

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 166276 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1593/91

(51) Int.Cl.5 C 07 D 215/56

(22) Indleveringsdag: 12 sep 1991

(24) Lebedag: 03 jun 1985

(41) Alm. tilgængelig: 12 sep 1991

(44) Fremlagt: 29 mar 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Størstansøgning nr.: 2498/85

(30) Prioritet: 04 jun 1984 DE 3420743

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

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

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

(54) 7-Fluor-1-cyclopropyl-6,8-dihalogen-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyrer

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

1593 - 91

Forbindelserne 6-chlor-1-cyclopropyl-7,8-difluor-1,4-dihydro-
-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre, 8-chlor-1-cyclopropyl-6,7-
-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre og 6,8-
-dichlor-1-cyclopropyl-7-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolin-
carboxylsyre.

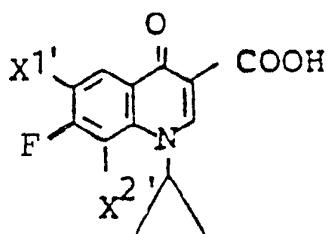
Disse forbindelser kan anvendes som udgangsmaterialer til
fremstilling af antibakterielt aktive forbindelser, hvori
7-fluoratomet er ombyttet med en 7-aminogruppierung.

DK 166276 B

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 7-fluor-1-cyclopropyl-6,8-dihalogen-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyrederivater, som er ejendommelige ved, at de har den almene formel (II)

5

10

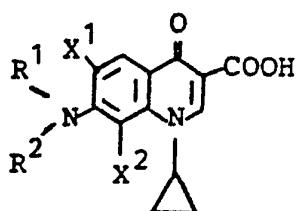


(II)

hvor i

- 15 X^1' og X^2' kan være ens eller forskellige og betyder chlor eller fluor, idet de dog ikke samtidigt kan være fluor, dvs. der er tale om 6-chlor-1-cyclopropyl-7,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylic acid, 8-chlor-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylic acid og
20 6,8-dichlor-1-cyclopropyl-7-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylic acid, som kan anvendes ved fremstilling af hidtil ukendte 7-amino-1-cyclopropyl-6,8-dihalogen-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylic acids med formlen

25



(I)

30 hvor i

- 30 X^1 og X^2 kan være ens eller forskellige og betyder chlor eller fluor, men dog ikke samtidig kan være fluor, og R^1 og R^2 sammen med nitrogenatomet, hvortil de er bundet, danner en 5- eller 6-leddet heterocyclisk ring, der som 35 ringled yderligere kan indeholde atomer eller grupper valgt blandt $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $>N-R^3$ og $-CO-N-R^3$, og som eventuelt

kan være substitueret en til tre gange på carbonatomerne med C₁-C₄-alkyl, 2-thienyl, hydroxy, alkoxy med 1-3 carbonatomer, amino, methylamino, ethylamino eller eventuelt med chlor, fluor, brom, methyl, phenyl, hydroxy, methoxy,

5 benzyloxy, nitro eller piperidino en til tre gange substitueret phenyl eller cyclohexyl, hvor R³ betyder hydrogen, en forgrenet eller ligekædet alkyl-, alkenyl- eller alkynylgruppe med 1-6 carbonatomer, som eventuelt kan være substitueret en eller to gange med hydroxy-,

10 alkoxy-, alkylamino- eller dialkylaminogrupper med 1-3 carbonatomer i hver alkylgruppe, en cyanogruppe eller en alkoxycarbonylgruppe med 1-4 carbonatomer i alkoholdelen, eller R³ betyder en phenylalkylgruppe med indtil 4 carbonatomer i den aliphatiske del, en eventuelt med hydroxy, methoxy,

15 chlor eller fluor en eller to gange substitueret phenacylgruppe, en oxoalkylgruppe med indtil 6 carbonatomer eller en gruppe med strukturen COR⁴, CN eller SO₂R⁵, hvor R⁴ betyder hydrogen, alkoxy med 1-4 carbonatomer, amino, alkylamino eller dialkylamino med 1-5 carbonatomer i alkyl-

20 delene eller eventuelt med en eller to substituenter valgt blandt amino, alkoxycarbonyl med 1-3 carbonatomer i alkyl-delen, .carboxy, alkoxy med 1-3 carbonatomer og halogen, såsom chlor, brom eller fluor, substitueret, ligekædet eller forgrenet alkyl med 1-4 carbonatomer, og

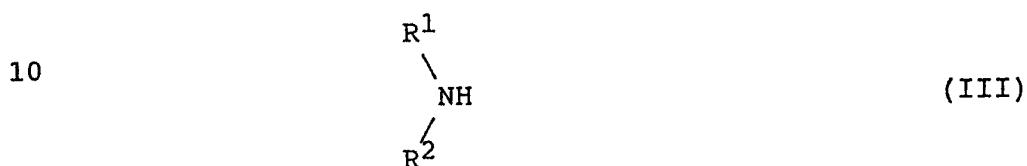
25 R⁵ betyder ligekædet eller forgrenet alkyl med 1-3 carbonatomer,
og farmaceutisk anvendelige hydrater, syreadditionssalte, alkalimetal-, jordalkalimetal- og guanidiniumsalte heraf.

Forbindelserne med formel (I) udviser høj antibakteriel virkning, og de egner sig derfor som aktive stoffer indenfor human- og veterinærmedicin, idet man ved veterinærmedicin også forstår behandling af fisk til terapi eller forebyggelse af bakterielle infektioner.

Forbindelserne med formel (I) har som antibakterielle midler en kraftigere virkning end både det kendte "Norfloxacin" og de fra EP offentliggørelsesskrift nr. 0.049.355

kendte forbindelser, således som det fremgår af stamansøgningen, DK patentansøgning nr. 2498/85, hvori forbindelserne med formlen (I) er genstand for patentkrav.

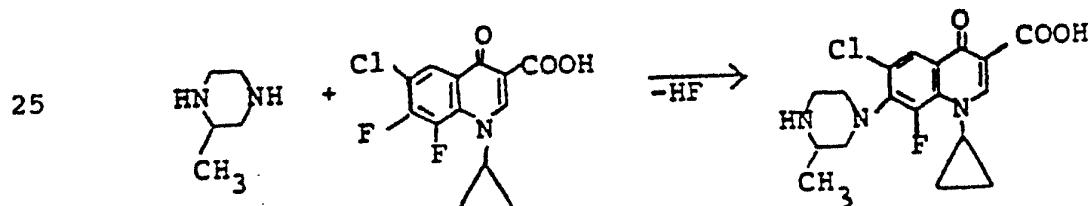
Omdannelsen af de her omhandlede 7-fluor-1-cyclopro-
 pyl-6,8-dihalogen-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyrer
 til forbindelser med formlen (I) sker ved omsætning med
 aminer med formlen



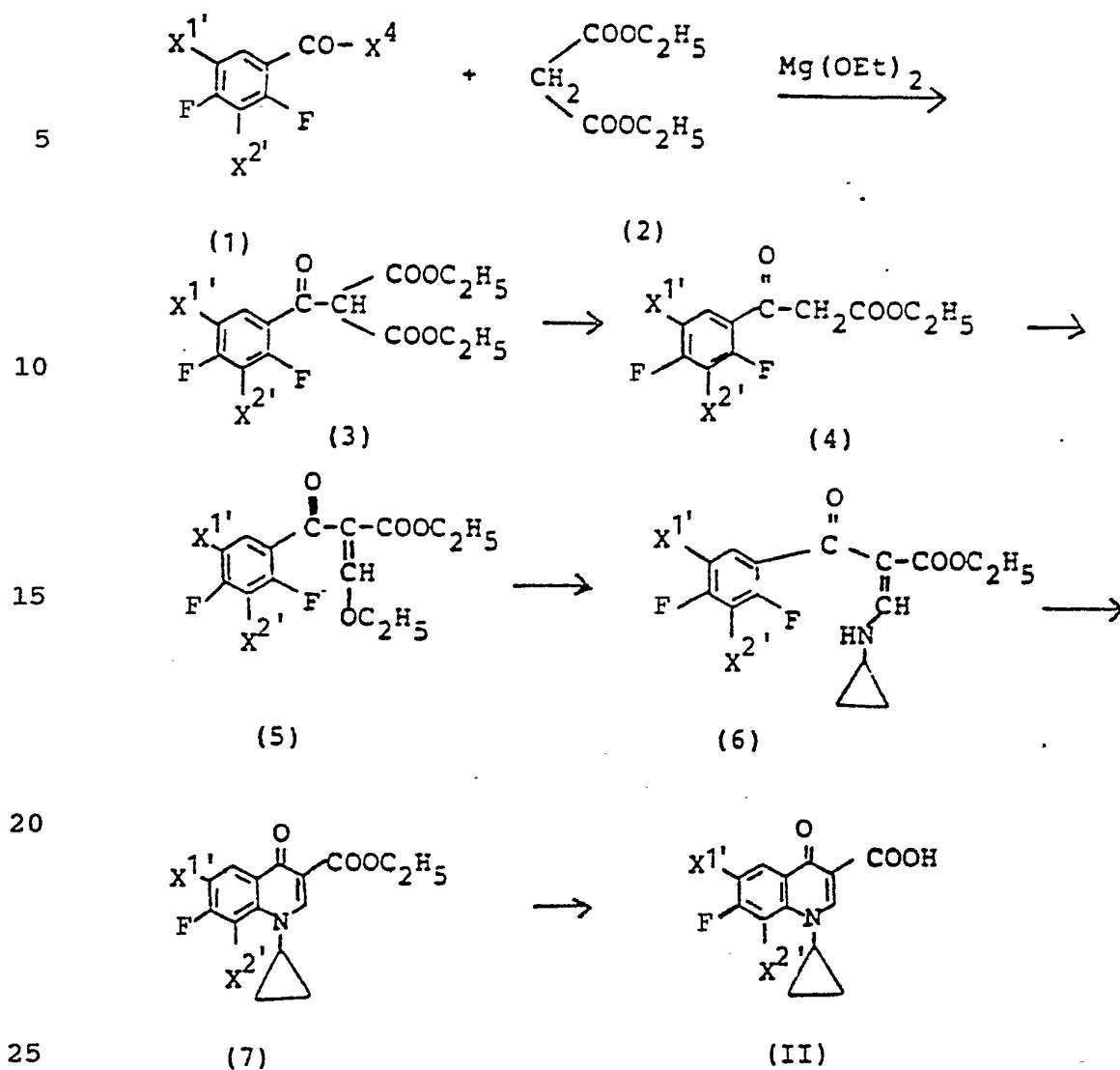
hyvori

15 R¹ og R² har den ovenfor anførte betydning, eventuelt i nærværelse af syrebindende midler. Denne omsætning er beskrevet mere detaljeret i DK-patentansøgning nr. 2498/85 og illustreret i nedenstående eksempler A-C.

Anvender man ved omsætningen 2-methylpiperazin og 6-
-chlor-1-cyclopropyl-7,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quino-
lincarboxylsyre som udgangsstoffer, kan reaktionsforløbet
qengives ved følgende reaktionsskema:



De her omhandlede 7-fluor-1-cyclopropyl-6,8-dihalogen-
 30 -1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyrer med formlen (II)
 kan fremstilles ifølge nedenstående reaktionsskema, hvor X^4
 betyder fluor eller chlor, medens $X^{1'}$ og $X^{2'}$ enten begge er
 chlor, eller den ene er fluor og den anden chlor:



Ifølge skemaet acyleres malonsyrediethylester (2) i nærværelse af magnesiummetylalat med det tilsvarende benzo-
30 ylfuorid eller -chlorid (1) til aroylmalonesteren (3), jvf. Organicum 3. oplag (1964), side 438.

Ved partiell hydrolyse og decarboxylering af forbindelsen med formlen (3) i vandigt medium med katalytiske mængder svovlsyre eller p-toluensulfonsyre fås i gode udbytter aroyl-
35 eddikesyreethylesteren (4), som ved behandling med orthomyresyretiethylester/eddikesyreanhidrid overgår i 2-(2,3,4,5-

tetrahalogenbenzoyl)-3-ethoxyacrylsyreethylesteren (5). Omsætningen af forbindelsen med formlen (5) med cyclopropylamin i et opløsningsmiddel, f.eks. methylenchlorid, alkohol, chloroform, cyclohexan eller toluen, fører ved let eksoterm 5 reaktion til det ønskede mellemprodukt med formlen (6).

Cycliseringensreaktionen (6) —→ (7) gennemføres inden for et temperaturområde fra 60°C til 300°C, men fortrinsvis fra 80 til 180°C.

Som fortyndingsmiddel kan dioxan, dimethylsulfoxid, 10 N-methylpyrrolidon, sulfolan, hexamethylphosphorsyretorisamid og fortrinsvis N,N-dimethylformamid anvendes.

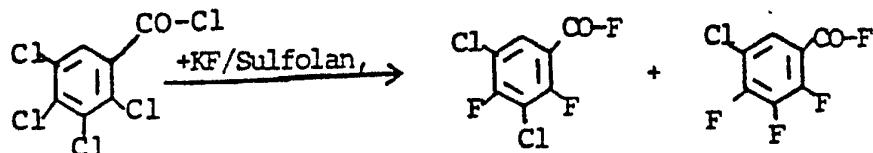
Som syrebindende middel til dette reaktionstrin kommer følgende på tale: kalium-tert.butanolat, butyllithium, lithiumphenyl, phenylmagnesiumbromid, natriummethylat, natriumhydrid, natrium- eller kaliumcarbonat og særlig foretrukket kalium- eller natriumfluorid. Det kan være fordelagtigt at anvende et overskud på 10 mol-% af basen.

Den i det sidste trin foregående esterhydrolyse af forbindelsen (7) under basiske eller sure betingelser fører 20 til 7-fluor-1-cyclopropyl-6,8-dihalogen-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyren (II).

De som udgangsstoffer til denne syntesevej anvendte benzoylhalogenider (1) fremstilles som følger:

3,5-Dichlor-2,4-difluorbenzoylfluorid (kogepunkt 25 97°C/15 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5148$) og 5-chlor-2,3,4-trifluorbenzoylfluorid (kogepunkt 68-70°C/15 mm Hg, $n_D^{20} = 1,4764$) fås ved siden af hinanden ved opvarmning af tetrachlorbenzoylchlorid med kaliumfluorid i sulfolan til forhøjede temperaturer, jvf. følgende skema:

30

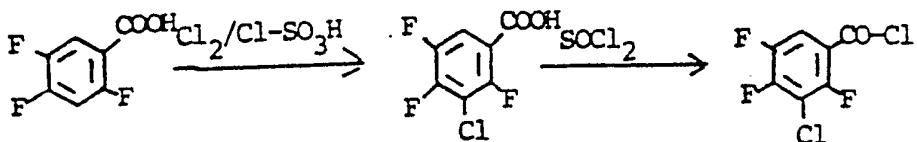


35

Chloreringen af 2,4,5-trifluorbenzoesyre i chlorsul-

fonsyre fører til 3-chlor-2,4,5-trifluorbenzoesyre, der som ráprodukt omsættes med thionylchlorid til 3-chlor-2,4,5-trifluorbenzoylchlorid (kogepunkt 94°C/13,5 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5164$), jvf. reaktionsskemaet:

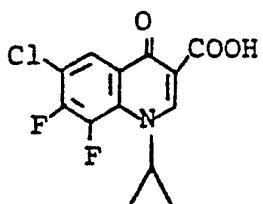
5



10 De følgende eksempler tjener til at belyse den foreliggende opfindelse.

Eksempel 1

15 6-Chlor-1-cyclopropyl-7,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylydre



20

15,7 g (0,65 mol) magnesiumspåner udrøres i 40 ml ethanol og 2 ml tetrachlormethan, og efter påbegyndt reaktion ved 50-60°C tilsættes dråbevis 103 g (0,64 mol) malonsyre-diethylester i 80 ml ethanol og 250 ml toluen. Der efteromrøres ved denne temperatur i 1 time, afkøles til -5°C til -10°C, tildryppes en opløsning af 138 g (0,65 mol) 5-chlor-2,3,4-benzoylfluorid i 63 ml toluen, omrøres i endnu 1 time ved 0°C, hvorefter reaktionsblandingen henstår natten over ved stueterminatur. Derefter opvarmes til 40-50°C i endnu 2 timer, afkøles og tilsættes 250 ml isvand og 38,5 ml koncentreret svovlsyre. Den organiske fase skilles fra, og den vandige fase ekstraheres med 2 gange 150 ml toluen, de forenede organiske faser vaskes med mættet natriumchloridopløsning, tørres med natriumsulfat og inddampes.

35 Remanensen sættes til 200 ml vand (fortrinsvis tilsettes 0,4 g 4-toluensulfonsyre), og der opvarmes under

tilbagesvaling i 5 timer til desethoxycarbonylering. Der ekstraheres tre gange med 200 ml dichlormethan, vaskes med mættet natriumchloridopløsning, tørres med natriumsulfat, inddampes og destilleres i højvakuum. Herved fås 103 g
5 (56,5%) 5-chlor-2,3,4-trifluorbenzoyl)-eddikesyreethylester med et kogepunkt på 110°C/0,9 mm Hg.

103 g (0,37 mol) af den opnåede ester og 83 g (0,56 mol) orthomyresyretiethylester opvarmes med 95 g eddikesyreanhidrid til 150 til 160°C i 2 timer, hvorefter der
10 inddampes ved 120-130°C under normalt tryk og derefter i højvakuum. Herved fås 115 g (92% af det teoretiske udbytte) 2-(5-chlor-2,3,4-trifluorbenzoyl)-3-ethoxyacrylsyreethylester som olie.

Til 84,1 g (0,25 mol) af denne forbindelse sættes i
15 170 ml ethanol under isafkøling dråbevis 14,8 g (0,26 mol) cyclopropylamin, og der omrøres i 2 timer ved stueterminatur. Derpå udrøres i 170 ml vand, afkøles i is, hvorpå det udfældede bundfald frasuges, vaskes med vand og lidt methanol og tørres. Der fås 47 g (54%) 2-(5-chlor-2,3,4-trifluorbenzoyl)-
20 -3-cyclopropylamino-acrylsyreethylester med smeltepunkt 71-73°C. Ifølge ^1H NMR-spektret foreligger forbindelsen som cis-transblanding.

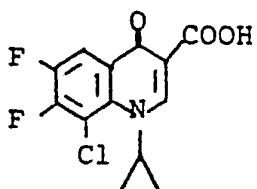
47 g (0,14 mol) af denne forbindelse opvarmes i 230 ml dimethylformamid sammen med 9,7 g (0,23 mol) natriumfluorid til 160-170°C i 2 timer. Reaktionsblandingen hældes i 400 ml isvand, bundfaldet frasuges, vaskes med vand og tørres. Herved isoleres 44 g (99%) 6-chlor-1-cyclopropyl-7,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyreethyl-ester med smeltepunkt 169-172°C.

30 Til 44 g (0,13 mol) af quinoloncarboxylsyreesteren i 300 ml iseddike og 179 ml vand sættes 33 ml koncentreret svovlsyre, og der opvarmes til 150°C i 2 timer. Reaktionsblandingen indrøres i 400 ml isvand, bundfaldet suges fra, vaskes med vand og tørres. Der fås 37 g (95% af det teoretiske udbytte) 6-chlor-1-cyclopropyl-7,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre med et smeltepunkt på 200-

-204 °C.

Eksempel 2

8-Chlor-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quino-
5 lincarboxylic acid



10

3-Chlor-2,4,5-trifluorobenzoylchlorid omsættes analogt med eksempel 1 ovenfor, hvorved følgende trin gennemløbes:

(3-chlor-2,4,5-trifluorobenzoyl)-eddkesyreethylester som enol (udbytte 42%, smeltepunkt 72-75 °C),

15 2-(3-chlor-2,4,5-trifluorobenzoyl)-3-ethoxyacrylylsyreethylester (råudbytte: 95%, olie),

2-(3-chlor-2,4,5-trifluorobenzoyl)-3-cyclopropylaminoacrylylsyreethylester (udbytte: 67%, smeltepunkt 78-80 °C),

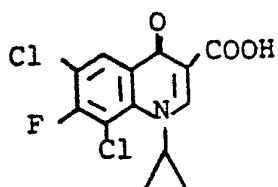
8-chlor-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quino-

20 lincarboxylic acid (udbytte: 85%, smeltepunkt 154-
-157 °C),

8-chlor-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quino-
lincarboxylic acid (udbytte: 97,6%, smeltepunkt 189-192 °C).

25 Eksempel 3

6,8-Dichlor-1-cyclopropyl-7-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quino-
lincarboxylic acid



30

3,5-Dichlor-2,4-difluorbenzoylfluorid omsættes analogt med eksempel 1 ovenfor, hvorved følgende trin gennem-

35 løbes:

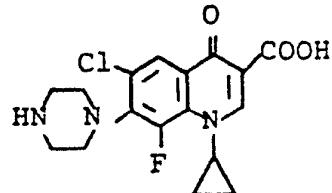
(3,5-dichlor-2,4-difluorbenzoyl)-eddkesyreethylester (ud-

- bytte: 43%, kogepunkt 133°C/2,5 mm Hg),
 2-(3,5-dichlor-2,4-difluorbenzoyl)-3-ethoxyacrylsyreethyl-
 ester (råudbytte: 91%, olie),
 2-(3,5-dichlor-2,4-difluorbenzoyl)-3-cyclopropylaminoacryl-
 5 syreethylester (udbytte: 96%, smeltepunkt 71-74°C),
 6,8-dichlor-1-cyclopropyl-7-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quino-
 lincarboxylsyreethylester (udbytte: 97%, smeltepunkt 215-
 217°C under sønderdeling),
 6,8-dichlor-1-cyclopropyl-7-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quino-
 10 lincarboxylsyre (udbytte: 93%, smeltepunkt 204-206°C).

Omdannelse til forbindelser med formel (I).

Eksempel A

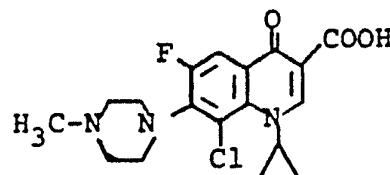
15



- 12 g (40 mmol) af produktet fra eksempel 1 opvarmes
 20 i 100 ml pyridin sammen med 17,2 g (0,2 mol) piperazin i 5 timer under tilbagesvaling. Blandingen inddampes i vakuum, udrøres med 120 ml vand og indstilles på pH 5 med 2 N saltsyre. Bundfaldet frasuges, vaskes med vand og methanol, koges op i 80 ml methanol og tørres. Der fås 12,3 g (84% af
 25 det teoretiske udbytte) 6-chlor-1-cyclopropyl-8-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolincarboxylic acid med smeltepunkt 295-298°C (under sønderdeling).

Eksempel B

30



- 35 3 g (0,01 mol) af produktet fra eksempel 2 opvarmes i 5 timer under tilbagesvaling i 25 ml pyridin sammen med

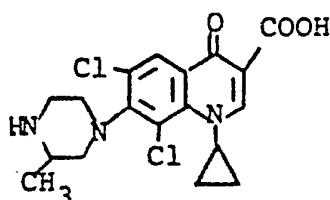
10

4 g (0,04 mol) 1-methyl-piperazin. Der inddampes i vakuum, tilsættes 20 ml vand, indstilles til pH 5 med 2 N saltsyre, og det udfældede bundfald omkristalliseres fra methanol.

Der fås 0,6 g (16% af det teoretiske udbytte) 8-chlor-1-
 5 -cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-
 -4-oxo-3-quinolincarboxylyre med smeltepunkt 293-297°C
 (under sønderdeling).

Eksempel C

10



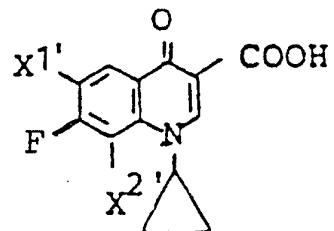
15 Produktet fra eksempel 3 omsættes analogt med eksempel B med 2-methylpiperazin, hvorpå man får 6,8-dichlor-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolincarboxylyre med smeltepunkt 288-291°C (under sønderdeling).

20

P A T E N T K R A V

1. 7-Fluor-1-cyclopropyl-6,8-dihalogen-1,4-dihydro-4-
oxo-3-quinolincarboxylic acid derivatives, kendte gennet
5 ved, at de har den almene formel (II)

10



(II)

15 hvor

X^{1'} og X^{2'} kan være ens eller forskellige og betyder chlor
eller fluor, idet de dog ikke samtidigt kan være fluor.

2. 6-Chlor-1-cyclopropyl-7,8-difluor-1,4-dihydro-4-
20 -oxo-3-quinolincarboxylic acid.

3. 8-Chlor-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-
-oxo-3-quinolincarboxylic acid.

25 4. 6,8-Dichlor-1-cyclopropyl-7-fluor-1,4-dihydro-4-
-oxo-3-quinolincarboxylic acid.