

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(22) Bejelentés napja: 1987.06.24.

(21) 2858/87

(41) (42) 1989.01.30.

(45) Megjelent: 1990.04.30.

(11) Lajstromszám:

200175 B

(51) Int Cl⁵

C 07 D 401/04

C 07 D 215/56

(72) Feltalálók:

dr. Hernecz István, 20% dr. Horváth Ágnes,
10%, Keresztúri Géza, 15%, Varváriné
dr. Derbeczy Lelle, 15%, Ritli Péter, 10%,
Pajor Anikó, 10%, Sipos Judit, 10%, Budapest,
dr. Balogh Mária, 10%, Dunakeszi, HU

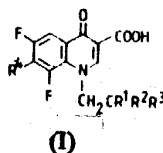
(73) Szabadalmaz:

Chinolin Gyógyszer és Vegyszeti Termékek
Gyára Rt., Budapest, HU

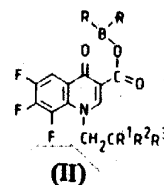
(54) ELJÁRÁS KINOLIN-KARBONSAV-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás az antibakteriális hatású (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati-
lag alkalmazható savaddíciós sóik előállítására — a
képletben R⁴ jelentése piperazinil — vagy 4-metil-pi-
perazinil-csoport, R¹, R² és R³ azonos vagy különbö-
ző, így hidrogén vagy halogénatom — oly módon,
hogy valamely (II) általános képletű vegyületet — a
képletben R jelentése halogénatom vagy 2-6 szén-
atomszámú alkanoil-oxi-csoport és R¹, R², R³ jelen-
tése a fent megadott — egy (III) általános képletű pi-
perazin-származékkal vagy sójával reagáltatnak — a
képletben R² jelentése hidrogénatom, vagy metil-
csoport- és a kapott (IV) általános képletű vegyületet
— a képletben R, R¹, R², R³ és R⁴ jelentése a fent
megadott —, izolálás után, vagy izolálás nélkül hid-
rolizálják, és a kapott (I) általános képletű vegyületet
kívánt esetben gyógyászatiilag alkalmazható sójává
alakítják, vagy sójából felszabadítják.



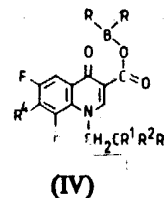
(I)



(II)



(III)



(IV)

A leírás terjedelme: 5 oldal, 1 ábra

HU 200175 B

A találmány (I) általános képletű 1-(adott esetben halogénatommal helyettesített) etil-7-helyettesített-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsavak és gyógyászati alga alkalmazható savaddíciós sóik új előállítására vonatkozik. Ismeretes, hogy az (I) általános képletű 7-helyettesített-kinolin-karbonsavak, (mely képletben R^4 jelentése piperazinil- vagy 4-metil-piperazinil-csoport R^1 , R^2 és R^3 jelentése azonos vagy különböző, hidrogén vagy halogénatom) kiemelkedő antibakteriális aktivitással rendelkeznek (J. Med. Chem. 1986, 29, 445, Drugs Fut. 1984, 2, 246, 23rd Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. 1983, Abstr. 658, 7th Int. Symp. Fut. Trends Chemother. 1986, 86).

Az (I) általános képletű vegyületek 6,7,8-trifluor-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsav és ciklusos aminok reakciójával állíthatók elő (887.574. számú belga, 2.057.444. számú brit, 537.813. számú ausztrál, 106.4489. számú európai szabadalmi leírások).

első lépésben a 6,7,8-trifluor-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsav-etilészterből az 1 helyzetben megfelelően szubsztituált származékot állítják elő, majd az észtercsoportot hidrolizálják, és a kapott közbelső terméket a megfelelő aminnal reagáltatják. (Például az 1-(2-fluor-etil)-6,8-difluor-1,4-dihidro-7-(4-metil-1-piperazinil)-kinolin-3-karbonsav-sósavasó előállítása esetén az első két lépés hozama: 39,3%; reakcióideje: 12,5 óra; az utolsó lépés hozama: 66,5%, reakcióideje 6 óra.

Találmányunk szerint az (I) általános képletű 1-(adott esetben halogénatommal helyettesített)-etil-7-helyettesített-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsavak (mely képletben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fent megadott) egyszerű úton, jó hozammal igen rövid reakcióidő alkalmazásával állíthatók elő a (II) általános képletű borát származékok (mely képletben R jelentése halogénatom, vagy 2-6 szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport, R^1 , R^2 , és R^3 jelentése a fent megadott) és a (III) általános képletű ciklusos aminok vagy sóik (mely képletben R^5 jelentése hidrogénatom, vagy metil-csoport) reagáltatása során képződő IV általános képletű borát származékok (mely képletben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fent megadott) hidrolízisével. Az eljárás előnyös fogatosítási módja szerint a (IV) általános képletű borátszármazékokat (mely képletben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fentiekben megadott) izolálás nélkül alakítjuk az (I) általános képletű kinolin-3-karbonsavakká. A (IV) általános képletű közbelső származékok új vegyületek.

A (II) általános képletű borát származékokat adott esetben inert szerves oldószer és savkötő jelenlétében reagáltatjuk a (III) általános képletű ciklusos aminokkal.

Inert szerves oldószerként előnyösen alkalmazhatunk savamidokat, például dimetilformamidot, dimetilacetamidot, ketonokat, például acetont, metil-etilketont, étereket, például dioxánt, tetrahydrofuránt, dietil-étert, észtereket, így etil-acetátot, metil-acetátot, etil-propionátot, szulfoxidokat, így dimetil-szulfoxidot, alkoholokat, például metanolt, etanolt, 1-dekanolt, butanolt, halogénezett szerves oldószereket például kloroformot, diklóretánt.

Savmegkötőszerként szerves és szervetlen bázisokat alkalmazhatunk. Szerves bázisként trialkilaminokat, például trietilamint, tributilamint, ciklusos ami-

nokokat, így piridint, 1,5-diazabiciklo[5,4,0]undec-5-ént, 1,5-diazabiciklo[4,3,0]non-5-ént, 1,4-diazabiciklo[2,2,2]oktánt, míg szervetlen bázisként alkálifémek és alkáliföldfémek hidroxidjait és karbonátjait alkalmazhatjuk. Így alkalmazhatunk savmegkötőként kálium-karbonátot, kálium-hidrogén-karbonátot, nátrium-hidroxidot, kalcium-hidroxidot. Kívánt esetben savmegkötőként alkalmazhatjuk a (III) általános képletű aminok feleslegét.

A (II) általános képletű bőr-származékokat és a (III) általános képletű aminokat, az alkalmazott oldószertől is függően, 10–200 °C közötti hőmérsékleten reagáltatjuk 0,1–10 órás reakcióidő mellett. Az alkalmazott reakcióidő függ a választott reakcióhőmérséklettől. A reakcióhőmérséklet emelése rövidebb reakcióidő alkalmazását teszi lehetővé. Kívánt esetben a fentiektől eltérő körülményeket is alkalmazhatunk.

A (IV) általános képletű borátokat (mely képletben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fentiekben megadott), kívánt esetben izolálás után, savas vagy bázikus körülmények között hidrolizálhatjuk az (I) általános képletű kinolin-3-karbonsav származékokká (mely képletben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fent megadott). A (IV) általános képletű

vegyület, az oldószertől függően, például hűtés hatására kiválik a reakcióelegyből, melyből így adott esetben szűréssel vagy centrifugálással vagy adott esetben bepárlással kinyerhető.

A bázikus körülmények között végzett hidrolízisnél előnyösen alkalmazhatók az alkálifémek hidroxidjai vagy karbonát-sói, továbbá az alkáliföldfémek hidroxidjainak vizes oldata. Eljárásunk különösen előnyös kivitelezési módja esetén a (IV) 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 (IV) általános képletű borátok hidrolízisét hidrogén-klorid, hidrogén-bromid, kénsav vagy foszforsav vizes oldatával történő melegítéssel hajtjuk végre. Kívánt esetben a hidrolízist szerves savak, például ecetsav, propionsav alkalmazásával is elvégezhetjük.

Kívánt esetben a (IV) 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, dimetil-formamidot, szulfoxidokat, például dimetil-szulfoxidot, továbbá például piridint alkalmazhatunk.

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

Kívánt esetben az (I) általános képletű kinolin-3-karbonsavakat (mely képletben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fent megadott) önmagában ismert módon

gyógyászati alalmazható savaddíciós sóvá alakíthatjuk. Előnyösen képezhetünk savaddíciós sókat, például hidrogén-halogenidekkel, szulfonsavakkal, kénsavval, szerves savakkal, így előállíthatunk kloridokat, bromidokat, 4-metilfenil-szulfonátokat, metánszulfonátokat, maleátokat, fumarátokat, benzoátokat.

Kívánt esetben ismert módon előállíthatjuk az (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászati alalmazható savaddíciós sók hidrátjait is.

A kiindulási (II) általános képletű kinolin származékok (mely képletben R, R¹, R², és R³ jelentése a fent megadott) például 1-etil-6,7,8-trifluor-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karbonsav (2.057.440. számú brit szabadalmi leírás) és különböző bór-származékok, így például az (V) általános képletű bór-származékok (mely képletben R jelentése 2-6 szénatomszámú alkanol-oxi-csoport vagy fluorobórsav vizes vagy szerves közegben végzett reagáltatásával állíthatók elő).

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

Példák

1. Példa

1,59 g (1-etil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karboxilát- $\text{Q}^{3,04}$)-difluorobór-vegyületet 1,29 g piperazinnal reagáltatunk 8 ml dimetil-szulfidban 100 °C-on, 3 óráig.

Ezután 12,6 ml 6 vegyes %-os nátrium-hidroxid vizes oldatot adunk a reakcióelegyhez, és újra felmelegítve forrásig 2 órán át hidrolizáljuk még melegen megsűrjük, 96%-os ecetsavval a reakcióelegy pH-ját 7-re állítjuk, majd 15 ml vízzel hígítjuk. Az így kapott kristályos masszát egy éjszakán át hűtjük. A kivált kristályokat kiszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk.

1,61 g 1-etil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-piperazino-kinolin-3-karbonsavat kapunk, amely olvadáspontja 234–236 °C.

Analízis a $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ képlet alapján:
számított: C: 56,9, H: 5,07, N: 12,45%,
talált: C: 56,75, H: 5,02, N: 12,48%.

2. Példa

1,99 g (1-etil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karboxilát- $\text{Q}^{3,04}$)-diacetátobór-vegyületet 1,29 g piperazinnal reagáltatunk 8 ml dimetil-szulfidban 110 °C-on 2 órán át. Ezután 20 ml 3 vegyes %-os nátrium-hidroxid vizes oldatot adunk hozzá, és 1 órán át refluxáltatjuk. A reakcióelegyet megsűrjük és 90%-os ecetsavval a pH-t 7-es értékre állítjuk. A kivált kristályokat 10 ml vízzel való hígítás és hűtés után kiszűrjük, szárítjuk. 1,59 g okkersárga 1-etil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-piperazino-kinolin-3-karbonsavat kapunk, amelynek olvadáspontja 234 °C.

Analízis a $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ képlet alapján:
számított: C: 56,90, H: 5,07, N: 12,45%,
talált: C: 57,03, H: 5,11, N: 12,51%.

3. Példa

1,06 g (1-etil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karboxilát- $\text{Q}^{3,04}$)-dipropionátobór-vegyüle-

tet 0,64 g piperazinnal reagáltatunk a 2. példában megadott módon 4 ml dimetil-szulfidban.

Ezután 6,3 ml 6 vegyes %-os nátrium-hidroxid vizes oldatot adunk hozzá, és egy órán át refluxáltatjuk. Szűrés után 96%-os ecetsavval a pH-t 7-re állítjuk, 10 ml vizet adunk hozzá, és egy éjszakán át hűtjük. A kivált kristályokat kiszűrjük, és vízzel mossuk, majd szárítjuk. 0,74 g 1-etil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-piperazino-kinolin-3-karbonsavat kapunk, amely 232–236 °C-on olvad.

Analízis a $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ képlet alapján:
számított: C: 56,90, H: 5,07, N: 12,45%,
talált: C: 56,85, H: 5,00, N: 12,39%.

4. Példa

1,06 g (1-etil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karboxilát- $\text{Q}^{3,04}$)-difluorobór-vegyületet 1,5 g 1-metil-piperazinnal reagáltatunk 8 ml dimetil-szulfidban az 1. példában megadott módon. A feldolgozás után 1,54 g 1-etil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-metil-piperazino)-kinolin-3-karbonsavat kapunk, amelynek olvadáspontja 237–240 °C.

Analízis a $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ képlet alapján:
számított: C: 58,10, H: 5,45, N: 11,91%,
talált: C: 58,00, H: 5,46, N: 11,95%.

5. Példa

1,99 g (1-etil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karboxilát- $\text{Q}^{3,04}$)-diacetátobór-vegyületet 1,5 g 1-metil-piperazinnal reagáltatunk a 2. példában megadott módon.

1,50 g 1-etil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-metil-piperazino)-kinolin-3-karbonsavat kapunk, amelynek olvadáspontja 238–240 °C.

Analízis a $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ képlet alapján:
számított: C: 58,10, H: 5,45, N: 11,91%,
talált: C: 58,19, H: 5,53, N: 11,87%.

6. Példa

1,06 g (1-etil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karboxilát- $\text{Q}^{3,04}$)-dipropionátobór-vegyületet reagáltatunk 0,75 g 1-metil-piperazinnal a 3. példában megadott módon.

0,79 g 1-etil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-metil-piperazino)-kinolin-3-karbonsavat kapunk, amelynek olvadáspontja 239–240 °C.

Analízis a $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ képlet alapján:
számított: C: 58,10, H: 5,45, N: 11,91%,
talált: C: 57,95, H: 5,37, N: 11,90%.

7. Példa

3,37 g (1-(2-fluor-etil)-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karboxilát- $\text{Q}^{3,04}$)-difluorobór-vegyületet 3,0 g 1-metil-piperazinnal reagáltatunk 20 ml dimetil-szulfidban 80–90 °C-on, 2 óráig. Ezután 50 ml 3 vegyes %-os nátrium-hidroxid vizes oldatot adunk a reakcióelegyhez, és forrásig melegítve 2 órán át hidrolizáljuk. Melegen szűrjük és 96%-os ecetsavval a pH-t 7-re állítjuk. 20 ml vizet adunk hozzá és az így kapott kristályos szuszpenziót 5 órán át 5 °C-on hűtjük. A kristályt kiszűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk. 2,88 g (78%) 1-(2-fluor-etil)-6,8-difluor-1,4-dihidro-7-(4-metil-1-piperazinil)-kinolin-3-karbonsavat kapunk, amelyből sósavas sót képzünk. A sósavas só olvadáspontja 268–270 °C.

Analízis a $C_{17}H_{19}F_3N_3O_3HCl$ képlet alapján:
számított: C: 50,32, H: 4,72, N: 10,36%,
talált: C: 50,33, H: 4,68, N: 10,45%.

8. Példa

4,17 g (1-/2-fluor-etil-/6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karboxilát- $Q^{3,04}$)-diacetát-bór-vegyületet reagáltatunk 3,0 g 1-metil-piperazinnal, 20 ml dimetil-szulfoxidban a 7. példában megadott módon.

3,0 g 1-(2-fluor-etil)-6,8-difluor-1,4-dihidro-7-(4-metil-1-piperazinil)-kinolin-3-karbonsavat kapunk.

Analízis a $C_{17}H_{19}F_3N_3O_3$ képlet alapján:
számított: C: 55,28, H: 4,91, N: 11,38%,
talált: C: 55,34, H: 4,88, N: 11,44%.

9. Példa

4,45 g (1-/2-fluor-etil-/6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karboxilát- $Q^{3,04}$)-dipropionát-bór-vegyületet reagáltatunk 2,6 g vízmentes piperazinnal 20 ml dimetil-szulfoxidban a 7. példában megadott módon. A feldolgozás után 2,48 g (74%) 1-(2-fluor-etil)-6,98-difluor-1,4-dihidro-7-piperazinil-kinolin-3-karbonsavat kapunk, amelynek olvadáspontja 229–230 °C.

Analízis a $C_{16}H_{16}F_3N_3O_3$ képlet alapján:
számított: V: 54,09, H: 4,53, N: 11,83%,
talált: C: 54,14, H: 4,48, N: 11,84%.

10. Példa

4,53 g (1/2.2.2-trifluor-etil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-3-karboxilát- $Q^{3,04}$)-diacetát-bór-vegyületet reagáltatunk 3,0 g 1-metil-piperazinnal 20 ml dimetil-szulfoxidban a 7. példában megadott módon. 2,88 g (71,1%) 0-(2.2.2-trifluor-etil)-6,8-difluor-1,4-dihidro-7-(4-metil-1-piperazinil)-kinolin-3-karbonsavat kapunk. Op.: 199–102 °C.

Analízis a $C_{17}H_{16}F_5N_3O_3$ képlet alapján:
számított: C: 50,38, H: 3,98, N: 10,37%,
talált: C: 50,44, H: 3,88, N: 10,44%.

A kiindulási anyagok előállítása

11. Példa

3,17 g etil-[1-(2-fluor-etil)-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karboxilát]-ot 15 ml 50 %os hidrogénfluoroborsav vizes oldatához 2 órán át 80–90 °C között kevertetjük. Az éles oldatból fél óra múlva megindul a kristályleválás, a reakcióidő elteltével sűrű szuszpenziót kapunk. A kristályt kiszűrjük, és vízzel, metanollal mossuk. Szárítás után 3,27 g (97%) (1-/2-fluor-etil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karboxilát- $Q^{3,04}$)-difluorobór-vegyületet kapunk, amelynek bomláspontja 280 °C.

Analízis a $C_{12}H_6BF_6NO_3$ képlet alapján:
számított: C: 42,77, H: 1,79, N: 4,16%,
talált: C: 42,52, H: 1,82, N: 4,25%.

12. Példa

9,2 g borsav és 0,1 g cink-klorid keverékéhez 50 ml ecetsavanhidridet adunk, és a szuszpenziót kevertetjük. Az oldódás során a hőmérséklet 78 °C-ra emelkedik, majd csökkenni kezd. További fél óra 110 °C-on való kevertetés után 31,7 g etil-[1-(2-fluor-etil)-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karboxilát

] 100 ml 96%-os ecetsavval készült meleg oldatát csepegtetjük hozzá, és a reakcióelegyet 110 °C-on további 1,5 órán át kevertetjük. Ezután lehűtjük, és 600 ml vizet adunk hozzá. A kristályt kiszűrjük, vízzel, metanollal mossuk. Szárítás után 40,7 g (97,6%) (1-/2-fluor-etil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karboxilát- $Q^{3,04}$)-diacetát-bór-vegyületet kapunk, amelynek bomláspontja 259–260 °C.

Analízis a $C_{16}H_{12}BF_4NO_7$ képlet alapján:
számított: C: 46,07, H: 2,90, N: 3,36%,
talált: C: 46,12, H: 2,82, N: 3,25%.

13. Példa

9,3 g borsav és 69 g propionsav-anhidrid elegyét 30 percig 95–100 °C-on kevertetjük. 31,7 g etil-[1-(2-fluor-etil)-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karboxilát]-ot 120 ml propionsavban feloldjuk, és a fenti oldathoz adagoljuk, miközben a reakcióelegy melegítését tovább folytatjuk. A vörös oldatot további 2,5 órán át kevertetjük 110 °C-on. Ezután lehűtjük és 1,5 l vizet adunk hozzá. A kivált kristályt kiszűrjük és vízzel, metanollal mossuk. Szárítás után 43,1 g (96,8%) (1-/2-fluor-etil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karboxilát- $Q^{3,04}$)-dipropionát-bór-vegyületet kapunk. Bomláspont: 211–222 °C.

Analízis a $C_{18}H_{17}BF_4NO_7$ képlet alapján:
számított: C: 48,57, H: 3,62, N: 3,14%,
talált: C: 48,62, H: 3,62, N: 3,25%.

14. Példa

9,2 g borsav és 0,1 g cink-klorid keverékéhez 50 ml ecetsavanhidridet adunk, és a szuszpenziót kevertetjük. Az oldódás során a hőmérséklet 78 °C-ra emelkedik, majd csökkenni kezd. További fél óra 110 °C-on való kevertetés után 35,3 g etil-[1-(2.2.2-trifluor-etil)-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-karboxilát] 100 ml 96%-os ecetsavval készült meleg oldatát csepegtetjük hozzá, és a reakcióelegyet 110 °C-on további 1,5 órán át kevertetjük. Ezután lehűtjük, és 600 ml vizet adunk hozzá. A kristályt kiszűrjük, vízzel, metanollal mossuk. Szárítás után 43,4 g (95,0%) (1-/2.2.2-trifluor-etil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karboxilát- $Q^{3,04}$)-diacetát-bór-vegyületet kapunk, bomláspontja 243–244 °C.

Analízis a $C_{16}H_{10}BF_6NO_7$ képlet alapján:
számított: C: 42,42, H: 2,22, N: 3,09%,
talált: C: 42,33, H: 2,12, N: 3,05%.

15. Példa

1,85 g borsav és 20 mg cink-klorid keverékéhez 10 ml ecetsavanhidridet adunk, és a szuszpenziót, amelyben az oldódás azonnal megindul, kevertetjük. A reakcióelegy hőmérsékleten 80 °C-ra emelkedik, majd csökkenni kezd. További 1 órán át 110 °C-on kevertetjük az elegyet, majd 6,0 g etil-(1-etil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-kinolin-karboxilát) 20 ml 96%-os ecetsavval készült meleg oldatát csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet 2 órán át 110 °C-on kevertetjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük, és 150 ml vizet hozzáadva a kapott szuszpenziót 3 órán át kevertetjük hűtés mellett. A kivált kristályokat leszívjuk, vízzel és kevés metanollal mossuk. Szárítás után 7,7 g (1-etil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karboxilát- $Q^{3,04}$)-diacetát-bór-vegyületet kapunk, amely 211 °C-on bomlik.

Analízis a $C_{16}H_{13}BF_3NO_7$ képlet alapján:
 számított: C: 48,15, H: 3,28, N: 3,52%,
 talált: C: 48,12, H: 3,28, N: 3,54%:

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati lag alkalmazható savaddíciós sóik előállítására — a képletben

R^4 jelentése piperazinil — vagy 4-metil-piperazinil-csoport, R^1 , R^2 és R^3 azonos vagy különböző, hidrogén- vagy halogénatom —, *azzal jellemezve*, hogy valamely (III) általános képletű vegyületet — a képletben

R jelentése halogénatom vagy 2–6 szénatomú alkanoil-oxi-csoport és

R^1 , R^2 , R^3 jelentése a fent megadott — egy (III) általános képletű piperazin-származékkal vagy sójával reagáltatunk — a képletben

R^5 jelentése hidrogénatom vagy metil-csoport-, és a kapott (VI) általános képletű vegyületet — a képletben

R , R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fent megadott —, izolálás után, vagy izolálás nélkül hidrolizáljuk és a kapott (I) általános képletű vegyületet kívánt esetben önmagában imsert módon gyógyászati lag alkalmaz-

ható savaddíciós sójává alakítjuk, vagy sójából felszabadítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (II) és (III) általános képletű vegyületeket — ahol a képletben R , R^1 , R^2 , R^3 és R^5 jelentése az 1. igénypontban megadott — szerves oldószer, előnyösen savamid, szulfoxid, keton, alkohol, éter vagy észter jelenlétében reagáltatjuk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy szerves oldószerként dimetil-szulfoxidot alkalmazunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a (II) és (III) általános képletű vegyületeket — ahol a képletben R , R^1 , R^2 , R^3 és R^5 jelentése az 1. igénypontban megadott —, savmegkötőszer jelenlétében reagáltatjuk.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy savmegkötőszerként valamely amint vagy a (III) általános képletű vegyület feleslegét alkalmazzuk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a hidrolízist lúgos közegben végezzük.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy lúgként alkálihidroxid, alkáli földfémhidroxid vagy szerves bázis, előnyösen trietilamin vizes oldatát alkalmazzuk.

30

35

40

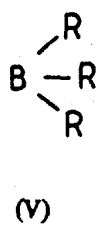
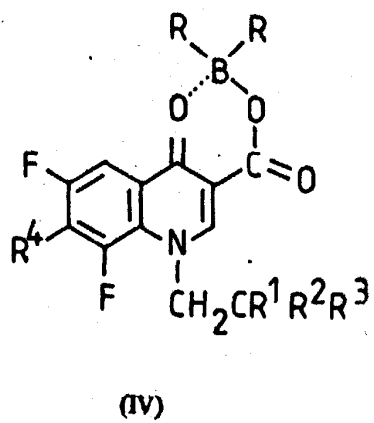
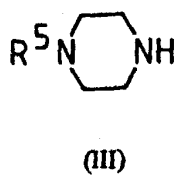
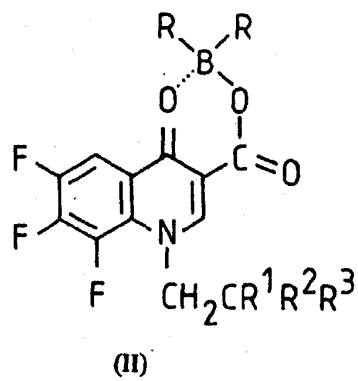
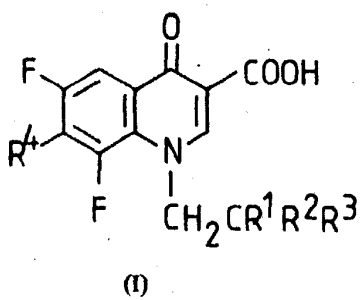
45

50

55

60

65



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
 Felelős kiadó: Szvoboda D. Gabriella

UNITAS-KÓDEX