

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **21.02.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **23.02.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/10108750**
(33) Země priority: **DE**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.01.2003**
(Věstník č. 1/2003)

(21) Číslo dokumentu:

2002 -647

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷ :

C 07 D 215/56

(71) Přihlašovatel:
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, Leverkusen, DE;

(72) Původce:
Lui Norbert Dr., Köln, DE;
Panskus Hans, Leverkusen, DE;

(74) Zástupce:
Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Způsob výroby fluorchinolonkarboxylových
kyselin**

(57) Anotace:

Řešení se týká způsobu výroby fluorchinolonkarboxylových kyselin zmýdlením odpovídajících alkylesterů s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu za přídavku vody, kyseliny octové a kyseliny sírové, při kterém se použije, vztaženo na 1 mol alkylesteru fluorchinolonkarboxylové kyseliny s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu, méně než 30 g kyseliny sírové, reakční směs se zahřívá po dobu 0,5 až 8 hodin k varu pod zpětným chladičem, potom se směs z kyseliny octové, alkylacetátu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu, alkylalkoholu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a popřípadě vode oddestiluje a nakonec se vyrobená fluorchinolonkarboxylová kyselina izoluje.

CZ 2002 - 647 A3

ČESKÁ REPUBLIKA
MINISTERSTVO
PRŮMYSLU A ENERGETIKY
100 00 PRAHA 2, POKROKOVÁ 2

Způsob výroby fluorchinolonkarboxylových kyselin

Oblast techniky

Vynález se týká výhodného způsobu výroby fluorchinolonkarboxylových kyselin kyselým zmýdelněním odpovídajících esterů fluorchinolonkarboxylových kyselin.

Dosavadní stav techniky

Fluorchinolonkarboxylové kyseliny jsou důležité mezi-produkty pro výrobu známých farmaceuticky účinných sloučenin ze třídy chinolonů.

Je známé (viz EP-A-169 993), že se může ester kyseliny cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolinkarboxylové za kyselých nebo basických podmínek zmýdelnit na odpovídající chinolonkarboxylovou kyselinu (loc. cit. str. 10, ř. 4 až 7). Konkrétněji je popsáno pouze zmýdelnění 94 g ethylesteru kyseliny 1-cyklopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydroxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylové za přídavku vody, ledové kyseliny octové a 70 ml = 128,8 g koncentrované kyseliny sírové (což odpovídá pro mol esteru fluorchinolonkarboxylové kyseliny asi 420 g kyseliny sírové), přičemž se reakční směs zahřívá po dobu 1,5 hodiny pod zpětným chladičem, potom se získaná suspence vlije na led, vytvořená sraženina se odsaje, promyje a usuší (loc. cit. str. 28, poslední odst.). Výtěžek při tom činí 96 % teorie.

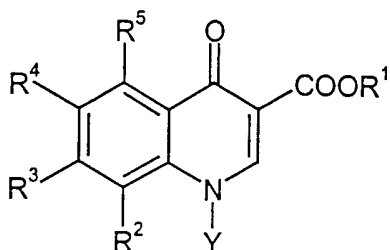
Nevýhodné je při tomto způsobu velké množství kyseli-

ny sírové, které je zapotřebí, velká množství odpadních vod a s tím spojené problémy se zneškodňováním, které jsou dané použitím velkého množství kyseliny sírové (která potom odpadá jako zředěná kyselina) a ledu a tím, že izolovaný produkt je třeba několikrát promývat, aby se odstranily zbytky kyseliny sírové.

Podstata vynálezu

Nyní byl nalezen způsob výroby fluorchinolonkarboxylových kyselin zmýdlením odpovídajících alkylesterů s 1 až 4 uhlíkovými atomy za přídavku vody, kyseliny octové a kyseliny sírové, jehož podstata spočívá v tom, že se použije, vztaženo na 1 mol alkylesteru fluorchinolonkarboxylové kyseliny s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu, méně než 30 g kyseliny sírové, reakční směs se zahřívá po dobu 0,5 až 8 hodin k varu pod zpětným chladičem, potom se směs z kyseliny octové, alkylacetátu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu, alkylalkoholu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a popřípadě vody oddestiluje a nakonec se vyrobená fluorchinolonkarboxylová kyselina izoluje.

Jako používané alkylestery fluorchinolonkarboxylové kyseliny s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu přicházejí například v úvahu sloučeniny obecného vzorce I



(I),

ve kterém

R^1 značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

R^2 značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxyskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, atom halogenu, nitroskupinu nebo kyanoskupinu,

R^3 a R^4 značí atom halogenu,

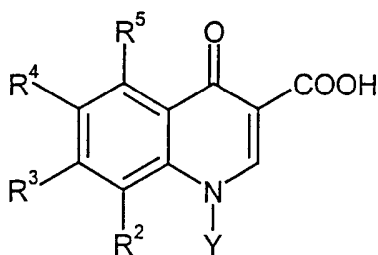
R^5 značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, atom halogenu nebo nitroskupinu a

Y značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, cyklopropylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, které mohou být popřípadě substituované atomem halogenu.

přičemž R^2 a Y mohou také společně značit s uhlíkovým atomem na dusíkový atom vázaný můstek $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ nebo $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{O}-$ a

přičemž alespoň jeden ze zbytků R^2 až R^5 značí atom fluoru.

Z výhodně použitých alkylesterů fluorchinolonkarboxylových kyselin s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkyly obecného vzorce I je možno získat odpovídající fluorchinolonkarboxylové kyseliny obecného vzorce II



(II),

ve kterém mají zbytky R^2 až R^5 a Y u vzorce I uvedený význam.

Výhodně ve vzorcích I a II

R^2 značí vodíkový atom, methylovou skupinu, methoxyskupinu, atom fluoru nebo chloru, nitroskupinu nebo kyanoskupinu,

R^3 značí atom fluoru nebo chloru,

R^4 značí atom fluoru,

R^5 značí vodíkový atom, methylovou skupinu, atom fluoru nebo chloru nebo nitroskupinu a

Y značí methylovou, ethylovou, isopropylovou, cyklopropylovou, fluorcyklopropylovou, 4-fluorfenylovou nebo 2,4-difluorfenylovou skupinu

Výhodně značí R^1 ve vzorci I methylovou nebo ethylovou skupinu.

Při způsobu podle předloženého vynálezu se může použít kyselina octová a kyselina sírová ve vodu obsahující nebo bezvodé formě. Popisované údaje o množství se vztahují na 100% kyselinu octovou a 100% kyselinu sírovou. Když se použije vodu obsahující kyselina octová a/nebo vodu obsahující kyselina sírová, musí se použít méně vody v souladu s jejich obsahem vody. Kyselina octová se výhodně používá ve formě ledové kyseliny octové a kyselina sírová výhodně ve formě 96% až 100% kyseliny sírové.

Vztaženo na 1 mol alkylesteru fluorchinolonkarboxylové kyseliny s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkyly se může při způsobu podle předloženého vynálezu použít například 20 až 250 ml vody, 200 až 2000 ml kyseliny octové a 2 až 25 g kyseliny sírové. Výhodně činí tato množství 100 až 200 ml vody, 300 až 1000 ml kyseliny octové a 3 až 15 g kyseliny sírové.

Přídavek vody, kyseliny octové a kyseliny sírové se provádí výhodně tak, že se předloží alkylester fluorchinolonkarboxylové kyseliny s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkyly, voda a kyselina octová a potom se přidá kyselina sírová.

Výhodně se reakční směs zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 1 až 5 hodin.

Po ukončení zahřívání k varu pod zpětným chladičem se z reakční směsi oddestiluje kyselina octová, alkylacetát s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkyly, alkylalkohol s 1 až 4 uhlíkovými atomy a voda. Destilace se může například provádět tak dlouho, až se dosáhne teploty ve vařáku v rozmezí 107 °C až 113 °C . Výhodně se destilace provádí tak dlouho, až je teplota ve vařáku v rozmezí 108 °C až 110 °C . Tyto teploty jsou vztahovány na normální tlak. Když se pracuje za jiného tlaku, tak jsou tyto teploty odpovídajícím způsobem nižší nebo vyšší.

3 až 4 komponenty, oddestilovávající při destilaci, destilují obvykle ve formě azeotropů, jejichž složení se může během destilace měnit.

Zahřívání reakční směsi pod zpětným chladičem a ná-

sledující destilace je možno provádět za sníženého tlaku, atmosférického tlaku nebo za zvýšeného tlaku. Například jsou možné tlaky v rozmezí 0,05 až 0,3 MPa. Výhodně se pracuje při obou krocích způsobu při atmosférickém tlaku.

Isolace vyrobené fluorchinolonkarboxylové kyseliny ze směsi, získané po destilaci, se provádí například tak, že se tato směs zředí vodou a vzniklá sraženina se odsaje, promyje se vodou a usuší. Je výhodné v tomto případě izolovaný produkt promýt vícekrát, aby se získal dostatečně prostý přilnuté kyseliny sírové.

Výhodně se provádí izolace vyrobené fluorchinolonkarboxylové kyseliny tak, že se ve směsi, získané po destilaci, upraví hodnota pH přidavkem base na 2 až 5, výhodně 3 až 4. Tohoto se může dosáhnout například přidavkem odpovídajícího množství hydroxidu sodného nebo octanu sodného. Výhodně se zde použije 1% až 20% vodný roztok octanu sodného. Hodnota pH, optimální pro izolaci určité fluorchinolonkarboxylové kyseliny, se může zjistit jednoduchou titrací. Vezme se potom hodnota pH, získaná z titrace, která je jednak pokud možno vysoká, na druhé straně však nevede k vysrážení odpovídající fluorchinolonkarboxylové kyseliny. Po nastavení hodnoty pH se může směs například ochladit na teplotu 0 °C až 35 °C a potom vzniklou sraženinu odfiltrovat, promýt vodou a usušit. Sušení se výhodně provádí při zvýšené teplotě a za sníženého tlaku. Získá se potom zpravidla již při jednorázovém promytí dostatečně čistý produkt.

Pomocí způsobu podle předloženého vynálezu se získají fluorchinolonkarboxylové kyseliny všeobecně ve výtěžku 98 % teorie a vyšším.

Způsobem podle předloženého vynálezu se mohou získat obzvláště následující fluorchinolonkarboxylové kyseliny :

Kyselina 1-cyklopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová,
kyselina 1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová,
kyselina 1-cyklopropyl-6,7-difluor-8-kyano-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová,
kyselina 1-(2-fluor)cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová,
kyselina 1-cyklopropyl-8-chlor-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová a
kyselina 1-ethyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová.

Způsob podle předloženého vynálezu má výhodu v tom, že se při něm používá ve srovnání se stavem techniky podstatně méně kyseliny sírové (pouze asi 1 až 10 % dosud používaného množství) a proto je podstatně nižší množství odpadající zředěné kyseliny. Když se použije také výhodná, pH-kontrolovaná metoda izolace vyrobených fluorchinolonkarboxylových kyselin, tak se mohou vyloučit promývací procesy a může se realizovat další snížení množství odpadních vod. Konečně je výtěžek požadovaného produktu vyšší než dosud.

Výhody, dosahované podle předloženého vynálezu, jsou velmi překvapivé, neboť když se ve srovnání se stavem techniky redukuje pouze množství kyseliny sírové, destilace nejde provést, nebo se množství kyseliny sírové redukuje a pouze krátce se zahřívá k varu pod zpětným chladičem, potom neproběhne zmýdelnění úplně kvantitativně, ale pouze neúplně, což vede ke snížení výtěžku a znečištění produktu

(viz srovnávací příklady).

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

Předloží se 300 g ethylesteru 1-cyklopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové, 106,8 g vody a 426 g kyseliny octové a přidá se 3,8 g kyseliny sírové. Směs se zahřívá po dobu 3 hodin k varu pod zpětným chladičem. Potom se oddestiluje 310 ml destilátu až do dosažení teploty ve vařáku 109 °C , načež se směs ochladí na teplotu 80 °C a přikape se 157,5 g 4,8% roztoku octanu sodného. Hodnota pH je potom v rozmezí 3 až 4 . Směs se potom ochladí na teplotu 20 °C a pevná látka se odsaje. Tato pevná látka se promyje 200 ml vody a suší se ve vakuu při teplotě 50 °C . Získá se takto 270,3 g 1-cyklopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny, což odpovídá výtěžku 99 % teorie.

P ř í k l a d 2

Předloží se 1500 g ethylesteru 1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové, 128,4 g vody a 4500 g kyseliny octové a přidá se 53 g kyseliny sírové. Směs se zahřívá po dobu 4 hodin k varu pod zpětným chladičem. Potom se oddestiluje 2020 ml destilátu až do dosažení teploty ve vařáku 109 °C , načež se směs ochladí na teplotu 80 °C a přikape se 2204 g 4% roztoku octanu sodného. Hodnota pH je potom v rozmezí 3 až 4 . Směs se potom ochladí na teplotu 20 °C a pevná látka se odsaje. Tato pevná látka se promyje 2000 ml vody a suší se ve vakuu při teplotě 50 °C .

Získá se takto 1329 g 1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny, což odpovídá výtěžku 98 % teorie.

P ř í k l a d A (srovnávací)

Předloží se 300 g ethylesteru 1-cyklopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové, 106,8 g vody a 426 g kyseliny octové a přidá se 3,8 g kyseliny sírové. Směs se zahřeje k varu pod zpětným chladičem a ihned se oddestiluje 310 ml destilátu, načež se směs ochladí na teplotu 80 °C a přikape se 157,5 g 4,8% roztoku octanu sodného. Směs se potom ochladí na teplotu 20 °C a pevná látka se odsaje. Tato pevná látka se promyje 200 ml vody a suší se ve vakuu při teplotě 50 °C . Pevná látka sestává z ethylesteru 1-cyklopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny (8 %) a 1-cyklopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny (92 %) .

Tento srovnávací příklad ukazuje, že použití malého množství kyseliny sírové a pouze krátké zahřátí k varu pod zpětným chladičem dává horší výsledky, než podle stavu techniky.

P ř í k l a d B (srovnávací)

Předloží se 300 g ethylesteru 1-cyklopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové, 106,8 g vody a 426 g kyseliny octové a přidá se 3,8 g kyseliny sírové. Směs se zahřívá po dobu 1,5 hodiny k varu pod zpětným chladičem, ochladí se na teplotu 80 °C a přikape se 157,5 g 4,8% roztoku octanu sodného. Směs se potom ochladí na tep-

21.02.02

lotu 20 °C a pevná látka se odsaje. Tato pevná látka se promyje 200 ml vody a suší se ve vakuu při teplotě 50 °C . Pevná látka sestává ze směsi ethylesteru 1-cyklopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny (11 %) a 1-cyklopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny (89 %) .

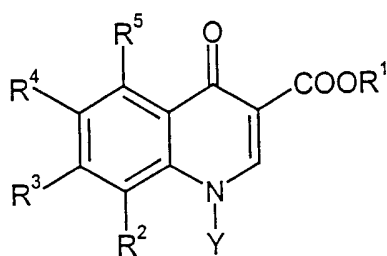
Tento srovnávací příklad ukazuje, že použití malého množství kyseliny sírové bez destilace, prováděné podle předloženého vynálezu, dává horší výsledky, než podle stavu techniky.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby fluorchinolonkarboxylových kyselin
zmýdlením odpovídajících alkylesterů s 1 až 4 uhlíkovými
atomy v alkylu za přídavku vody, kyseliny octové a kyseliny
sírové,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že se použije, vztaže-
no na 1 mol alkylesteru fluorchinolonkarboxylové kyseliny
s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu, méně než 30 g kyseliny
sírové, reakční směs se zahřívá po dobu 0,5 až 8 hodin k
varu pod zpětným chladičem, potom se směs z kyseliny octové,
alkylacetátu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu, alkylalko-
holu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a popřípadě vody oddestiluje
a nakonec se vyrobená fluorchinolonkarboxylová kyselina
isoluje.

2. Způsob podle nároku 1 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se použijí alkyl-
estery fluorchinolonkarboxylové kyseliny s 1 až 4 uhlíkovými
atomy v alkylu obecného vzorce I



(I),

ve kterém

R^1 značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

R^2 značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxy skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, atom halogenu, nitroskupinu nebo kyanoskupinu,

R^3 a R^4 značí atom halogenu,

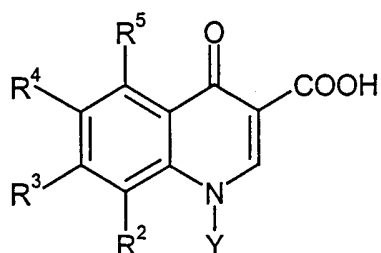
R^5 značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, atom halogenu nebo nitroskupinu a

Y značí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, cyklopropylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, které mohou být popřípadě substituované atomem halogenu.

přičemž R^2 a Y mohou také společně značit s uhlíkovým atomem na dusíkový atom vázaný můstek $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ nebo $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{O}-$ a

přičemž alespoň jeden ze zbytků R^2 až R^5 značí atom fluoru

a vyrobí se fluorchinolonkarboxylové kyseliny obecného vzorce II



(II),

ve kterém mají zbytky R^2 až R^5 a Y u vzorce I uvedený význam.

3. Způsob podle nároku 2 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že ve vzorcích I a II,

21.02.02

ve kterých

R^2 značí vodíkový atom, methylovou skupinu, methoxyskupinu, atom fluoru nebo chloru, nitroskupinu nebo kyanoskupinu,

R^3 značí atom fluoru nebo chloru,

R^4 značí atom fluoru,

R^5 značí vodíkový atom, methylovou skupinu, atom fluoru nebo chloru nebo nitroskupinu a

Y značí methylovou, ethylovou, isopropylovou, cyklopropylovou, fluorcyklopropylovou, 4-fluorfenylovou nebo 2,4-difluorfenylovou skupinu

a ve vzorci I značí R^1 methylovou nebo ethylovou skupinu.

4. Způsob podle nároků 1 až 3 ,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že se vyrobí

kyselina 1-cyklopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová,

kyselina 1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová,

kyselina 1-cyklopropyl-6,7-difluor-8-kyano-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová,

kyselina 1-(2-fluor)cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová,

kyselina 1-cyklopropyl-8-chlor-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová a

kyselina 1-ethyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chino-

linkarboxylová.

5. Způsob podle nároků 1 až 4 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se vztaženo na 1
mol alkylesteru fluorchinolonkarboxylové kyseliny s 1 až 4
uhlíkovými atomy v alkylu použije 20 až 250 ml vody, 200 až
2000 ml kyseliny octové a 2 až 25 g kyseliny sírové, přičemž
se množství kyseliny octové vztahuje na 100% kyselinu
octovou a množství kyseliny sírové na 100% kyselinu sírovou.

6. Způsob podle nároků 1 až 5 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se kyselina octová
používá ve formě ledové kyseliny octové a kyselina sírová ve
formě 96% až 100% kyseliny sírové.

7. Způsob podle nároků 1 až 6 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se destilace
provádí tak dlouho, až se při normálním tlaku dosáhne tep-
loty ve vařáku v rozmezí 107 °C až 113 °C .

8. Způsob podle nároků 1 až 7 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se pro izolaci
vyrobené fluorchinolonkarboxylové kyseliny upraví hodnota pH
přídavkem base v rozmezí 2 až 5 .

9. Způsob podle nároku 8 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se pro úpravu pH
použije 1% až 20% vodný roztok octanu sodného.

10. Způsob podle nároku 8 a 9 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se po úpravě pH
směs ochladí na teplotu v rozmezí 0 °C až 35 °C , získaná
sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a usuší.