

(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **149808 B**



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 5511/79

(51) Int.Cl.⁴: **C 07 D 215/56**

(22) Indleveringsdag: 21 dec 1979

(41) Alm. tilgængelig: 29 jun 1980

(44) Fremlagt: 06 okt 1986

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 28 dec 1978 DE 2856908

(71) Ansøger: *SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; Berlin, DE.

(72) Opfinder: Rudolf *Albrecht; DE, Eberhard *Schroeder; DE, Irmgard *Boettcher; DE.

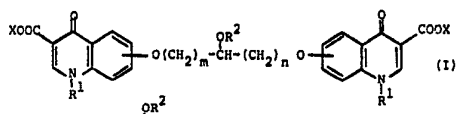
(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af quino-
loncarboxylsyrederivater**

(57) Sammendrag:

5511-79

Quinoloncarboxylsyrederivater med den almene formel I



hvor i gruppen $-O(CH_2)_m-CH(OR^2)-(CH_2)_n-O-$ befinder sig i 6-, 7- eller 8-stillingen til de to quinolonrester, og hvori m og n er 1-4, R^1 er et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-6 carbonatomer, R^2 er et hydrogenatom eller en acylgruppe med 1-8 carbonatomer, X er et hydrogenatom, kationen af en fysiologisk acceptabel base eller en alkylgruppe med 1-6 carbonatomer, fremstilles ved en række forskellige fremgangsmåder. Forbindelserne I har anti-allergisk, betændelsesdæmpende og anti-bakteriel virkning.

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte quinoloncarboxylsyrederivater, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del angivne.

Det er kendt, at farmaceutiske præparater, der som virksomt stof indeholder natriumsaltet af cromglicinsyre, efter inhalering inhiberer frigørelsen af mediatorer som histamin og SRS-A, som udløser en bronchokonstriktion af lungernes masteceller, og således ved profilaktisk anvendelse egner sig udmærket til behandlingen af allergisk astma (J. Med. Chem., 15, 1972, 583).

De ifølge opfindelsen fremstillede quinoloncarboxylsyrederivater besidder de samme egenskaber som natriumsaltet af cromglicinsyre men har i forhold til denne forbindelse den fordel, at de desuden udviser en for astmaterapien gunstig betændelseshæmmende og antibakteriel virkning.

Quinoloncarboxylsyrederivaterne med den almene formel I fremstillet ifølge krav 1 kan som substituenten R^1 have en alkylgruppe med 1-6 carbonatomer, specielt 1-4 carbonatomer, som f.eks. methyl-, ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, isobutyl-, tert-butyl-, pentyl- eller hexylgruppen.

Som substituenten R^2 kan quinoloncarboxylsyrederivaterne have en acylgruppe med 1-8 carbonatomer eller specielt 1-5 carbonatomer, fortrinsvis en alkynoylgruppe eller en benzooylgruppe. Egnede alkanoylgrupper er f.eks. formyl-, acetyl-, propionyl-, butyryl- eller octanoylgruppen.

Til forøgelse af deres vandopløselighed kan quinoloncarboxylsyrederivaterne med den almene formel I med X i betydningen et hydrogenatom med fysiologisk acceptable baser overføres i deres salte. Egnede salte er f.eks. alkalimetalsaltene (fortrinsvis lithium-, natrium- eller kaliumsalte), jordalkalimetalsaltene (fortrinsvis magnesium- eller calciumsalte), kobber (II)-salte, ammoniumsalte eller salte af organiske aminer (f.eks. triethanolamin, piperazin, N-methylglycamin, etc.).

Det er allerede nævnt, at quinoloncarboxylsyrederivaterne

med den almene formel I ifølge kravet udmærker sig ved en anti-allergisk, betændelseshæmmende og anti-bakteriel virkning.

5 Til bestemmelsen af den anti-allergiske virkning kan man måle hæmningen af mediatorfrigørelsen på modellen af den passive cutane anafylaksi af rotten (PCA) (Ovary, Z: Immunological Methods, ed. J. F. Ackroyd, Blackwell Scientific Publ. Oxford 1964, p. 259). Dertil bliver rotterne
10 ved intracutan injektion af forskellige fortyndinger (1:8 og 1:16) af en standardiseret IgE-holdig hyperimmunserum passivt sensibiliseret. Efter 48 timers forløb sker den intravenøse applikation af forbindelsen, der skal afprøves, opløst som natriumsalt i fysiologisk kogsaltopløsning og
15 ovalbumin som allergen, kombineret med et farvestof til forbedring af måleligheden af den lokale allergiske reaktion.

Hæmningen af den allergiske reaktion i nærværelse af prøveforbindelsen i sammenligning med den allergiske reaktion
20 uden inhiberende stof måles. De opnåede værdier er angivet i tabel I. Som det fremgår, foreligger der en tilsvarende virkning af forbindelserne ifølge opfindelsen og cromoglicinsyre.

25 Den betændelseshæmmende virkning måles i Carrageenin-testen (Winter, C.A., E.A. Risley og G.W. Nuss, Proc. Soc. esp. Biol. Med 111, 544-547, 1962). Resultaterne er sammenfattet i tabel II. Som det fremgår, udviser forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen en tydelig betændelseshæmmende virkning, hvori-
30 mod cromoglicinsyre kun udviser en særdeles svag eller overhovedet ingen tilsvarende virkning.

Den antibakterielle virkning måles i en række fortyndelsestests in vitro. Resultaterne er sammenfatter i tabel III.
35 Som det fremgår, udviser forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen en anti-bakteriel virkning overfor Diplococcus pneumonia og en række stammer af Staphylococcus aureus, hvori-
cromoglicinsyre er uvirksom overfor alle undersøgte bakterier.

TABEL I

Anti-allergisk virkning, bestemt i
PCA-testen på rotter ved intravenøs applikation.

Forbindelse	Dosis mg/kg	% hæmning		IgE 1:16
		IgE 1:8	IgE	
1,3-bis-(1-ethyl-3-carboxy-1,4-dihydro-4-oxo-7-quinolyloxy)-2-propanol	10	84		90
	5	59		69
1,3-bis-(1-butyl-3-carboxy-1,4-dihydro-4-oxo-7-quinolyloxy)-2-propanol	10	71		85
1,3-bis-(3-carboxy-1,4-dihydro-1-methyl-4-oxo-7-quinolyloxy)-2-propanol	5	62		69
cromglicinsyre	10	60		84
	5	63		67

TABEL II

Betændelseshæmmende virkning i carrageenin-
testen ved intravenøs og per oral applikation.

Forbindelse	Dosis mg/kg	Applikations- art	% Hæmning
1,3-bis-(1-ethoxy-3-carboxy-1,4-oxo- 7-quinolyloxy)-2-propanol	10	i.v.	44
	75	p.o.	28
cromglycinsyre	10	i.v.	10
	75	p.o.	0

TABEL III

Anti-bakteriel virkning in vitro
minimal hæmningskoncentration i µg/ml overfor

Overfor	1,3-bis-(1-ethyl-3-carboxy-1,4-dihydro-4-oxo-7-quinolyl-2-propanol	Cromglycinsyre
Diplococcus pneumoniae	50	> 100
Staphylococcus aureus 30-8	12,5	> 100
Staphylococcus aureus 30-3	12,5	> 100
Staphylococcus aureus 30-2	25	> 100
Staphylococcus aureus 30-64	50	> 100
Staphylococcus aureus 30-107	50	> 100
Staphylococcus aureus 30-109	25	> 100
Staphylococcus aureus 30-53	50	> 100

På grund af deres farmakologiske egenskaber egner quinolon=carboxylsyrederivaterne med den almene formel I fremstillet ifølge kravet sig i kombination med de i den galeniske formaci sædvanlige bærestoffer og hjælpestoffer fortrinsvis til behandlingen af betændelsessygdomme og allergiske sygdomme i ånde-
5 drætsvejene som f.eks. bronchialastma eller rhinitis.

Fremstillingen af lægemiddelspecialiteterne sker på sædvanlig måde, idet man på sædvanlig måde overfører de virksomme stoffer med egnede tilsætninger og bærestoffer og smagskorrigerende stoffer i de ønskede applikationsformer som
10 tabletter, dragérere, kapsler, opløsninger eller fortrinsvis inhalationsmidler.

Til fremstillingen af inhalationsmidler bliver quinoloncarb=oxylsyrederivaterne på i og for sig kendt måde pulveriseret eller opløst i et egnet opløsningsmiddel eller suspenderet
15 og eventuelt behandlet med egnede tilsætninger som fortyndelsesmidler, fortykkelsesmidler, suspensionshjælpemidler, drivgasser, smagskorrigerende stoffer. Som virksomme stoffer anvendes til inhalationsmidlerne sædvanligvis et quino=loncarboxylsyrederivat eller en blanding af to quinoloncarb=oxylsyrederivater, men det er imidlertid også muligt at
20 tilberede inhalationsmidler, som foruden quinoloncarboxylsyrederivatet yderligere indeholder andre virksomme stoffer f.eks. anti-biotika som f.eks. chloramphenicol, tetracyklin, penicillin, cephalosporin, lincomycin, erythromycin eller
25 rhifamycin eller fortrinsvis også bronchodilatorer som f.eks. orciprenalin, isoetharin eller specielt isoprenalin (som salt fortrinsvis som sulfat).

Yderligere er det også muligt at opløse eller suspendere
30 de virksomme stoffer i et fysiologisk acceptabelt opløsningsmiddel, som f.eks. vand eller alkohol, og så eventuelt behandle med de sædvanlige tilsætningsstoffer.

De således opnåede opløsninger eller suspensioner, som fortrinsvis indeholder 0,01-10 vægt% virksomt stof, kan
35 appliceres ved hjælp af sædvanlige inhalatorer.

På den anden side kan man suspendere eller opløse de virksomme stoffer, eventuelt med de sædvanlige tilsætninger, i en fysiologisk acceptabel drivgas som f.eks. "Frigen[®]" og fylde de således opnåede suspensioner eller opløsninger i sprøjtetoser, som fortrinsvis er forsynet med en doseringsventil. De således opnåede inhalationsmidler, som fortrinsvis indeholder 0,01-10% virksomt stof, appliceres på sædvanlig måde.

Til tørforstøvningen er det særligt fordelagtigt, at de virksomme stoffer bibringes en middelkornstørrelse på 0,01-10 μ ved mikrofindeling eller udfældning.

Til forøgelse af lagringsbestandigheden og til fremme af aerosoldannelsen sættes der til disse kortikoidpulvere hensigtsmæssigt desuden et fast, farmakologisk uvirksomt, vandopløseligt, pulverformet bærestof med en middelkornstørrelse på 20-400 μ . Som bærer egner sig f.eks. dextran, mannit, glucose eller lactose. Disse pulverformede inhalationsmidler, som desuden kan tilsættes yderligere tilsætninger, som f.eks. smagskorregerende stoffer (f.eks. saccharin) eller bronchodilatorer (f.eks. isoprenalinsulfat), indeholder sædvanligvis 0,1-30% virksomt stof. Fremstillingen af pulverformede inhalationsmidler og deres anvendelse er f.eks. beskrevet i britisk patentskrift nr. 1.144.906.

Inhalationsmidlerne med indhold af ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser anvendes som tidligere nævnt fortrinsvis til behandlingen af allergiske sygdomme i luftveje som f.eks. rhinitiske sygdomme, høfeber eller bronchialastma.

Inhalationsmiddelmængden, der skal appliceres pr. inhalation, varieres efter, hvor alvorlig sygdommen er og konstitutionen af patienten, der skal behandles. Sædvanligvis appliceres pr. inhalation ca. 0,1-100 mg og fortrinsvis 1-50 mg quinaloncarboxylsyrederivat i kombination med 0,01-10 mg bronchodilator.

Fremgangsmåden ifølge fremgangsmådevariant a gennemføres på i og for sig kendt måde (Jucker (Ed), Fortschritte
5 Arzneimittelforschung, Bd 21, 1977, side 1f). Diaminerne med den almene formel I kan således f.eks. omsættes med malonsyrederivaterne med formel III, og herved fås forbindelserne med den almene formel IV. Til denne reaktion er
10 nærværelsen af katalysatorer eller opløsningsmidler ikke nødvendig, men det er naturligvis også muligt at gennemføre denne reaktion i nærværelse af yderligere opløsningsmidler som f.eks. hydrocarbonchlorider (methylchlorid, chloroform, tetrachlorethan, etc.), ethere (diisopropylether, dibutylether, dioxan, tetrahydrofuran, etc.) eller dipolære,
15 aprotiske opløsningsmidler (dimethylformamid, hexamethylphosphorsyretriamid, etc.). Dette reaktionstrin gennemføres fortrinsvis ved en reaktionstemperatur fra 20°C til 150°C.

Den efter dette fremstillingstrin efterfølgende cyklisering af forbindelserne med almene formel IV sker termisk fortrinsvis i nærværelse i højt kogende opløsningsmidler (som f.eks. mineralolie, diphenyl, diphenylether eller "Dawtherm"[®] A)
20 ved 200-350°C. Ved denne reaktion kan man sænke reaktionstemperaturen til ca. 50-200°C, når man til reaktionsblandingen som katalysator yderligere tilsætter en Lewis-syre
25 (eddikesyre, svovlsyre, polyphosphorsyre, bortrifluorid, phosphoroxychlorid, phosphortrichlorid, phosphorpentachlorid, aluminiumchlorid, zinkchlorid, etc.).

Ved fremgangsmåden ifølge fremgangsmådevariant b kondenseres hydroxyquinoloncarboxylsyrederivaterne med
30 den almene formel V i inaktive opløsningsmidler og i nærværelse af basiske katalysatorer med forbindelserne med den almene formel VI eller VII. Denne reaktion gennemføres fortrinsvis med sådanne hydroxyquinoloncarboxylsyrederivater med den almene formel V, hvori substituenten R¹ er en
35 alkylrest. Til denne reaktion kan man som basiske kataly-

satorer f.eks. anvende alkalimetahydrogencarbonater (natrium=hydrogencarbonat, kaliumhydrogencarbonat), alkalicarbonater (natriumcarbonat, kaliumcarbonat), alkalimetahydroxider (natriumhydroxid, kaliumhydroxid) eller alkalimetalkoho=

5 later (natriummethylat, natriumethylat, kalium-tert-butylat, etc.). Egnede opløsningsmidler er f.eks. lavere alkoholer (specielt sådanne med 1-4 carbonatomer, som methanol, ethanol, propanol, isopropanol eller tert-butanol), polære ethere (dioxan, tetrahydrofuran, glycoldimethylether, glycolmono=

10 methylether, etc.) eller dipolære, aprotiske opløsningsmidler (som dimethylformamid, N-methylacetamid, dimethylsulf=oxid eller hexamethylenphosphorsyretriamid).

Den eventuelt ønskede efterfølgende hydrolyse af esteren sker ved hjælp af i og for sig kendte arbejdsmetoder.

15 F.eks. skal nævnes forsæbningen af esteren i vand eller vandige alkoholer i nærværelse af sure katalysatorer som saltsyre, svovlsyre, p-toluensulfonsyre, eller af basiske katalysatorer, som kaliumhydrogencarbonat kaliumcarbonat, natrium=hydroxid eller kaliumhydroxid.

20 Den eventuelt ønskede alkylering af eventuelt tilstedeværende sekundære aminogrupper sker ligeledes ifølge de kendte metoder, som man sædvanligvis anvender til N-alkyleringen af quinolinderivater.

Således kan man f.eks. metallisere forbindelsernes nitro=

25 genatomer ved omsætning med metalhydrider eller metalamider - som natriumhydrid eller natriumamid - og lade sulfaterne eller halogeniderne (chlorider, bromider eller jodider) af den til sidst ønskede hydrocarbonrest indvirke på de således opnåede reaktive forbindelser. Til denne reaktion, som

30 gennemføres ved en reaktionstemperatur fra ca. 0°C til 120°C, anvendes fortrinsvis polære, aprotiske opløsningsmidler som dimethylformamid, N-methylpyrrolidon eller hexamethylphosphorsyretriamid.

Den eventuelt efterfølgende ønskede forestring af den frie

hydroxymethylgruppe sker ligeledes ifølge de dertil kendte arbejdsmetoder. Som mulig forestringsmetode skal f.eks. nævnes forestringen af hydroxyforbindelserne med syreanhydrider eller syrechlorider i nærværelse af aromatiske N-heterocycliske forbindelser som pyridin, collidin eller lutidin eller i nærværelse af vandige opløsninger af basisk alkalimetallcarbonat, natriumbicarbonat, kaliumbicarbonat, natriumcarbonat, natriumhydroxid eller kaliumhydroxid.

Den eventuelt ønskede efterfølgende overføring af quinolon-carboxylsyrederivaterne i deres salte sker ligeledes under de for fagfolk velkendte betingelser, ved at man neutraliserer disse forbindelser med en fysiologisk acceptabel base.

Udgangsforbindelserne til fremgangsmåden ifølge opfindelsen er kendte forbindelser eller kan fremstilles på i og for sig kendt måde. I det følgende er fremstillingsmetoden for disse udgangsforbindelser beskrevet ved hjælp af nogle typiske forbindelser:

A) 1-butyl-1,4-dihydro-7-methoxy-4-quinolon-3-carboxylsyre

11,0 g (50 mmol) 4-hydroxy-7-methoxyquinolon-3-carboxylsyre sættes til en suspension af 14,0 g (351 mmol) pulveriseret natriumhydroxid i 200 ml dimethylsulfoxid. Der omrøres i 10 min. ved stuetemperatur, derpå tildryppes 16,1 ml (150 mmol) butylbromid, således at temperaturen ikke overstiger 25°C. Derpå omrøres i 2 timer ved stuetemperatur, hældes i vand og syrnes med saltsyre. Det udfældede produkt filtreres fra, vaskes med vand, tørres og omkrystalliseres fra dimethylformamid.

Smp: 160-162°C. Udbytte: 9,18 g.

B) 1-butyl-1,4-dihydro-7-hydroxy-4-quinolon-3-carboxylsyre

5,0 g (18 mmol) 1-butyl-1,4-dihydro-7-methoxy-4-quinolon-3-carboxylsyre koges i 65 ml hydrogenbromidsyre (48%) i 4 timer under tilbagesvaling. Det hældes derpå i vand, og det

faste produkt filtreres fra og omkrystalliseres fra dimethylformamid.

Smp: 228-240°C. Udbytte 3,5.

C) 1,4-dihydro-7-hydroxy-1-methyl-4-quinolon-3-carboxylsyre

- 5 5,83 g (25 mmol) 1,4-dihydro-7-methoxy-1-methyl-4-quinolon-3-carboxylsyre koges med 65 ml hydrogenbromidsyre i 4 timer under tilbagesvaling. Det hældes i vand, det faste produkt filtreres fra og omkrystalliseres fra eddikesyre.

Smp: 285-293°C. Udbytte: 5,6 g.

10 D) 1,3-bis-(3-nitrophenyloxy)-2-propanol

- 44,3 g (0,32 mol) 3-nitrophenol opløses i 1,2 l isopropanol, 13,7 ml epichlorhydrin tilsættes, og derpå tilsættes en opløsning af 17,5 g kaliumhydroxid i 250 ml isopropanol samt 10 ml vand. Blandingen koges i 48 timer under tilbagesvaling og indampes til det halve volumen og behandles med 250 ml vand. Det udfældede produkt filtreres fra, vaskes med vand og tørres.
- 15

Smp: 110°C. Udbytte: 24 g.

E) 1,3-bis-(4-nitrophenyloxy)-2-propanol

- 20 8,86 g (63,7 mmol) 4-nitrophenol opløses i 250 ml isopropanol, 2,75 mol (35,1 mmol) epichlorhydrin tilsættes, og derpå tilsættes en opløsning af 1,98 g (35,3 mmol) kaliumhydroxid i 25 ml isopropanol samt 1 ml vand. Blandingen koges i 48 timer under tilbagesvaling, indampes til det halve volumen og behandles med 50 ml vand. Det udfældede produkt filtreres fra og omkrystalliseres fra isopropanol/ethanol 1:1.
- 25

Smp: 144-145°C. Udbytte 6,4 g.

Det efterfølgende udførelseseksempel tjener til nærmere

belysning af opfindelsen.

Eksempel 1

1,3-bis-(1-ethyl-3-carboxy-1,4-dihydro-4-oxo-7-quinolyloxy)-
2-propanol

- 5 a) 0,46 g (20 mmol) natrium sættes til 20 ml ethanol. Efter
endt omsætning opløses 2,33 g (10 mmol 1-ethyl-1,4-dihydro-
7-hydroxy-4-quinolon-3-carboxylsyre i den opnåede natrium=
methyлатopløsning. derpå tilsættes 0,91 ml (11,7 mmol) epi=
chlorhydrin og et spor af kaliumjodid. Blandingen koges i
10 8 timer under tilbagesvaling, inddampes, og resten opløses
i vand. Opløsningen udrystes med chloroform og eddikeester
og syrnes med saltsyre til pH-værdi 5. Det udfældede pro=
dukt filtreres fra, vaskes med vand, tørres og opløses i
15 varm dimethylformamid. Til krystallisationen behandles med
isopropylether. Det opnåede stof tørres ved 100°C i vakuum.

Smp: 305-310°C. Udbytte: 1,26 g.

- 20 b) 0,17 g (3,0 mmol) pulveriseret kaliumhydroxid suspenderes
i 5 ml dimethylsulfoxid og 0,10 g (0,22 mmol) 1,3-bis-(3-
carboxy-1,4-dihydro-4-oxo-7-quinolyloxy)-2-propanol. Der
omrøres i 10 min ved stuetemperatur, derpå tildryppes 0,17
ml diethylsulfat. Der omrøres i 2 timer ved stuetemperatur,
sættes så til vand og syrnes. Det opnåede faste produkt fil=
treres fra, vaskes med vand og udkoges med eddikesyre og
omkrystalliseres fra dimethylformamid/isopropylether.

- 25 Smp: 305-310°C. Udbytte: 0,05 g.

Eksempel 2

1,3-bis-(1-butyl-3-carboxy-1,4-dihydro-4-oxo-7-quinolyloxy)-
2-propanol

- 30 0,096 g (4,2 mmol) natrium sættes til 5 ml ethanol, derpå
0,56 g (2,1 mmol) 1-butyl-1,4-dihydro-7-hydroxy-4-quinolon-

3-carboxylsyre, 0,19 ml epichlorhydrin og et spor af kalium=jodid. Der koges i 4 timer under tilbagesvaling, derpå bringes reaktionsblandingen med 2 NaOH til fuldstændige opløsning og syrnes så med saltsyre. Det udfældede produkt filtreres
5 fra, vaskes med vand og tørres.

Smp: 255-260°C. Udbytte: 0,45 g.

Eksempel 3

1,3-bis-(3-carboxy-1,4-dihydro-1-methyl-4-oxo-7-quinolyloxy)-2-propanol

10 0,46 g (20 mmol) natrium sættes til 20 ml methanol, derpå tilsættes 2,00 g (9,1 mmol) 1,4-dihydro-7-hydroxy-1-methyl-4-quinolon-3-carboxylsyre, 1,21 ml (15,5 mmol) epichlorhydrin og et spor af kaliumjodid. Der koges i 8 timer under tilbagesvaling, inddampes, og resten opløses i vand. Opløsningen udrystes med chloroform og syrnes med saltsyre. Det
15 udfælde produkt filtreres fra, vaskes med vand og tørres.

Smp: 310°C (dekomponering). Udbytte: 0,82 g.

Eksempel 4

1,3-bis-(3-carboxy-1,4-dihydro-4-oxo-7-quinolyloxy)-2-propanol

20

10 g (30 mmol) 1,3-bis-(3-nitrophenyloxy)-2-propanol opløses i 250 ml methanol og hydrogeneres i nærværelse af 1 g Pd-carbon (10%). Katalysatoren filtreres fra, og opløsningen inddampes. Tilbage bliver 8,2 g rå 1,3-bis-(3-amino-phenyloxy)-2-propanol. Dette opvarmes med 100 ml ethoxy-methylenmalonsyre-diethylester i 3 timer til 100°C, derpå
25 i 1 time til 100°C i vakuum fra en vandstrålepumpe. Ethoxymethylenmalonsyre-diethylesteroverskuddet afdestilleres i vakuum, resten koges i 100 ml "Dawtherm" A[®] i 30 min. under tilbagesvaling. Efter afkøling behandles med isopropylether.
30

Det udskilte rå 1,3-bis-(3-ethoxycarbonyl-1,4-dihydro-4-oxo-quinolyloxy)-2-propanol skilles fra, suspenderes i 150 ml 2 n NaOH og koges i 2 timer under tilbagesvaling. Efter afkøling udrystes opløsningen med eddikeester, syrnes med saltsyre og behandles med noget methanol. Det opnåede krystallinske stof filtreres fra, vaskes med vand og tørres.

Smp: $> 300^{\circ}\text{C}$. Udbytte: 3,2 g.

Eksempel 5

1,3-bis-(3-carboxy-1,4-dihydro-4-oxo-6-quinolyloxy)-2-propanol

10 g (30 mmol) 1,3-bis-(4-nitrophenyloxy)-2-propanol hydrogeneres i methanol i nærværelse af 1,6 g Pd/carbon (10%). Katalysatoren filtreres fra, og filtratet inddampes. Som rest fås 13 g rå olieagtig 1,3-bis-(4-aminophenyloxy)-propanol. Dette opvarmes med 100 ml ethoxymethylenmalonsyrediethylester i 3 timer til 100°C , derpå i 1 time til 100°C i vandstrålepumpevakuum. Ethoxyethylenmalonsyrediethylester-overskuddet afdestilleres i vakuum, resten koges under tilbagesvaling i 150 ml "Dawtherm" A[®] i 30 min. Efter afkøling behandles opløsningen med isopropylether, og det udskilte faste produkt filtreres fra. Der fås 4 g rå 1,3-bis-(3-carbethoxy-1,4-dihydro-4-oxo-6-quinolyloxy)-2-propanol, som i 100 ml 2 n NaOH koges i 1 timer under tilbagesvaling. Efter afkøling udrystes med eddikeester, og den vandige fase syrnes med saltsyre. Det udskilte olieagtige produkt skilles fra og omrøres med ether, indtil det er blevet fast. Det faste produkt filtreres fra, omkrystalliseres fra dimethylformamid og tørres ved 100°C i vakuum.

Smp: $> 300^{\circ}\text{C}$. Udbytte: 1,4 g.

Eksempel 6

1,3-bis-(1-ethyl-3-carboxy-1,4-dihydro-4-oxo-6-quinolyloxy)-2-propanol

1,5 g (6,4 mmol) 1-ethyl-1,4-dihydro-6-hydroxy-4-quinolon-3-carboxylsyre sættes til en opløsning af 0,29 g (12,6 mmol) natrium i 15 ml ethanol, og derpå tilsættes 0,58 ml (7,5 mmol) epichlorhydrin og 20 mg kaliumjodid. Blandingen koges i 5 timer under tilbagesvaling, behandles med 2 n NaOH, indtil opløsningen er klar, og syrnes så med 2 n HCl. Det udfældede produkt filtreres fra, omkrystalliseres fra eddikesyre og tørres ved 120°C i vakuum.

Smp: > 300°C. Udbytte 1,3 g.

10 Eksempel 7

1,3-bis-(1-ethyl-3-carboxy-1,4-dihydro-4-oxo-8-quinolyloxy)-2-propanol

0,466 g (2 mmol) 1-ethyl-1,4-dihydro-8-hydroxy-4-quinolon-3-carboxylsyre suspenderes i 10 ml isopropanol, 0,086 ml (1,1 mmol) epichlorhydrin tilsættes, derpå en opløsning af 0,224 g (4,0 mmol) kaliumhydroxid i 5 ml isopropanol og 2 dråber vand. Blandingen koges i 48 timer under tilbagesvaling, behandles med 2 n NaOH, indtil opløsningen er klar, derpå neutraliseres med 2 n HCl. Det udfældede stof filtreres fra, vaskes med vand og tørres i vakuum.

Smp: 250°C (dekomponering). Udbytte: 0,2 g.

Eksempel 8

2-acetoxy-1,3-bis-(1-ethyl-3-carboxy-1,4-dihydro-4-oxo-7-quinolyloxy)-propan

25 1,0 g (4,3 mmol) 1,3-bis-(1-ethyl-3-carboxy-1,4-dihydro-4-oxo-7-quinolyloxy)-2-propanol opvarmes i en blanding af 7,5 ml acetanhydrid og 7,5 ml eddikesyre i 1 time til 100°C. Derpå hældes i vand, det udfældede faste produkt filtreres fra, vaskes med vand og tørres ved 100°C i vakuum.

30 Smp: 144-147°C. Udbytte: 1,0 g.

Eksempel 91,3-bis-(1-ethyl-3-carboxy-1,4-dihydro-4-oxo-7-quinolyloxy)-
2-propanol, dinatriumsalt

- 0,52 g (1,0 mmol) 1,3-bis-(1-ethyl-3-carboxy-1,4-dihydro-4-oxo-7-quinolyloxy)-2-propanol opløses i en blanding af 2 ml 1 N NaOH-opløsning og 20 ml methanol ved stuetemperatur. Derpå indampes i vakuum, og resten omkrystalliseres fra vand under affarvning med aktiv carbon.

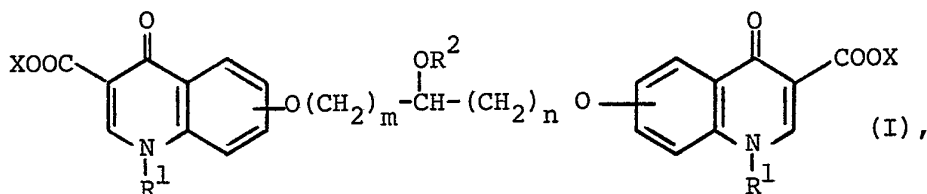
Smp: 315°C (dekomponering). Udbytte: 0,39 g.

10

P a t e n t k r a v .

Analogifremgangsmåde til fremstilling af quinoloncarboxylsyre-derivater med den almene formel I

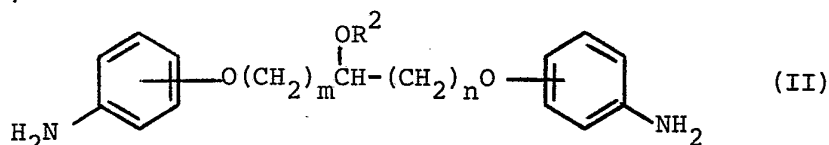
15



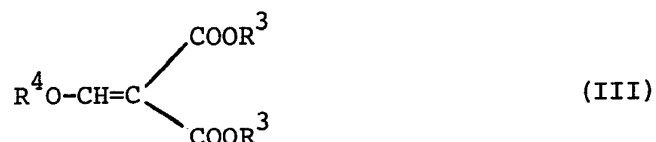
- 20 hvori gruppen $-O(CH_2)_m\overset{\text{OR}^2}{\underset{|}{\text{CH}}}-(CH_2)_n-O-$ befinder sig i 6-, 7- eller 8-stillingen til de to quinolonrester, og hvori m og n er 1-4, R^1 er et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-6 carbonatomer, R^2 er et hydrogenatom eller en acylgruppe med 1-8 carbonatomer, X er et hydrogenatom, kationen af en fysiologisk acceptabel base eller en alkylgruppe med 1-6 carbonatomer, k e n d e t e g n e t v e d , a t m a n

25

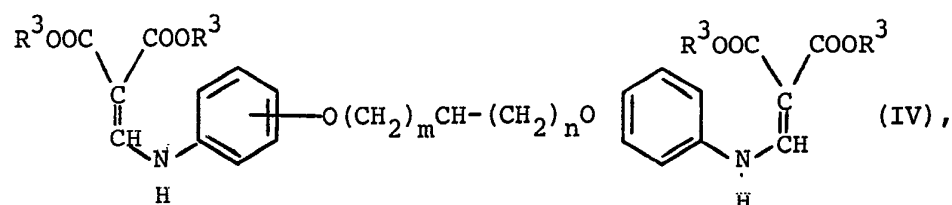
a) kondenserer en diamin med den almene formel II



hvor m , n og R^2 har de i krav 1 anførte betydninger, med et malonsyrederivat med den almene formel III

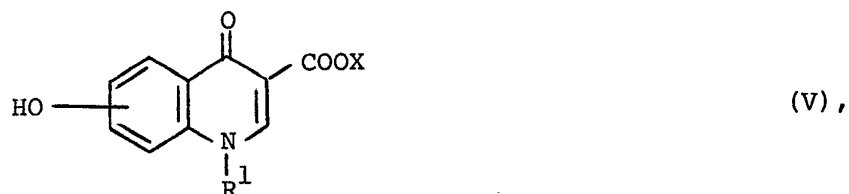


- 5 hvori R^3 og R^4 hver betegner en alkylgruppe med 1-6 carbonatomer, cykliserer den opnåede forbindelse med den almene formel IV



hvor m , n , R^2 og R^3 har ovennævnte betydning, eller

- 10 b) kondenserer et hydroxyquinoloncarboxylsyrederivat med den almene formel V



- hvor X og R^1 har de i krav 1 anførte betydninger, og HO-gruppen er i 6-, 7- eller 8-stillingen til quinolonkernen, med en forbindelse med den almene formel VI eller VII



- 5 hvori m, n og R^2 har de i krav 1 anførte betydninger, og Y er et chloratom, et bromatom, et jodatom, en mesylatrest eller en tosylatrest, og de ifølge fremgangsmådevariant a eller b opnåede quinoloncarboxylsyrederivater om ønsket forsæbes, forestres, N-alkyleres eller med fysiologisk acceptable baser overføres i deres salte.

Fremdragne publikationer:
