



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) № 158018

(51) Int. Cl.⁴ C 07 D 401/04

(21) Patentsøknad nr. **822346**

(22) Inngivelsesdag 05.07.82

(24) Løpedag 05.07.82

(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,**
D-5090 Leverkusen, Bayerwerk,
BRD.

(86) Internasjonal søknad nr. -

(86) Internasjonal inngivelsesdag -

(85) Videreføringsdag -

(41) Alment tilgjengelig fra 02.05.83

(44) Utlegningsdag 21.03.88

(72) Oppfinner **KLAUS GROHE, Odenthal,**
HANS-JOACHIM ZEILER, Velbert,
KARL GEORG METZGER, Wuppertal,
BRD.

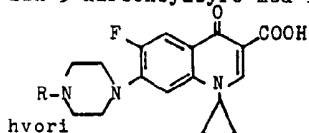
(74) Fullmektig **Mag.scient. Knud-Henry Lund,**
Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 29.10.81, DE, nr. P 31 42 854.

(54) Oppfinnelsens benevnelse **ANALOGIFREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV TERAPEUTISK**
AKTIVE 1-CYKLOPROPYL-6-FLUOR-1,4-DIHYDRO-4-OKSO-
7-PIPERAZINO-KINOLIN-3-KARBOKSYLSYRER.

(57) Sammendrag

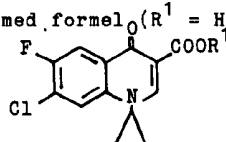
1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-
dihydro-4-okso-7-piperazino-chino-
lin-3-karboksytsyre med formel I



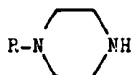
hvor

R betyr hydrogen, metyl, etyl
eller β -hydroksyetyl, og deres
farmasøytiske anvendbare syre-
addisjonssalter og hydrater har
en antibakteriell virkning, som
overstiger denne for det kjente
chinolon- og azachinolon-kar-
boksylsyre.

De fremstilles idet 7-klor-
1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-di-
hydro-4-okso-chinolin-3-karbok-
sytsyre med formel (R¹ = H)



omsettes med piperazin eller
piperazinderivater med formel



hvor R har overnevnte betydning.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

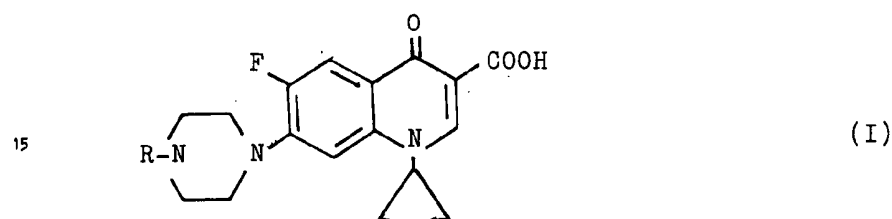
158018

1

Oppfinnelsen vedrører fremstillingen av nye 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-7-piperazino-kinolin-3-karboksylsyre.

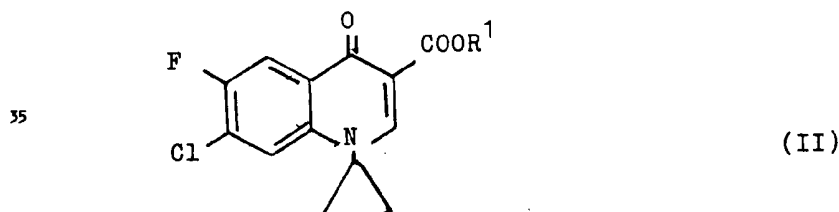
Det er allerede kjent at 1-etyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-7-piperazino-kinolin-3-karboksylsyre har antibakterielle egenskaper [J. Med. Chem. 23, 1358 (1980)].

Det er nå funnet at de nye 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-7-piperazino-kinolin-3-karboksylsyre med formel I



20
25
hvor R betyr hydrogen, metyl, etyl eller β -hydroksyetyl, og deres farmasøytisk godtagbare syreaddisjonssalter og hydrater har en antibakteriell virkning, som er overlegne kjente kinolon- og azakinolon-karboksylsyre. Forbindelsen ifølge oppfinnelsen viser deres overlegne antibakterielle virkning så vel mot grampositive som også gramnegative bakterier innbefattende *Pseudomonas aeruginosa*.

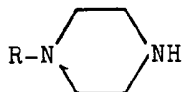
30
Videre fremstilles 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-7-piperazino-kinolin-3-karboksylsyre med formel (I) ved at 7-klor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-kinolin-3-karboksylsyre med formel II ($R_1 = H$)



158018

2

omsettes med piperazin eller piperazinderivater med formel III



(III)

5

hvor i R har ovennevnte betydning.

10

Videre kan forbindelsene med formel II (R_1 = alkyl) omsettes med III eventuelt i nærvær av en syrebinder som f.eks. trietylamin, 1,4-diaza-bicyklo-(2,2,2)oktan eller 1,8-diaza-bicyklo(5,4,0)undec-7-en, og deretter forsåpes de dannede 7-piperazino-kinolon-3-karboksylysreestere alkalisk til I.

15

Omsetningen av II (R_1 = H) med III foretas fortrinnsvis i et fortynningsmiddel som dimetylsulfoksyd, N,N-dimetylformamid, heksametylfosforsyre-trisamid, sulfolan, vann, en alkohol eller pyridin ved temperaturer på 20-200°C, fortrinnsvis 80-180°C. Omsetningen kan gjennomføres ved normaltrykk, men også ved forhøyet trykk, spesielt ved lavtkokende fortynningsmiddel. Vanligvis arbeider man ved trykk mellom ca. 1 til 100 bar, fortrinnsvis mellom 1 og 10 bar.

20

25

Ved gjennomføring av fremgangsmåten anvender man på 1 mol karboksylsyrer II 1-5 mol alkylpiperazin (ved piperazin 1-15 mol), fortrinnsvis 2-3 mol alkylpiperazin (ved piperazin 5-10 mol).

30

De dannede piperazino-kinolon-3-karboksylsyre I kan eventuelt overføres med en organisk eller uorganisk syre til et salt. For saltdannelse egnede syrer er f.eks. halogenhydrogensyrer, som saltsyre, bromhydrogensyre, jodhydrogensyre, svovelsyre, eddiksyre, sitronsyre og benzensulfonsyre.

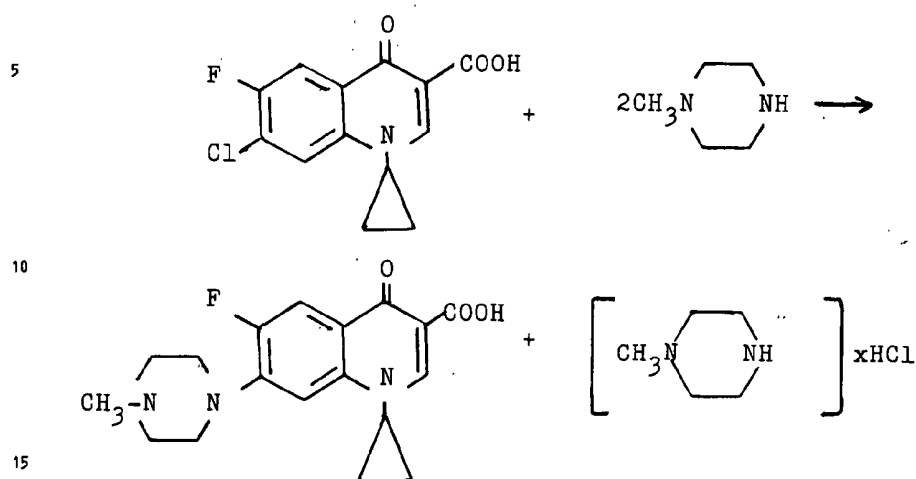
35

Anvender man ved omsetningen av II med III eksempelvis 7-klor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-kinolin-3-

158018

3

karboksylsyrer og metylpiperazin som reaksjonsdeltagere, så kan reaksjonsforløpet gjengis med følgende formel:



Som nye antibakterielle virksomme stoffer skal det i detalj nevnes:

7-piperazino-, 7-(4-metylpiperazino)-, 7-(4-etylpiiperazino)-, 7-(4-β-hydroksyetylpiperazino)-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-kinolin-3-karboksylsyre og farmasøytisk tålbare syreaddisjonssalter eller alkalialter av disse forbindelser.

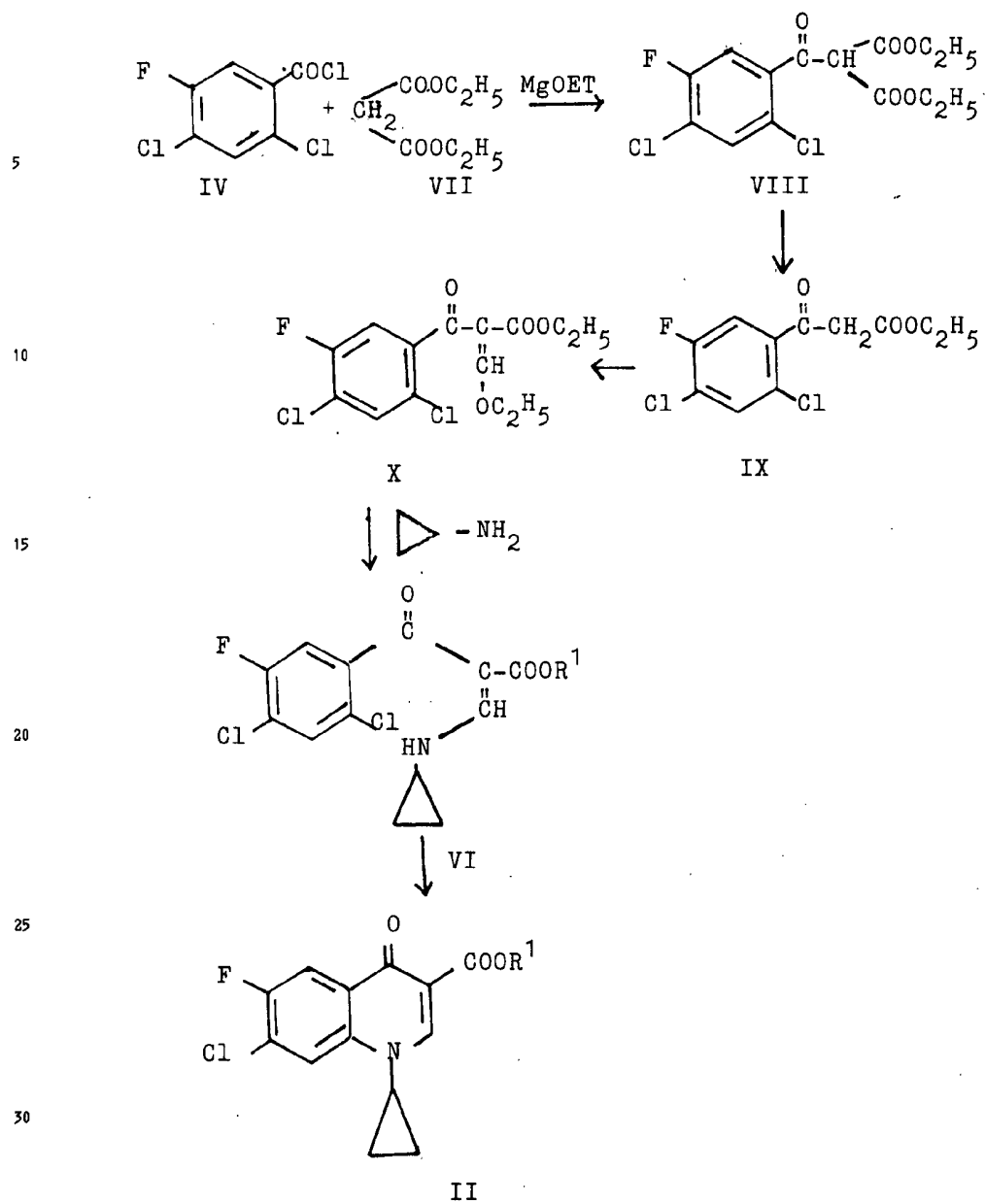
25 Utgangsforbindelsene II kan fremstilles over en malonester-syntese ifølge følgende reaksjonsskjema:

30

35

158018

4



Malonsyredietyleren (VII) acyleres med IV i nærvær av magnesiummalkoholat til acylmalonester (VIII) (organicium 3, opplag 1964, side 438).

5 Ved partiell forsåpning av dekarboksylering av VIII i vandig medium med katalytiske mengder p-toluensulfonsyre får man i godt utbytte aroyleddiksyreetyleren IX som med o-maursyre-trietyler/acetanhydrid går over til 2-(2,4-diklor-5-fluor-benzoyl)-3-etoksy-acrylsyreetyler. Omsetningen av X med
10 cyklopropylamin i et oppløsningsmiddel som f.eks. metylenklorid, alkohol, kloroform, cykloheksan eller toluen fører i svakt eksoterm reaksjon til det ønskede mellomprodukt VI.

15 Cykliseringsreaksjonen VI→II (R^1 = alkyl) gjennomføres i et temperaturområde på ca. 60 til 280°C, fortrinnsvis 80 til 180°C.

Som fortynningsmiddel kan det anvendes dioksan, dimetylsulfoksyd, N-metylpyrrolidon, sulfolan, heksametylfosforsyretri-
20 amid og fortrinnsvis N,N-dimetylformamid.

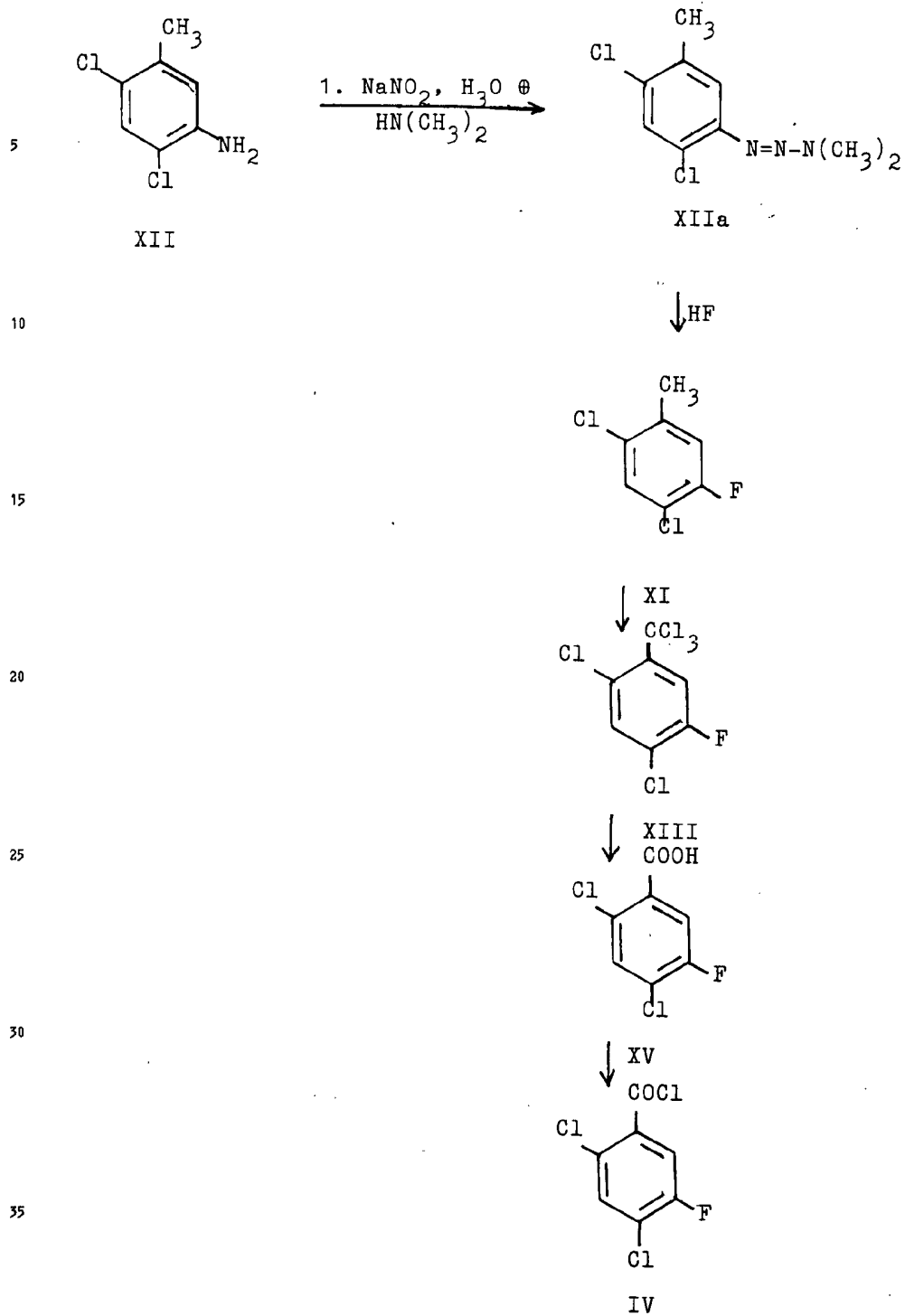
Som syrebindere kommer for dette reaksjonstrinn i betraktning kalium-t-butanolat, butyl-litium, litium-fenyl, fenylmagnesiumbromid, natriumetylat og spesielt foretrukket
25 natriumhydrid eller kaliumkarbonat. Det kan være fordelaktig å anvende et overskudd på 10 mol-% av basen.

Det som utgangsmaterial for denne syntesemåte anvendte 2,4-diklor-5-fluor-benzoylklorid IV og den tilsvarende karboksylsyre samt det for fremstillingen av IV nødvendige 3-fluor-
30 4,6-diklortoluen XI var ennå ikke omtalt i litteraturen.

Nedenstående formelskjema viser fremstilling av disse for-
respektiv mellomprodukter i det det går ut fra 2,4-diklor-5-
35 metyl-anilin XII.

158018

6



Deretter diazoteres 2,4-diklor-5-metyl-anilin (XII) ved hjelp av NaNO_2 og det derved dannede diazoniumsalt overføres med dimetylamin til triazen (XIIa).

5 Triazen (XIIa) oppløses i overskytende vannfri HF. Derved spaltes triazen i 2,4-diklor-5-metyl-diazoniumfluorid og dimetylamin. Uten mellomisolering spaltes denne oppløsning termisk ved 130-140°C under N_2 -avspaltning til 3-fluor-4,6-diklortoluen XI utbytte 77,7% av det teoretiske.

10 3-fluor-4,6-diklortoluen XI kloreres i et temperaturområde fra 110 til 160°C under UV-bestråling til 2,4-diklor-5-fluor-1-triklormetylbenzen XIII.

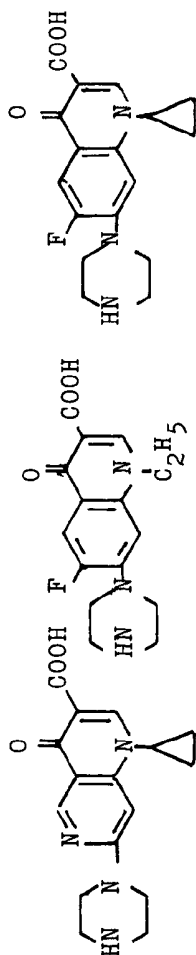
15 Forsåpningene av XIII med 95% svovelsyre fører til 2,4-diklor-5-fluor-benzosyre XV som med tionylklorid går over i karboksylsyreklorid IV.

20 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen utmerker seg ved en spesiell god antibakteriell virkning overfor grampositive og gramnegative bakterier, spesielt overfor forbindelsene ifølge tyske søknader nr. P 30 33 157.8 og DEOS 28 04 097 som det fremgår av følgende tabell.

25

30

35



5

	nr. P	Eksempel 2 fra den tyske søknad 3033157.8	Kjent fra DE-OS 28 04 097	(forbindelse ifølge oppfinnelsen med formel I (R = H))
10	Staphylococcus aureus 133	8	1	0,25-0,5
	E. coli A 261	1	0,125	0,06
	E. coli Neum.	1	0,25	0,06
	Klebsiella 8085	1	0,25	0,06
	Proteus 1017	0,5	0,06	0,03
15	Pseudomonas aeruginosa W	4	1	0,5

8

Agarfortynningsprøve

DSR (dextrose sensitivity test) Medium: 1-2 x 10³ kime/plate

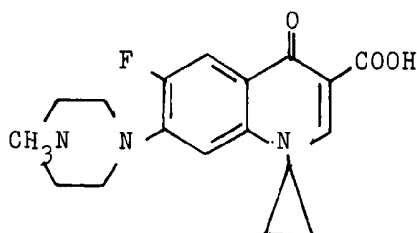
Verdiene i tabellen er MHK-verdier (Minimale hemkonsentrasjon) i mg/l.

20

25

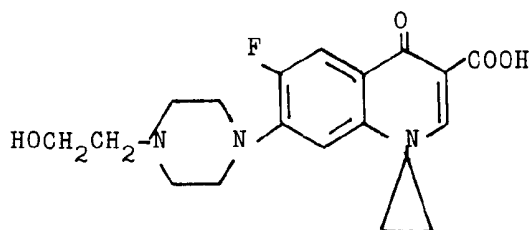
Oppfinnelsen skal forklares ved hjelp av følgende eksempler.

EKSEMPEL 1



En blanding av 20 g 7-klor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-
15 4-okso-kinolin-3-karboksytsyre, 28,5 g N-metylpiperazin og
120 ml vannfri dimetylsulfoksyd oppvarmes 1,5 timer ved 135-
140°C. Oppløsningsmidlet avdestilleres i finvakuum, og
resten suspenderes i ca. 50 ml H₂O, tørker i vakuumtørkeskap
ved 80°C over CaCl₂ og omkrystalliserer fra glykolmonometyl-
20 eter. Det fås 14,5 g 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-
metyl-piperazino)-4-okso-kinolin-3-karboksytsyre av spalt-
ningspunkt 248-250°C.

EKSEMPEL 2



En suspensjon av 2,81 g 7-klor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-
35 dihydro-4-okso-kinolin-3-karboksytsyre og 5,2 g N-β-hydroksey-
etyl-piperazin i 25 ml dimetylsulfoksyd oppvarmes i 2 timer
ved 135-140°C. Oppløsningsmidlet avdestilleres i finvakuum,

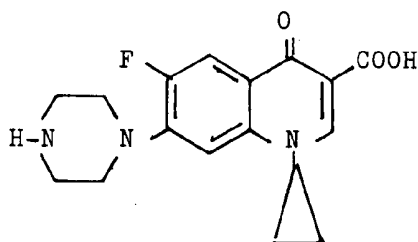
158018

10

resten oppkokes kort med 20 ml H₂O, hensettes natten over ved
værelsestemperatur, utfelling frasuges under isavkjøling,
vaskes med vann og tørkes i vakuum over CaCl₂ ved 80°C. Man
får 2,1 g 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-(4-β-
5 hydroksyetyl)piperazino)-kinolin-3-karboksylsyre av spalt-
ningspunkt 237-39°C.

EKSEMPEL 3

10

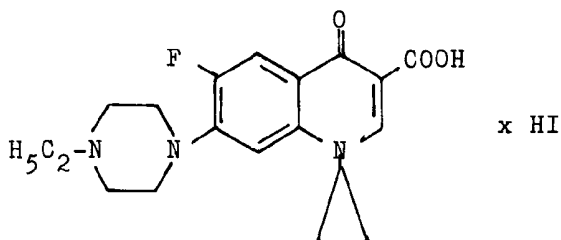


15

En blanding av 19,7 g 7-klor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-
dihydro-4-okso-kinolin-3-karboksylsyre, 30,1 g vannfritt
20 piperazin og 100 ml dimetylsulfoksyd oppvarmes 2 timer ved
135-140°C. Oppløsningsmidlet avdestilleres i finvakuum,
resten suspenderes i H₂O, frasuges og vaskes med vann. Til
ytterligere rensing oppkokes det fuktige råprodukt i 100 ml
vann, frasuges ved værelsestemperatur, vaskes med H₂O og
25 tørkes i vakuumtørkeskap over CaCl₂ ved 100°C til vekt-
stans. Man får 19,6 g 1-cyklo-propyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-
okso-7-piperazino-kinolin-3-karboksylsyre av spaltningspunkt
255-257°C.

30 Den ifølge eksempel 3 fremstilte forbindelse oppløses i 50 ml
10 %-ig saltsyre. Til den filtrerte oppløsning setter man
150 ml etanol, avkjøler med is, frasuges og vasker med
alkohol og tørker i vakuum ved 100°C. Det fås 18,5 g 1-
cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-7-piperazino-kinolin-
3-karboksylsyrehydroklorid som fargeløse krystaller av
35 spaltningspunkt 308-310°C.

EKSEMPEL 4



10 En blanding av 1,2 g 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-7-piperazino-kinolin-3-karboksylsyre, 1,13 g etyljodid, 0,73 g trietylamin og 20 ml N,N-dimetylformamid oppvarmes 2,5 time ved 70-80°C. Oppløsningsmidlet avdestilleres i vakuum
15 og resten suspenderes i vann. Man frasuger, ettervasker med H₂O og påtrykker leire. Det fås 1,15 g 1-cyklopropyl-6-fluor-7-(etyl-piperazino)-1,4-dihydro-4-okso-kinolin-3-karboksylsyre-hydroklorid av spaltningspunkt 306°C.

20 Det som utgangsmaterial anvendte 7-klor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-kinolin-3-karboksylsyre II fremstilles som følger:

24,3 g magnesiumspon suspenderes i 50 ml vannfri etanol. Man blander med 5 ml karbontetraklorid og tildrypper når reaksjonen er kommet i gang en blanding av 160 g malonsyredietyles-
25 ter VII, 100 ml abs. etanol og 400 ml vannfri eter, i det det er iaktatt et heftig tilbakeløp. Etter avslutningen av reaksjonen oppvarmes ennå i to timer til koking, avkjøles med tørris/acetone til -5 til -10°C, og ved denne temperatur
30 tildryppes langsomt en oppløsning av 227,5 g 2,4-diklor-5-fluor-benzoylchlorid IV i 100 ml abs. eter. Man omrører i 1 time ved 0°C til -5°, lar det komme til værelsestemperatur natten over, og lar under isavkjøling sette til en blanding av 400 ml isvann og 25 ml kons. svovelsyre. Fasene adskilles
35 og etterekstraheres to ganger med eter. De forenede eteroppløsninger vaskes med mettet NaCl-oppløsning, tørkes med Na₂SO₄, og oppløsningsmidlet fjernes i vakuum. Man får

158018

12

349,5 g 2,4-diklor-5-fluor-benzoyl-malonsyre-dietyleter VIII som råprodukt.

En emulsjon av 34,9 g rå 2,4-diklor-5-fluor-benzoyl-malonsyre-dietyleter VIII i 50 ml vann blandes med 0,15 g p-toluensulfonsyre. Man oppvarmer under god omrøring 3 timer til koking, ekstraherer den avkjølte emulsjon flere ganger med metylenklorid, vasker de forenede CH_2Cl_2 -oppløsninger en gang med mettet NaCl-oppløsning, tørker med Na_2SO_4 , og avdestillerer oppløsningsmidlet i vakuum. Fraksjonering av resten i finvakuum gir 21,8 g 2,4-diklor-5-fluor-benzoyl-eddiksyreetyleter IX av kokepunkt $127-142^\circ\text{C}/0,09$ mbar.

En blanding av 21,1 g 2,4-diklor-5-fluor-benzoyl-eddiksyreetyleter IX, 16,65 g o-maursyreetyleter og 18,55 g acetanhydrid oppvarmes 2 timer ved 150°C . Deretter avdestilleres i vannstrålevakuum og sist i finvakuum en badtemperatur på 120°C til flyktige bestanddeler. Det blir tilbake 25,2 g rå 2-(2,4-diklor-5-benzoyl)-3-etoksy-acrylsyreetyleter X. Det er tilstrekkelig rent for den videre omsetning.

En oppløsning av 24,9 g 2-(2,4-diklor-5-fluor-benzoyl)-3-etoksy-acrylsyreetyleter X i 80 ml etanol blandes under isavkjøling og omrøres dråpevis med 4,3 g cyklopropylamin. Når denne eksoterme reaksjon er avsluttet, omrøres ennå 1 time ved værelsestemperatur og oppløsningsmidlet fjernes i vakuum og resten omkrystalliseres fra cykloheksan/petroleter. Man får 22,9 g 2-(2,4-diklor-5-fluor-benzoyl)-3-cyklopropylamino-acrylsyreetyleter VI ($\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5$) av smeltepunkt $89-90^\circ\text{C}$.

En oppløsning av 31,9 g 2-(2,4-diklor-5-fluor-benzoyl)-3-cyklopropylamino-acrylsyreetyleter VI ($\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5$) i 100 ml vannfri dioksan blandes under isavkjøling og omrøres portionsvis med 3,44 g 80 %-ig natriumhydrid. Deretter omrøres 30 minutter ved værelsestemperatur og 2 timer under tilbakesløp og dioksanet fjernes i vakuum. Resten (40,3 g) suspenderes i

158018

13

150 ml vann, blandes med 6,65 g etskalier og reflux tilbake-
løpkokes i 1 time. Deretter filtreres den varme oppløsning,
og vaskes med H₂O. Deretter surgjøres med halvkonsentrert
saltsyre under isavkjøling til pH = 1-2, utfellingen fra-
suges, vaskes med vann, tørkes i vakuum ved 100°C. Man får
på denne måte 27,7 g 7-klor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-
dihydro-4-okso-kinolin-3-karboksytsyre II (R¹ = H) av
smeltepunkt 234-237°C.

10

15

20

25

30

35

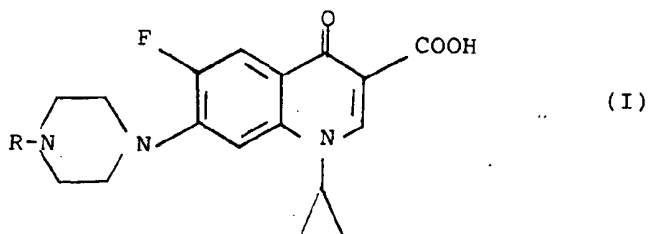
158018

14

P a t e n t k r a v

1.

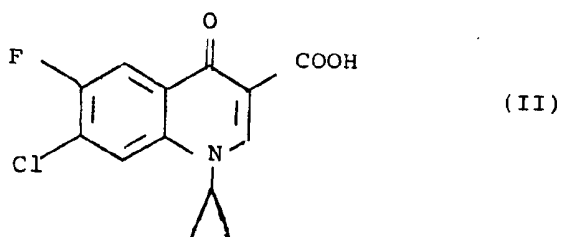
Analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk aktiv 1-
cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-7-piperazino-kinolin-
3-karboksytsyre med formel I



hvor

R betyr hydrogen, metyl, etyl eller β -hydroksyetyl, samt
deres farmasøytisk anvendbare syreaddisjonssalter og hydra-
ter,

karakterisert ved at 7-klor-1-cyklopropyl-
6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-kinolin-3-karboksytsyre med formel
II



omsettes med piperazin eller piperazinderivater med formel
III



158018

15

hvor i R har ovennevnte betydning ved 20 til 200°C, og eventuelt overføres den dannede forbindelse med formel I til et syreaddisjonssalt eller et hydrat.

5

10

15

20

25

30

35