. Disse kendte forbindelser er ligeledes antibakterielt virksomme, men forbindelserne

35 med formel (I) udviser sammenlignet med de kendte en mikroorganismespecifikt forbedret, antibakteriel virkning.

Forbindelserne med formlen (I) er genstand for krav i stamansøgningen, DK patentansøgning nr. 2470/84, hvori også deres biologiske aktivitet er belyst.

Omdannelsen af den her omhandlede 1-cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre til de antibakterielt aktive 7-amino-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolin-carboxylsyrederivater med form-
len (I) sker ved, at trifluorquinolincarboxylsyren med form-
len (II)

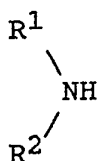
10



(II)

15 omsættes med en amin med formlen (III)

20

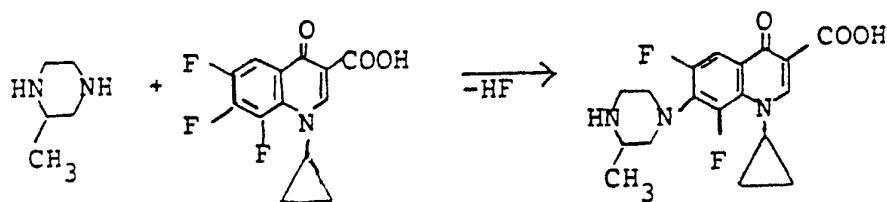


(III)

i hvilken R¹ og R² har de ovenfor angivne betydninger, eventuelt i nærværelse af syrebindere.

Omsættes 1-cyclopropyl-6,7,8-trifluor-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinolincarboxylsyre (II) med f.eks. 2-methylpiperazin,
25 kan reaktionsforløbet gengives ved følgende reaktionsskema

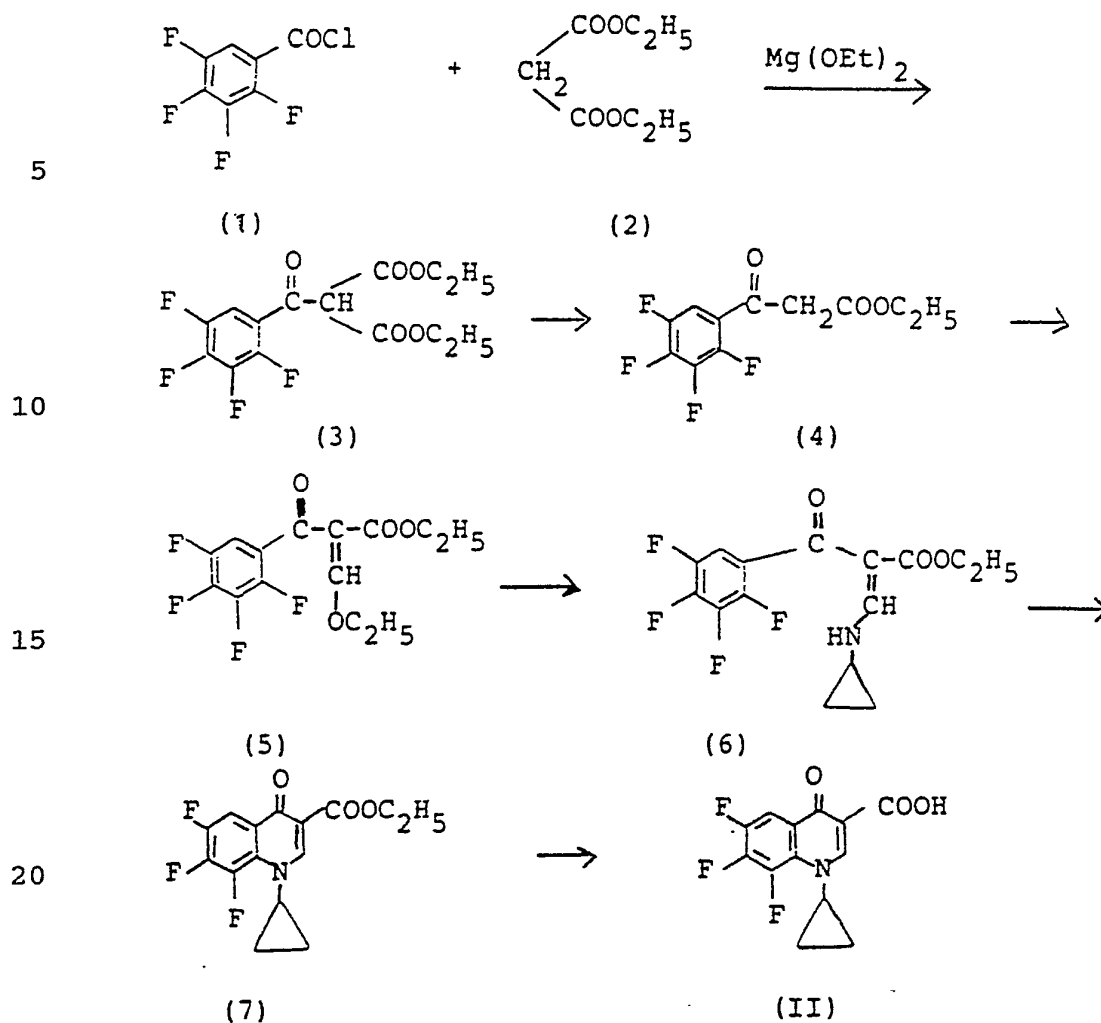
30



Denne omsætning er beskrevet mere detaljeret i stamansøgningen, DK patentansøgning nr. 2470/84.

35

Den her omhandlede, hidtil ukendte 1-cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre med ovenstående formel (II) kan fremstilles efter følgende reaktionsskema:



25 Ifølge reaktionsskemaet acyleres malonsyrediethylester (2) i nærværelse af magnesiummetholat med 2,3,4,5-tetrafluorbenzoylchlorid (1) til aroylmalonesteren (3) (Organicum, 3. oplag, 1964, s. 438).

I stedet for (1) kan 2,3,4,5-tetrafluorbenzoesyrefluorid anvendes.

Ved partiel forsæbning og decarboxylering af (3) i vandigt medium med en katalytisk mængde svovlsyre eller p-toluensulfonsyre fås aroyl-*eddikesyreethylesteren* (4) i godt udbytte. Denne går med *o*-myresyre-triethylester/*eddikesyreanhydrid* over i 2-(2,3,4,5-tetrafluorbenzoyl)-3-ethoxy-acrylsyreethylesteren (5). Omsætning af (5) med cyclopropylamin

i et opløsningsmiddel, f.eks. methylenchlorid, alkohol, chloroform, cyclohexan eller toluen, fører ved en svagt exoterm reaktion til det ønskede mellemprodukt (6).

Cycliseringsreaktionen (6) $\rightarrow$ (7) gennemføres i et
5 temperaturområde fra 60 til 300°C, fortrinsvis fra 80 til 180°C.

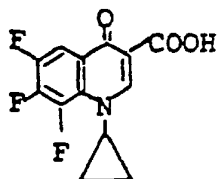
Som fortyndingsmidler kan dioxan, dimethylsulfoxid, N-methylpyrrolidon, sulfolan, hexamethylphosphorsyretriamid og foretrukket N,N-dimethylformamid anvendes.

10 På tale som syrebindere til dette reaktionstrin kommer kalium-tert.butanolat, butyl-lithium, lithium-phenyl, phenyl-magnesiumbromid, natriummethylat, natriumhydrid, natrium- eller kaliumcarbonat, og særligt foretrukket kalium- eller natriumfluorid. Det kan være fordelagtigt at anvende et
15 overskud på 10 molprocent af basen.

Den i det sidste trin udførte esterhydrolyse af (7) under basiske eller sure betingelser fører til 1-cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre med formelen (II).

20 Det som udgangsmateriale til denne syntesevej anvendte 2,3,4,5-tetrafluorbenzoylchlorid (1) fås ud fra den fra litteraturen kendte 2,3,4,5-tetrafluor-benzoesyre (G.G. Yakobson, V.N. Odínokov og N.N. Vorozhtsov Jr., Zh. Obsh. Khim. 36, 139 (1966)) ved hjælp af thionylchlorid på gængs
25 måde. Det har et kogepunkt på 75 til 80°C/1700 Pa. 2,3,4,5-Tetrafluorbenzoylfluorid har et kogepunkt på 46 til 47°C/200 Pa (n_D^{20} : 1,4375).

Nedenstående eksempel illustrerer fremstillingen af den her omhandlede 1-cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre og dens omdannelse til en biolo-
30 gisk aktiv forbindelse med formel (I).

Eksempel

5

24,3 g magnesiumspåner suspenderes i 50 ml vandfrit ethanol. Der tilsættes 5 ml carbontetrachlorid, og når reaktionen er kommet i gang, tildryppes der en blanding af 160 g malonsyrediethylester, 100 ml absolut ethanol og 400 ml vandfrit toluen ved 50-60°C. Der opvarmes i endnu 1 time til 50-60°C, der afkøles med en blanding af tør is og acetone til -5°C til -10°C, og ved denne temperatur tildryppes langsomt en opløsning af 212,5 g 2,3,4,5-tetrafluorbenzoylchlorid (1) i 80 ml absolut toluen. Der omrøres i 1 time ved 0 til -5°C, blandingen får lov at komme op på stuetemperatur i løbet af natten, og under isafkøling lader man en blanding af 400 ml isvand og 25 ml koncentreret svovlsyre løbe til. Faserne adskilles, og der efterekstraheres to gange med toluen. De forenede toluenopløsninger vaskes med mættet NaCl-opløsning, der tørres med NaSO₄, og opløsningsmidlet fjernes i vakuum. Der fås 335 g 2,3,4,5-tetrafluorbenzoylmalonsyrediethylester (3) som råprodukt.

Til en emulsion af 284,8 g rå 2,3,4,5-tetrafluorbenzoylmalonsyrediethylester (3) i 300 ml vand sættes 0,3 g p-toluensulfonsyre. Der opvarmes til kogepunktet under god omrøring i 5 timer, den afkølede emulsion ekstraheres flere gange med methylenchlorid, de forenede CH₂Cl₂-opløsninger vaskes én gang med mættet NaCl-opløsning, der tørres med Na₂SO₄, og opløsningsmidlet afdestilleres i vakuum. Fraktionering af remanensen i finvakuum giver 160,2 g 2,3,4,5-tetrafluorbenzoylledikesyreethylester (4) med kogepunktet 100-110°C/9-10 Pa. Smeltepunkt 47-49°C.

En blanding af 110,7 g 2,3,4,5-tetrafluorbenzoylledikesyreethylester (4), 93,5 g o-myresyretetriethylester og 107 g eddikesyrehydrid opvarmes i 2 timer til 150°C. Derpå afdestilleres de flygtige bestanddele i vandstrålevakuum og til

sidst i finvakuum ved en badtemperatur på ca. 120°C. Tilbage bliver 123,9 g rå 2-(2,3,4,5-tetrafluorbenzoyl)-3-ethoxyacrylsyreethylester (5). Den er tilstrækkeligt ren til de videre omsætninger.

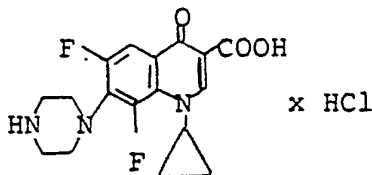
- 5 Til en opløsning af 123,9 g 2-(2,3,4,5-tetrafluorbenzoyl)-3-ethoxyacrylsyreethylester (5) i 250 ml ethanol sættes under isafkøling og omrøring dråbevist 23,2 g cyclopropylamin. Når den eksoterme reaktion er døet hen, omrøres der i endnu 1 time ved stuetemperatur, opløsningsmidlet fjernes i
10 vakuum, og remanensen omkrystalliseres fra en blanding af cyclohexan og petroleumsether. Der fås 115 g 2-(2,3,4,5-tetrafluorbenzoyl)-3-cyclopropylaminoacrylsyreethylester (6) med smeltepunkt 63-65°C.

- Til en opløsning af 107,8 g 2-(2,3,4,5-tetrafluorbenzoyl)-3-cyclopropylaminoacrylsyreethylester (6) i 400 ml
15 vandfrit dimethylformamid sættes 21,2 g natriumfluorid. Der omrøres i 2 timer under tilbagesvaling, og reaktionsblandingen hældes varm ud på is. Bundfaldet skilles fra ved sugning, vaskes godt med vand og tørres i vakuum over calciumchlorid
20 ved 100°C. Der fås 91,2 g 1-cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolin-carboxylsyreethylester (7) med smeltepunktet 167-168°C.

- En blanding af 94 g 1-cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-2-quinolincarboxylsyreethylester (7), 600
25 ml iseddike, 450 ml vand og 70 ml koncentreret svovlsyre opvarmes i 1,5 timer til tilbagesvaling. Den varme suspension hældes i ud i is, bundfaldet skilles fra ved sugning, der vaskes godt med vand og tørres i vakuum ved 100°C. På denne måde fås 88,9 g rent 1-cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre med formlen (II) og smeltepunktet 228-230°C (sønderdeling).
30

Omdannelse til en forbindelse med formel (I).

5

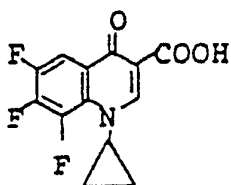


En blanding af 2,83 g (0,01 mol) 1-cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre (II), 4,4
 10 g (0,051 mol) vandfrit piperazin og 30 ml tørt pyridin opvarmes i 6 timer under tilbagesvaling. Opløsningsmidlet fjernes i vakuum, remanensen optages i 25 ml vand, og under isafkøling indstilles der på pH 1 med koncentreret saltsyre, bundfaldet skilles fra koldt, og der vaskes med kold 10%'s salt-
 15 syre og ethanol. Efter tørring i vakuum ved 100°C fås 3,05 g 1-cyclopropyl,6,8-difluor-7-(1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre-hydrochlorid med sønderdelingspunkt 354-355°C.

P a t e n t k r a v .

1-Cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre, k e n d e t e g n e t v e d , a t d e n har formlen

5



(II)

10