

(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

## PATENTSCHRIFT

(19) DD (11) 269 848 A5

4(51) C 07 D 215/56  
A 61 K 31/42

## AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

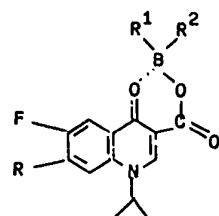
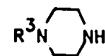
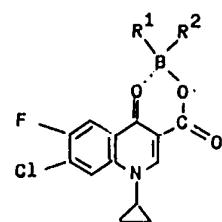
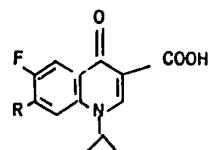
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 314 509 0	(22)	07.04.88	(44)	12.07.89
(31)	1505/87	(32)	08.04.87	(33)	HU

- (71) siehe (73)  
 (72) Hermecz, István, Dr.; Keresztfuri, Géza; Vasvári, Lella, Dr.; Horváth, Ágnes, Dr.; Balogh, Mária, Dr.; Ritli, Péter; Sipos, Judit; Pajor, Anikó; Mármarosi, Katalin, HU  
 (73) Chinoim Gyógyszer és Végészeti Termékek Gyára Rt., Tó utca 1–5, Budapest, HU  
 (74) Patentanwaltsbüro Berlin, Frankfurter Allee 286, Berlin, 1130, DD

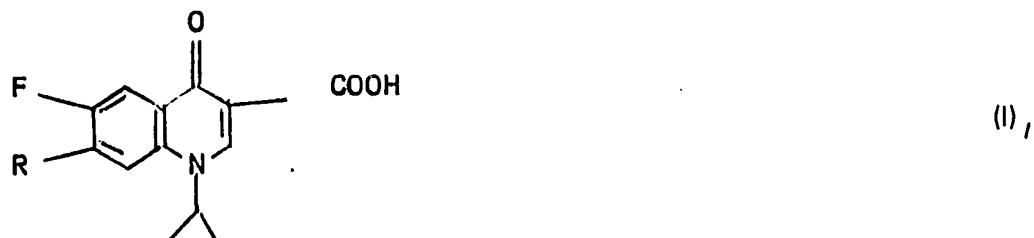
## (54) Verfahren zur Herstellung von Chinolincarbonsäure

(55) Verfahren, Herstellung, Chinolincarbonsäuren, antibakterielle Mittel  
 (57) Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Chinolincarbonsäuren der allgemeinen Formel (I), (worin R für eine Piperazinyl-, 4-Methylpiperazinyl- oder 4-Ethylpiperazinylgruppe steht) und pharmazeutisch annehmbaren Salzen, davon, das die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (II), (worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> Halogen, eine aliphatische Acyloxygruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wahlweise durch Halogen substituiert, oder eine aromatische Acyloxygruppe mit 7 bis 11 Kohlenstoffatomen darstellen) mit einem Piperazinderivat der allgemeinen Formel (III), (worin R<sup>3</sup> Wasserstoff, Methyl oder Ethyl darstellt) oder einem Salz davon umfaßt und die auf diese Weise gewonnene Verbindung der allgemeinen Formel (IV), (worin R, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben erläuterten Bedeutungen haben) nach der oder ohne Isolierung der Hydrolyse unterzogen wird, und auf Wunsch die so gewonnene Verbindung der allgemeinen Formel I in ein Salz davon umgewandelt wird oder dieselbe aus ihrem Salz freigesetzt wird. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind bekannte antibakterielle Mittel. Der Vorteil der Erfindung liegt darin, daß die verlangten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) auf einfache Art und Weise, in hohen Ausbeuten und in einer kurzen Reaktionszeit zur Verfügung gestellt werden. Formeln (I) bis (IV)

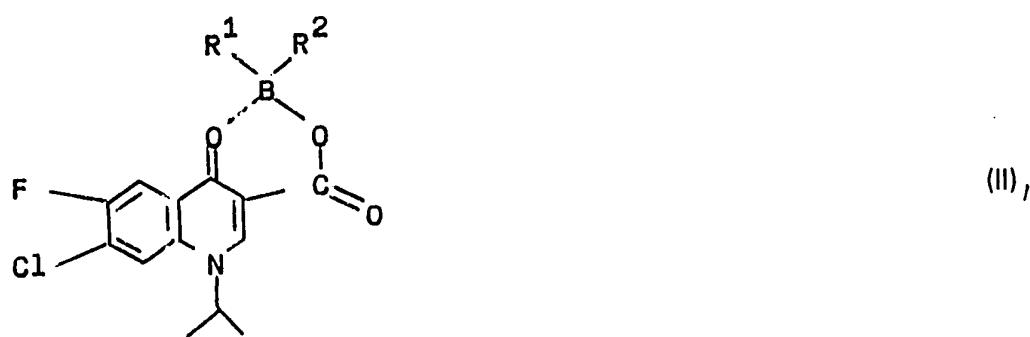


**Patentansprüche:**

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



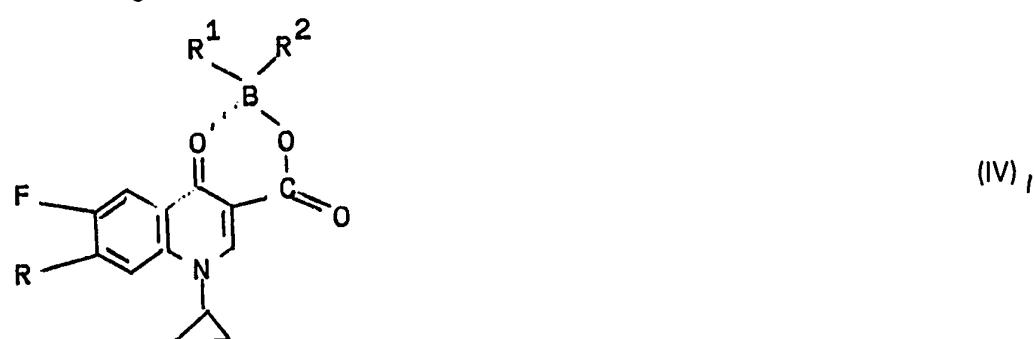
(worin R eine Piperazinyl-, 4-Methylpiperazinyl- oder 4-Ethylpiperazinylgruppe darstellt) und pharmazeutisch annehmbaren Salzen davon, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel II



(worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> Halogen, eine aliphatische Acyloxygruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wahlweise substituiert durch Halogen, eine aromatische Acyloxygruppe mit 7 bis 11 Kohlenstoffatomen darstellen) mit einem Piperazinderivat der allgemeinen Formel III



(worin R<sup>3</sup> Wasserstoff, Methyl oder Ethyl darstellt) oder einem Salz davon umgesetzt wird und die auf diese Weise gewonnene Verbindung der allgemeinen Formel IV



(worin R, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben erläuterte Bedeutung haben) nach der oder ohne Isolierung hydrolysiert wird, und auf Wunsch die auf diese Weise gewonnene Verbindung der allgemeinen Formel I in ein Salz davon umgewandelt wird oder die Säure aus ihrem Salz freigesetzt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel II mit einem Piperazinderivat der allgemeinen Formel III in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels, vorzugsweise eines Säureamids, Sulfoxids, Ketons, Alkohols, Ethers oder Esters umgesetzt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß Dimethylsulfoxid als organisches Lösungsmittel verwendet wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III in Gegenwart eines Säurebindemittels vorgenommen wird.

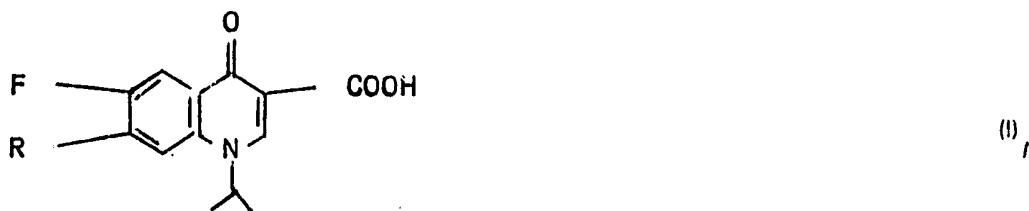
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß ein Amin oder ein Überschuß der Verbindung der allgemeinen Formel III als Säurebindemittel eingesetzt wird.
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Hydrolyse in einem sauren Medium ausgeführt wird.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung unter Verwendung einer organischen oder anorganischen Säure, vorzugsweise von Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Essigsäure, als Säure vorgenommen wird.
8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Hydrolyse in einem basischen Medium ausgeführt wird.
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß ein Alkalimetallhydroxid, ein Erdalkalimetallhydroxid oder eine organische Base, vorzugsweise eine wäßrige Triethylaminlösung, als Base verwendet wird.

#### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 1-Cyclopropyl-7-substituierten-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonsäurederivaten und deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen.

#### Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Es ist bekannt, daß die 1-Cyclopropyl-7-substituierten-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I



(worin R für eine Piperazinyl-, 4-Methylpiperazinyl- oder 4-Ethylpiperazinylgruppe steht) hohe antibakterielle Wirksamkeit besitzen (Eur. J. Clin. Microbiol. 1983, 2, Seite 111; J. Clin. Pharmacol. 1985, 25, Seite 82; Drugs Exptl. Clin. Res. 1985, 5, Seite 317). Die Chinolincarbonsäuren der allgemeinen Formel I können durch die Umsetzung von 1-Cyclopropyl-6-fluor-7-chlor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonsäure und eines zyklischen Amins in Gegenwart eines Lösungsmittels bei einer Temperatur von 135 bis 140°C im Laufe von 2 Stunden hergestellt werden (DE-PS 3.033.157; DE-PS 3.142.845).

#### Ziel der Erfindung

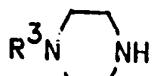
Mit der Erfindung soll ein verbessertes Herstellungsverfahren für die Verbindungen der Formel I angegeben werden.

#### Darlegung des Wesens der Erfindung

Erfindungsgemäß wird ein neues Verfahren zur Herstellung von 1-Cyclopropyl-7-substituierten-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonsäurederivaten der allgemeinen Formel I (worin R die oben erläuterte Bedeutung hat) zur Verfügung gestellt, bei dem eine Verbindung der allgemeinen Formel II

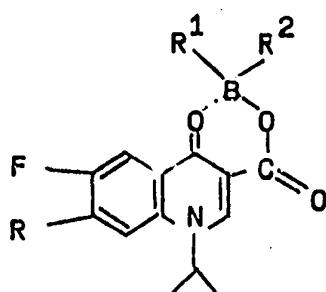


(worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder unterschiedlich sind und Halogen, eine aliphatische Acyloxygruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wahlweise substituiert durch Halogen, oder eine aromatische Acyloxygruppe mit 7 bis 11 Kohlenstoffatomen darstellen) mit einem Amin der allgemeinen Formel III



(III),

(worin  $R^3$  für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht) oder einem Salz davon umgesetzt wird, und die auf diese Weise gewonnene Verbindung der allgemeinen Formel IV



(IV),

(worin  $R$ ,  $R^1$  und  $R^2$  die oben erläuterte Bedeutung haben) der Hydrolyse unterzogen wird.

Der Vorteil des erfundungsgemäßen Verfahrens besteht darin, daß die verlangte Verbindung der allgemeinen Formel I auf einfache Art und Weise in hohen Ausbeuten und in einer kurzen Reaktionszeit zur Verfügung gestellt wird.

Nach einem bevorzugten Ausführungsbeispiel des erfundungsgemäßen Verfahrens wird das Boratderivat der allgemeinen Formel IV (worin  $R$ ,  $R^1$  und  $R^2$  die oben erläuterte Bedeutung haben) in die verlangte Chinolin-3-carbonsäure der allgemeinen Formel I ohne Isolierung umgewandelt.

Bei den Boratderivaten der allgemeinen Formel IV handelt es sich um neue Verbindungen.

Die Boratderivate der allgemeinen Formel II und das zyklische Amin der allgemeinen Formel III können wahlweise in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels und eines Säurebindemittels umgesetzt werden.

Als inerte organische Lösungsmittel können vorzugsweise Säureamide (z. B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid), Ketone (z. B. Aceton, Methylethylketon), Ether (z. B. Dioxan, Tetrahydrofuran, Diethylether), Ester (z. B. Ethylacetat, Methylacetat, Ethylpropionat), Sulfoxide (z. B. Dimethylsulfoxid), Alkohole (z. B. Methanol, Ethanol, 1-Decanol, Butanol) verwendet werden.

Als Säurebindemittel kann eine organische oder anorganische Base eingesetzt werden. Aus der Gruppe der organischen Basen sind Trialkylamine (z. B. Triethylamin, Tributylamin), zyklische Amine (z. B. Pyridin, 1,5-Diazabicyclo(5,4,0)undec-5-en, 1,5-Diazabicyclo(4,3,0)non-5-en, 1,4-Diazabicyclo(2.2.2)octan) zu nennen, während als anorganische Basen vorzugsweise Hydroxide oder Carbonate von Alkali- oder Erdalkalimetallen verwendet werden können. So können als Säurebindemittel vorzugsweise Kaliumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natriumhydroxid, Calciumhydroxid usw. oder ein Überschuß des Amins der allgemeinen Formel III verwendet werden.

Das Boratderivat der allgemeinen Formel II und das zyklische Amin der allgemeinen Formel III können je nach dem eingesetzten Lösungsmittel bei einer zwischen 0 und 200°C liegenden Temperatur umgesetzt werden. Je nach der Reaktionstemperatur kann die Reaktionszeit zwischen einer halben Stunde und 10 Stunden variieren. Wird die Umsetzung bei einer erhöhten Temperatur vorgenommen, kann die Reaktionszeit verkürzt werden. Die oben genannten Reaktionsbedingungen sind nur bevorzugte Werte, und es können ebenso gut andere Bedingungen in Frage kommen.

Die Borate der allgemeinen Formel IV (worin  $R$ ,  $R^1$  und  $R^2$  die oben erläuterte Bedeutung haben) können nach der oder ohne Isolierung zu den verlangten Chinolin-3-carbonsäuren der allgemeinen Formel I unter sauren oder basischen Bedingungen hydrolysiert werden. Die Verbindung der allgemeinen Formel IV (worin  $R$  die oben erläuterte Bedeutung hat) setzt sich aus dem Reaktionsgemisch, z. B. bei Kühlung, ab und kann auf Wunsch z. B. durch Filtration oder Zentrifugieren getrennt werden.

Die basische Hydrolyse kann vorzugsweise durch Erhitzen einer wäßrigen Lösung von Hydroxiden von Erdalkalimetallen vorgenommen werden. Es kann vorzugsweise eine wäßrige Lösung von Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Calciumhydroxid, Kaliumhydrogencarbonat verwendet werden. Organische Amine (z. B. Triethylamin) können gleichfalls bei dem Hydrolyseschritt eingesetzt werden.

Die saure Hydrolyse kann vorzugsweise unter Verwendung einer wäßrigen Mineralsäure durchgeführt werden. Es kann vorzugsweise so vorgegangen werden, daß ein Borat der allgemeinen Formel IV durch Erhitzen mit einer wäßrigen Lösung von Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoff, Schwefelsäure oder Phosphorsäure hydrolysiert wird. Die Hydrolyse kann auch unter Einsatz von organischen Säuren (z. B. Essigsäure, Propionsäure usw.) vorgenommen werden.

Die Hydrolyse der Verbindungen der allgemeinen Formel IV kann auch in einem wäßrigen Medium in Gegenwart eines wasserlöslichen organischen Lösungsmittels ausgeführt werden. Für diesen Zweck können beispielsweise Alkohole (z. B. Methanol, Ethanol), Ketone (z. B. Aceton), Ether (z. B. Dioxan), Säureamide (z. B. Formamid, Dimethylformamid), Sulfoxide (z. B. Dimethylsulfoxid) oder Pyridin verwendet werden.

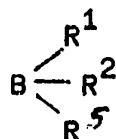
Die auf diese Weise gewonnene Chinolin-3-carbonsäure der allgemeinen Formel I kann isoliert werden, indem beispielsweise der pH-Wert der wäßrigen Lösung auf einen geeigneten Wert eingestellt wird und die ausgefällten Kristalle z. B. durch Filtration oder Zentrifugation oder durch Lyophilisieren des wäßrigen Reaktionsgemisches getrennt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können mit Hilfe an sich bekannter Verfahren in pharmazeutisch annehmbare Salze davon umgewandelt werden. So werden vorzugsweise Säureadditionssalze mit Halogenwasserstoffen, Sulfonsäuren, Schwefelsäure oder organischen Säuren gebildet. Es können vorzugsweise Chloride, Bromide, 4-Methylphenylsulfonate, Methansulfonate, Maleate, Fumarate, Benzoate usw. gebildet werden. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I bilden mit Alkali- oder Erdalkalimetallen oder auch mit anderen Metallionen Salze. Daher können Natrium-, Magnesium-, Silber-Kupfersalze usw. gebildet werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon können in Hydrate (z. B. Hemihydrate, Trihydrate usw.) nach an sich bekannten Verfahren umgewandelt werden.

Nach einem weiteren erfindungsgemäßen Aspekt werden neue Verbindungen der allgemeinen Formel IV zur Verfügung gestellt (worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>5</sup> die oben erläuterten Bedeutungen haben).

Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel II können z. B. durch die Umsetzung von 1-Cyclopropyl-6-fluor-7-chlor-4-oxo-1,4-dihydro-chinolin-3-carbonsäure (GE-CS 3.141.854) mit einem Börderivat z. B. einer Verbindung der allgemeinen Formel V,



(worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>5</sup> Halogen, eine aliphatische Acyloxygruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wahlweise substituiert durch Halogen, oder eine aromatische Acyloxygruppe mit 7 bis 11 Kohlenstoffatomen darstellen) oder mit Fluorborat in einem wäßrigen oder organischen Medium hergestellt werden.

Weitere Einzelheiten der Erfindung gehen aus den folgenden Beispielen hervor, ohne den Schutzmfang der Beispiele einzuschränken.

### Ausführungsbeispiele

#### Beispiel 1

4,1 g (1-Cyclopropyl-6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxylat-O<sup>3</sup>,O<sup>4</sup>(-bis)aceto-O)bor und 2,8 g Piperazinanhydrid werden unter Röhren in 16 ml Dimethylsulfoxid auf 110°C erhitzt. 40 ml einer 3%igen wäßrigen Natriumhydroxidlösung werden zu der bräunlich-roten Lösung gegeben, und das Reaktionsgemisch wird unter Rückfluß eine Stunde lang gekocht. Die heiße hellgelbe Lösung wird filtriert, und der pH-Wert wird durch die Zugabe von 1,8 ml 9%iger Essigsäure auf 7 eingestellt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt, die ausgefällten weißen Kristalle werden filtriert, mit Wasser und Methanol gewaschen und getrocknet. Das rohe Produkt wird durch Sieden in 10 ml Wasser gereinigt. Auf diese Weise werden 2,99 g 1-Cyclopropyl-6-fluor-7-(1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure gewonnen. Das Produkt zersetzt sich bei 255°C.

Analyse für die Formel: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>:

berechnet: C = 61,62 % H = 5,48 % N = 12,68 %  
gefunden: C = 61,58 % H = 5,50 % N = 12,61 %

#### Beispiel 2

Durch die Umsetzung von (1-Cyclopropyl-6-fluor-4-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxylat-O<sup>3</sup>,O<sup>4</sup>(-bis)acetat-O)-bor und N-Methylpiperazin nach Beispiel 1 wird 1-Cyclopropyl-6-fluor-7-(4-methylpiperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure hergestellt. Das Produkt zersetzt sich bei 248 bis 250°C.

#### Beispiel 3

4,1 g (1-Cyclopropyl-6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxylat-O<sup>3</sup>,O<sup>4</sup>(-bis)acetat-O)-bor und 3,7 g N-Ethylpiperazin werden unter Röhren in 16 ml Dimethylsulfoxid auf 90°C erhitzt. Nach 10 Minuten werden 10 ml einer 3%igen wäßrigen Natriumhydroxidlösung zugegeben, und das Reaktionsgemisch wird eine Stunde lang unter Rückfluß gekocht. Die heiße Lösung wird filtriert, und der pH-Wert wird mit 9%iger Essigsäure auf 7 eingestellt. Das Reaktionsgemisch wird gekühlt, die ausgefällten Kristalle werden filtriert und mit Wasser gewaschen. Auf diese Weise werden 3,3 g 1-Cyclopropyl-7-(4-ethylpiperazinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure gewonnen, Schmelzpunkt 183 bis 185°C.

Analyse für die Formel C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>:

berechnet: C = 63,35 H = 6,17 N = 11,69  
gefunden: C = 63,31 H = 6,21 N = 11,70

#### Beispiel 4

3,3 g (1-Cyclopropyl-6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carboxylat-O<sup>3</sup>,O<sup>4</sup>)-difluorbor werden mit 3,7 g N-Ethylpiperazin nach Beispiel 3 umgesetzt. Auf diese Weise werden 3,4 g 1-Cyclopropyl-7-(4-ethyl-1-piperazinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure gewonnen, bei der, wenn sie mit dem Produkt von Beispiel 3 in jedem beliebigen Verhältnis vermischt wird, keine Senkung des Schmelzpunktes erfolgt.