

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTARSASAG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

B

(11)

195801

Bejelentés napja: (22) 1985.12.09. (21) (4694/85)

Közzététel napja: (41) (42) 1988.02.29.

Megjelent: (45) 1989.02.15.

Nemzetközi
osztályozás:

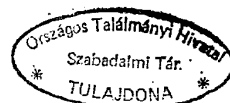
(51) NSZO,

C 07 D 401/04

C 07 D 221/04

C 07 D 241/04

A 61 K 31/495



Fejtalálók: (72)

dr. Hermecz István, 20%, Keresztúri Géza, 15%,
Vasváriné dr. Debreczy Lelle, 11%, dr. Horváth Ágnes, 11%,
dr. Kovács Gábor, 7,5%, dr. Szűts Tamás, 7,5%,
Ritli Péter, 7,5%, Sípos Judit, 5,0%, Pajor Anikó, 5,0%,
Budapest, dr. Balogh Mária, 10,5%, Dunakeszi, HU

Szabadalmaz: (73)

CHINOIN Gyógyszer- és Vegyészeti
Termékek Gyára Rt., Budapest, HU

(54) ELJÁRÁS 1-ETIL-6-FLUOR-7-PIPERAZINO-4-OXO- -1,4-DIHDRO-KINOLIN-3-KARBONSAV ELŐÁLLÍTÁSÁRA

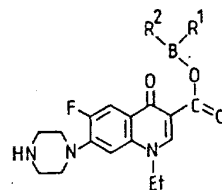
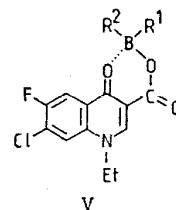
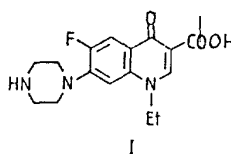
I (57) KIVONAT

Találmányunk tárgya eljárás az I képle-
tű vegyület és gyógyászati lag elfogadható
sói előállítására oly módon, hogy valamely V
általános képletű vegyületet, -
a képletben

R¹ és R² jelentése 2-6 szénatomszámú ali-
fás aciloxi-csoport, -

VI képletű aminnal vagy sójával reagáltatunk
és a kapott VII általános képletű vegyületet
- a képletben

R¹ és R² jelentése a fent megadott -
izolálás után, vagy izolálás nélkül hidrolí-
záljuk, és a kapott I képletű vegyületet kí-
vánt esetben sójává alakítjuk, vagy sójából
felszabadítjuk.



VII

195801

A találmány tárgya az I képletű 1-etil-6-fluor-7-piperazino-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsav és gyógyászatiilag alkalmazható sói előállítására vonatkozik.

Ismeretes, hogy az I képletű kinolin-3-karbonsavat kiemelkedő antibakteriális hatása miatt a gyógyászatban széles körben alkalmazzák húgyúti és szisztémás bakteriális eredetű megbetegedések gyógyítására (Eur. J. Chemother. Antibiot. 1983, 3, 9 és 47 oldalak, J. Antimicrob. Chemother. 1984, 13, Suppl., 99, 107, és 113 oldalak).

Az I képletű kinolin-3-karbonsavat például II képletű 1-etil-6-fluor-7-klór-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsav és piperazin reagáltatásával (863 429 számú, 870 576 számú belga szabadalmak, 80 33, 453 számon közzétett japán bejelentés és J. Med. Chem. 1980, 23, 1358), vagy a III képletű etil-(1-etil-6-fluor-7-klór-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karboxilát) és piperazin reakciójában képződő IV képletű etil 1-etil-6-fluor-7-piperazino-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karboxilát hidrolízisével (879 106 számú és 890 223 számú belga szabadalmak) állítják elő.

Ezen eljárások közös hátránya, hogy a hetes helyzetű klóratom cseréjét piperazinnal érélyes reakciókörülmények között, 115-175 °C-on 5-19 órán át, adott esetben nyomás alatt végzik. Ezen kívül a reakció nem regio szelektív, a fenti körülmények között részben a hatos helyzetű fluoratom is reagál a piperazinnal (J. Med. Chem. 1980, 23, 1358.). Az 59 122 470 sz. japán nyilvánossághozataltal iratban ismertetett megoldás szerint az 1-etil-6-fluor-7-helyettesített-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsavakat bór-trifluoriddal vagy hidrogén fluoro-boráttal etil-1-etil-6-fluor-7-klór-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karboxiláttól előállított (/1-etil-6-fluor-7-klór-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karboxiláto-O², O⁴-difluoro-bór)-vegyületen keresztül állítják elő.

Az eljárás hátránya, hogy az alkalmazott fluorborsav, illetve bórtrifluorid rendkívül korrózív és toxikus anyag, ami az eljárás nagyipari megvalósítása esetén komoly nehézséget jelent. Az eljárás során keletkező anyalóg kezelése környezetvédelmi problémákat vet fel.

Találmányunk szerint az I képletű karbonsav egyszerű úton, regio szelektíven, jó hozammal, rövid reakcióidő és nem korrózív reagensek alkalmazásával állítható elő az V általános képletű borát származékok (mely képletben R¹ és R² jelentése 2-6 szénatomos aciloxi-csoport) és a VI képletű amin reagáltatása során képződő VII általános képletű borát-származékok (mely képletben R¹ és R² jelentése a fentiekben megadott) hidrolízisével.

Az eljárás előnyös foganatosítási módja szerint az V általános képletű borát-származékokat (mely képletben R¹ és R² jelentése a

fentiekben megadott) izolálás nélkül alakítjuk az I képletű kinolin-3-karbonsavvá.

Az V általános képletű borát származékokat, adott esetben inert szerves oldószer és savkötő jelenlétében reagáltatjuk a VI képletű aminnal. Inert szerves oldószerként előnyösen alkalmazhatunk savamidokat, például dimetilformamidot, dimetilacetamidot, ketonokat, például acetont, metil-etil-ketont, étereket, például dioxánt, tetrahidrofuránt, dietil-étert, észtereket, így etil-acetátot, metil-acetátot, etil-propionátot, szulfoxidokat, így dimetil-szulfoxidot, alkoholokat, például metanolt, etanolt, 1-decanolt, butanolt.

Savmegkötőként szerves és szervetlen bázisokat alkalmazhatunk. Szerves bázisként trialkilaminokat, például trietilamint, tributilamint, ciklusos aminokat, így piridint, 1,5-diazabicyklo(5,4,0)undec-5-ent, 1,5-diazabicyklo(4,3,0)non-5-ent, 1,4-diazabicyklo(2,2,2)oktánt, míg szervetlen bázisként alkáli fémek és alkáli földfémek hidroxidjait és karbonátjait alkalmazhatjuk. Így alkalmazhatunk savmegkötőként kálium-karbonátot, kálim-hidrogén-karbonátot, nátrium-hidroxidot, kalcium-hidroxidot. Kívánt esetben savmegkötőként alkalmazhatjuk a VI általános képletű amin feleslegét.

Az V általános képletű bór származékokat és a VI képletű amint az alkalmazott oldószertől is függően 0-200 °C közötti hőmérsékleten reagáltatjuk 0,5-10 órás reakcióidő mellett. Az alkalmazott reakcióidő függ a választott reakcióhőmérséklettől. A reakcióhőmérséklet emelése rövidebb reakcióidő alkalmazását teszi lehetővé. Kívánt esetben a fentiekől eltérő körülményeket is alkalmazhatunk.

A VII általános képletű borátokat (mely képletben R¹ és R² jelentése a fentiekben megadott) kívánt esetben izolálás után, savas vagy bázikus körülmények között hidrolizáljuk az I képletű kinolin-3-karbonsav származékká. A VII általános képletű vegyület például hűtés hatására kiválik a reakcióelegyből, melyből így adott esetben szűréssel vagy centrifugálással kívánt esetben kinyerhető.

A bázikus körülmények között végzett hidrolízisnél előnyösen alkalmazható alkáli fémek hidroxidjai vagy karbonát sói, továbbá alkáli földfémek hidroxidjai vizes oldata. Eljárásunk különösen előnyös kivitelezési módja esetén a VII általános képletű vegyületek hidrolízisét nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, nátrium-karbonát, kálium-hidrogén-karbonát, kálium-karbonát, kalcium-hidroxid vizes oldatával melegítéssel hajtjuk végre. Kívánt esetben a hidrolízist szerves bázisok, például trietilamin alkalmazásával is elvégezhetjük.

A savas körülmények között végzett hidrolízisnél előnyösen alkalmazhatjuk ásványi savak vizes oldatát. Eljárásunk különösen előnyös megvalósítási módja szerint a

VII általános képletű borátok hidrolízisét például hidrogén-klorid, hidrogén-bromid, kénsav és foszforsav vizes oldatával történő melegítéssel hajtjuk végre. Kívánt esetben a hidrolízist szerves savak, például ecetsav, porpionsav alkalmazásával is elvégezhetjük.

Kívánt esetben a VII általános képletű vegyületek vizes közegben végzett hidrolízisét vízzel elegyedő szerves oldószer jelenlétében hajtjuk végre. Szerves oldószerként alkoholokat, például metanolt, etanolt, ketonokat, például acetont, étereket, például dioxánt, savamidokat, például formamidot, dime-til-formamidot, szulfoxidokat, például dimetil-szulfoxidot, továbbá például piridint alkalmazhatunk.

A képződött I képletű kinolin-3-karbonsavat például vizes oldat pH értékének megfelelő értékre történő beállításával, majd a kivált kristályok például centrifugálással vagy szűrővel történő elválasztásával, vagy a vizes reakcióelegy liofilizálásával izolálhatjuk.

Kívánt esetben az I képletű kinolin-3-karbonsavat önmagában ismert módon gyógyászati alga alkalmazható sóivá alakíthatjuk. Előnyösen képezhetünk savaddíciós sókat, például hidrogén-halogenidekkel, szulfonsavakkal, kénsavval, szerves savakkal. Kívánt esetben az alkáli és alkáli földfémekkel, illetve egyéb fém ionokkal képzett sókat is alkalmazhatjuk. Így előállíthatjuk többek között a nátrium, kálium, magnézium, ezüst, réz ionokkal képzett sókat.

Kívánt esetben önmagában ismert módokon előállíthatjuk az I képletű vegyület vagy gyógyászati alga alkalmazható sói hidrátjait, így hemihidrátjait, trihidrátjait is.

A kiindulási V általános képletű kinolin származékok (mely képletben R¹ és R² jelentése a fent megadott) például az 1-etil-6-fluor-7-klór-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsav (863 429 számú belga szabadalmi leírás) és különböző bór származékok így például a VII általános képletű bór-származékok (mely képletben R³, R⁴ és R⁵ jelentése 2-6 szénatomos számú, alifás aciloxi-csoport, adott esetben szerves közegben végzett reagáltatásával állíthatók elő).

Eljárásunk további részleteit a példákban ismertetjük, anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk.

Példák

1. példa

1. 19,5 g (1-etil-6-fluor-7-klór-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsav-bórdi(propioniloxi)-anhydridet és 11,9 g piperazint 72 ml dimetil-szulfoxidban 1 órát 110 °C-on reagáltatunk. A reakcióelegyet 90 °C-ra hűtjük és 116 ml 6 vegyes százalékos nátrium-

-hidroxid vizes oldatát adjuk hozzá. A vizes reakcióelegyet 1 órát gyenge forrásban tartjuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük. Az oldat pH értékét 96 vegyes százalékos ecetsavval 7 értékre állítjuk. A reakcióelegyet jégsezkrénybe téve egy éjszakán át kristályosodni hagyjuk, majd másnap reggel a kivált kristályokat szűrjük, vízzel mossuk és csökkentett nyomáson 90-95 °C-on súlyállandóságig szárítjuk. 14,0 (95,9%) 1-etil-6-fluor-4-oxo-7-piperazino-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsavat kapunk. Bomláspont: 221-222 °C (diklór-metán-metanol)

Analízis a C₁₈H₁₈FN₂O₃ képlet alapján:

Számított: C = 60,18%, H = 5,68%, N = 13,16%,

Talált: C = 60,07%, H = 5,74%, N = 13,18%.

Kiindulási anyag előállítása:

9,3 g bórsav és 70 g propionsav-anhydrid elegyét 15 percig 100 °C-on kevertetjük, majd a reakcióelegy hőmérsékletét forráspontig emeljük. Fél óra elteltével a reakcióelegy hőmérsékletét 110 °C-ra csökkentjük és 29,8 g etil-(1-etil-6-fluor-7-klór-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karboxilát)-ot adagolunk a reakcióelegyhez. A néhány percen belül sűrű szuszpenzióvá váló reakcióelegyet két órát 110 °C-on kevertetjük, majd szobahőmérsékletre történő hűtés után 300 ml vízzel hígítjuk. A reakcióelegyet hűtjük és a kivált kristályokat szűrjük. Így 41,5 g (97,7%) (1-etil-6-fluor-7-klór-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsav-bórdipropioniloxi)-anhydridet kapunk, mely 252 °C-on bomlik. Analízis a C₁₈H₁₈BFClNO₃ képlet alapján: Számított: C = 50,79%, H = 4,26%, N = 3,29%, Talált: C = 50,94%, H = 4,15%, N = 3,41%.

2. példa

2,0 g (1-etil-6 fluor-7-klór-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-karbonsav-bórdiacetoxi)-anhydridet és 1,3 g piperazint 40 ml abszolút etanolban 10 órán át refluxáltatunk vízfürdőn. Ezután a reakcióelegyhez 12 ml 6 vegyes %-os nátrium-hidroxid vizes oldatát adjuk, majd 2 órán át refluxáltatjuk. Szobahőmérsékletre való hűtés után az oldat pH értékét 96 vegyes %-os ecetsavval 6,5 értékre állítjuk, a kivált sárgás színű kristályokat kiszűrjük.

1,55 g (97%) 1-etil-6-fluor-4-oxo-7-piperazino-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsavat kapunk, amely diklórmetán-metanol elegyből átkristályosítva 220-222 °C-on bomlik. Az így előállított anyag az 1. példában kapott anyaggal elkeverve olvadáspont-depressziót nem mutat.

Kiindulási anyag előállítása:

2,74 g bórsavat 22,6 g ecetsavanhydriddel reagáltatunk 2 mg cink-klorid jelenlé-

tében. A bórsavat fokozatosan adagoljuk az ecetsavanhidridhez, miközben a reakcióelegy hőmérséklete 88 °C-ra emeljük. Ezután lassan 110 °C-ra emeljük a reakcióelegy hőmérsékletét és 8,79 g etil-(1-etil-6-fluor-7-klór-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-karboxilát)-ot adunk hozzá, amelyet előzőleg 18 ml 96 vegyes %-os ecetsavban melegen feloldottunk. A narancsvörös éles oldatot 2 órán át 110 °C-on kevertetjük, majd hűlni hagyjuk. A kivált kristályokat kiszűrjük, vízzel többször, metanollal egyszer mossuk és szárítjuk. Így 10,8 g (92,1%) vajszínű (1-etil-6-fluor-7-klór-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsav-bórdiacetoxi)-anhidridet kapunk, amely 273 °C-on bomlik. Analízis a $C_{16}H_{14}BClFNO_7$ képlet alapján: Számított: C = 48,35%, H = 3,55%, N = 3,52%, Talált: C = 48,2%, H = 3,5%, N = 3,2%.

3. példa

39,8 g (1-etil-6-fluor-7-klór-4-oxo-1,4-dihidro-3-kinolin-karbonsav-bór-di(propioniloxi)-anhidridet és 17,2 g piperazint reagáltatunk 160 ml dimetil-szulfoxidban 1 órán át 110 °C-on. Ezután 400 ml 3 vegyes %-os nátrium-hidroxid vizes oldatát adjuk a reakcióelegyhez és 1 órán át refluxáltatjuk. Ezután 60 °C-ra hűtjük és 7,5 ml 96 vegyes %-os ecetsavval a pH-t 7 értékre állítjuk. A sűrű masszát 200 ml hideg vízzel hígítjuk, majd 1 órán át hűtőszekrényben 5 °C-on hűtjük. A kivált kristályokat kiszűrjük, 2 x 100 ml hideg vízzel, majd 20 ml hideg metanollal mossuk, vákuumban 100 °C-on súlyállandóságig szárítjuk. Így 25,9 g vajszínű 1-etil-6-fluor-4-oxo-7-piperazino-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsavat kapunk, amely olvadáspontja 218-220 °C. Az így előállított anyag az 1. példában előállított anyaggal bármilyen arányban elkeverve olvadáspont-csökkenést nem mutat.

4. példa

39,8 g (1-etil-6-fluor-7-klór-4-oxo-1,4-dihidro-3-kinolinkarboxilát-O³, O⁴)-bisz(acetát-O)-bort és 17,2 g piperazint reagáltatunk 160 ml dimetil-szulfoxidban 15 percen át 110 °C-on. Ezután 400 ml 3 vegyes %-os nátrium-hidroxid vizes oldatát adjuk a reakcióelegyhez és 1 órán át refluxáltatjuk. Majd 60 °C-ra hűtjük és 7,5 ml 96 vegyes %-os ecetsavval az elegy pH értékét 7-re állítjuk. A világos kristálymasszát 200 ml vízzel hígítjuk, 1 órán át 5 °C-on hűtjük, majd a kivált kristályokat kiszűrjük, 2 x 100 ml hideg vízzel és 20 ml metanollal mossuk, vákuumban 100 °C-on súlyállandóságig szárítjuk. Így 27,6 g 1-etil-6-fluor-4-oxo-7-piperazino-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsavat kapunk, amely olvadáspontja 218-220 °C, és az 1. pél-

dában előállított anyaggal bármely arányban elkeverve olvadáspont-csökkenést nem mutat.

5. példa

39,8 g (1-etil-6-fluor-7-klór-4-oxo-1,4-dihidro-3-kinolinkarboxilát-O³, O⁴)-bisz(acetát-O)-bort és 25,8 g piperazint 160 ml dimetil-szulfoxidban 15 percig reagáltatunk 80-90 °C-on, majd 400 ml 3 vegyes %-os nátrium-hidroxid vizes oldatát adjuk a reakcióelegyhez és 1 órán át refluxáltatjuk. Ezután 50 °C-ra hűtjük és 14 ml 96%-os ecetsavval az elegy pH értékét 7-re állítjuk, majd 200 ml vízzel meghígítjuk. 1 óra 5 °C-on való hűtés után a kivált kristályokat kiszűrjük, 2 x 100 ml hideg vízzel és 20 ml hideg metanollal mossuk, vákuumban súlyállandóságig szárítjuk 100 °C-on.

Így 28 g 1-etil-6-fluor-4-oxo-7-piperazino-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsavat kapunk, amely 219-220 °C-on olvad, és az 1. példában előállított anyaggal olvadáspont-csökkenést nem mutat.

6. példa

0,9938 g (1-etil-6-fluor-7-klór-4-oxo-1,4-dihidro-3-kinolinkarboxilát-O³, O⁴)-bisz(acetát-O)-bort és 1,0767 g piperazint 3 ml dimetil-szulfoxidban 30 percig 110 °C-on reagáltatunk, majd 12,5 ml 5 vegyes %-os nátrium-hidrogén-karbonát vizes oldatát adjuk hozzá és 2 órát refluxáltatjuk. A lehűlt reakcióelegyet 0,55 ml 96%-os ecetsavval 6,8 pH értékre savanyítjuk, majd egy éjszakán át 5 °C-on hűtjük. A kivált kristályokat kiszűrjük és hideg vízzel mossuk. Szárítás után 0,757 g 1-etil-6-fluor-4-oxo-7-piperazino-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsavat kapunk, amely 217-220 °C-on olvad és az 1. példában előállított anyaggal bármilyen arányban elkeverve olvadáspont-csökkenést nem mutat.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az I képletű vegyület és gyógyászatilag elfogadható sói előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely V általános képletű vegyületet, -

a képletben

R¹ és R² jelentése 2-6 szénatomos alifás aciloxi-csoport, -

VI képletű aminnal vagy sójával reagáltatunk és a kapott VII általános képletű vegyületet - a képletben

R¹ és R² jelentése a fent megadott - izolálás után, vagy izolálás nélkül hidrolizáljuk, és a kapott I képletű vegyületet kívánt esetben sójává alakítjuk, vagy sójából felszabadítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, az-
 zal jellemezve, hogy az V általános képletű
 vegyületet a VI képletű vegyülettel -
 ahol a képletben

R^1 és R^2 jelentése az 1. igénypontban
 megadott - szerves oldószer, előnyösen sav-
 amidok, szulfoxidok, ketonok, alkoholok, éte-
 rek vagy észterek jelenlétében reagáltatjuk. 5

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, az-
 zal jellemezve, hogy szerves oldószerként di-
 metilszulfoxidot alkalmazunk. 10

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, az-
 zal jellemezve, hogy az V általános képletű
 vegyületet és a VI képletű vegyületet -
 ahol a képletben 15

R^1 és R^2 jelentése az 1. igénypontban
 megadott - savmegkötőszer jelenlétében rea-
 gáltatjuk.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, az-
 zal jellemezve, hogy savmegkötőszerként va-
 lamely amint, vagy az V képletű vegyület fe-
 loslegét alkalmazzuk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, az-
 zal jellemezve, hogy a hidrolízist savas kö-
 zegben végezzük.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, az-
 zal jellemezve, hogy savként szerves, vagy
 szervetlen savakat, előnyösen sósavat, kén-
 savat, ecetsavat alkalmazunk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, az-
 zal jellemezve, hogy a hidrolízist lúgos kö-
 zegben végezzük.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, az-
 zal jellemezve, hogy lúgként alkálihidroxidot,
 alkáliföldfémhidroxidot, vagy szerves bázist,
 előnyösen trietilamin vizes oldatát alkalmaz-
 zuk.

2 rajz

A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

89.922.66-4 Alföldi Nyomda Debrecén - Felelős vezető: Benkó István vezérigazgató

195801

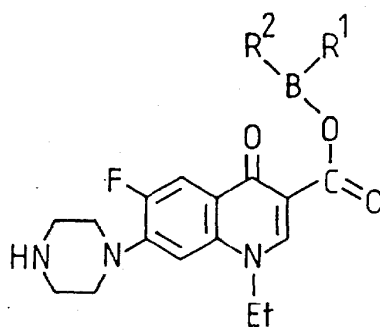
Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 401/04

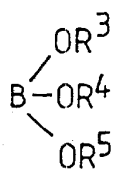
C 07 D 221/04

C 07 D 241/04

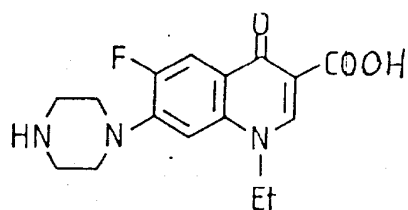
A 61 K 31/495



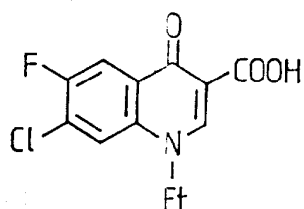
VII



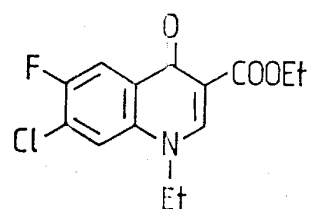
VIII



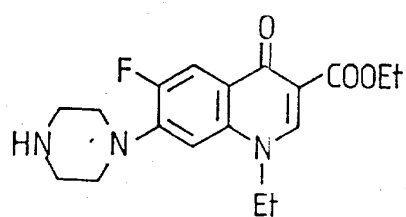
I



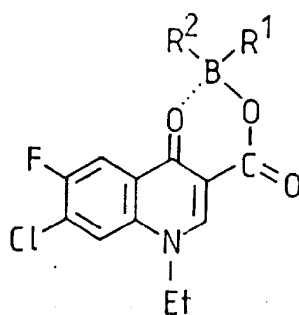
II



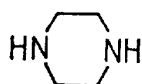
III



IV



V



VI