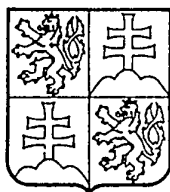


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

274 499

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 215/36

(21) PV 2364-89.T
(22) Přihlášeno 15 11 88
(30) Právo přednosti od 18 11 87
GB (87/26950)

(40) Zveřejněno 12 09 90
(45) Vydáno 30 09 92

(72) Autor vynálezu

MACLEAN LACHLAN, NOTTINGHAM,
ROBERTS DAVID LLOYD, BEESTON,
BARRON KENNETH, NEWCASTLE,
NICHOL KENNETH JOHN, NOTTINGHAM (GB)

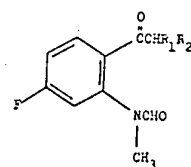
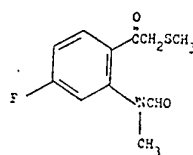
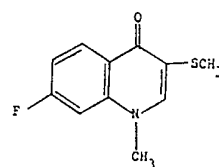
(73) Majitel patentu

THE BOOTS COMPANY PLC, NOTTINGHAM (GB)

(54)

Způsob výroby 7-fluor 1-methyl-3-methyl-
thio-4-chinolonu

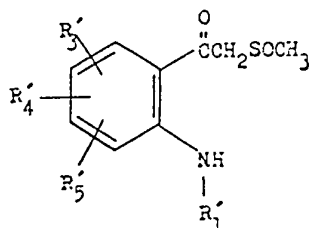
(57) Způsob výroby sloučeniny vzorce I', vyznačující se tím, že se formuluje sloučenina vzorce V, vzniklý produkt vzorce IV se nechá reagovat s halogenačním činidlem za vzniku sloučeniny obecného vzorce III, kde R₁ je halogen a R₂ je vodík nebo halogen, tato sloučenina se nechá reagovat se sirným nukleofilem ve formě methanthiolátového aniontu a vzniklý produkt vzorce II se cyklizuje v přítomnosti báze. Vyráběný produkt jednak sám vykazuje terapeutickou účinnost při léčbě kardiovaskulárních onemocnění a jednak slouží jako meziprodukt k výrobě terapeuticky zvláště účinného 7-fluor-1-methyl-3-methylsulfinyl-4-chinolonu.



Vynález se týká způsobu výroby 7-fluor-1-methyl-3-methylthio-4-chinolonu.

Britský patentový spis č. 2047691 popisuje chinolonové sloučeniny vykazující terapeutickou aktivitu jako antihypertenzivní činidla a popisuje rovněž různé způsoby výroby těchto sloučenin. Evropský patentový spis č. 149519 rovněž popisuje některé z těchto chinolonových sloučenin vykazujících terapeutickou účinnost při léčbě selhání srdce.

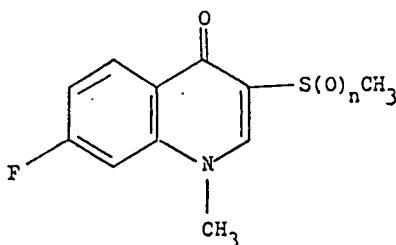
Britský patentový spis č. 2047691 uvádí, že určité chinolony je možno připravit reakcí β -ketosulfoxidů obecného vzorce



ve kterém

R'_1 znamená nižší alkylovou skupinu,
s tri(nižší alkyl)orthoformiátem.

Autoři vynálezu nyní připravili cenné nové sloučeniny použitelné k výrobě některých chinolonů popsaných v britském patentovém spisu č. 2047691. Tyto nové sloučeniny mají vlastnost, která se u shora popsaných β -ketosulfoxidů nevyskytuje, že totiž podléhají intramolekulární cyklizaci za vzniku výše zmíněných chinolonových sloučenin. Zmíněné nové sloučeniny odpovídají obecnému vzorci I



(I)

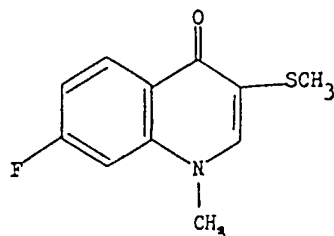
ve kterém

n má hodnotu 0, 1 nebo 2.

Sloučeniny obecného vzorce I vykazují cennou terapeutickou účinnost při léčbě kardiovaskulárních onemocnění, zejména při léčbě hypertenze a selhání srdce. Specifickou sloučeninou obecného vzorce I, vyráběnou způsobem podle tohoto vynálezu, je 7-fluor-1-methyl-3-methylthio-4-chinolon, odpovídající níže uvedenému vzorci I'. Tuto sloučeninu je možno známými metodami oxidovat, například reakcí s 3-chlorperoxybenzovou kyselinou (viz například britský patentový spis č. 2047691), za vzniku 7-fluor-1-methyl-3-methylsulfinyl-4-chinolonu (flosequinanu). Flosequinan vykazuje zvlášť cennou terapeutickou účinnost při léčbě selhání srdce a hypertenze.

Sloučeninu vzorce I' je možno připravit ze sloučeniny vzorce V několika stupňovou reakcí bez izolace meziproduktů. Bylo zjištěno, že tento čtyřstupňový postup, založený cyklizací sloučeniny vzorce II, poskytuje vysoké výtěžky sloučeniny obecného vzorce I'.

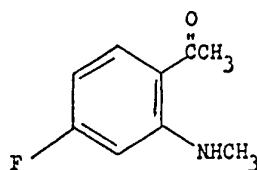
V souladu s tím je tedy předmětem vynálezu způsob výroby 7-fluor-1-methyl-3-methylthio-4-chinolonu vzorce I'



(I')

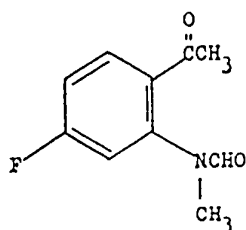
vyznačující se tím, že se

a) sloučenina vzorce V



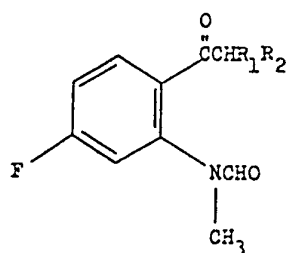
(V)

formuluje, například reakcí se smíšeným anhydridem kyseliny mravenčí a octové, za vzniku sloučeniny vzorce IV



(IV),

b) produkt ze stupně a) se podrobí reakci s halogenačním činidlem, například se sulfurylchloridem nebo bromem, za vzniku sloučeniny obecného vzorce III



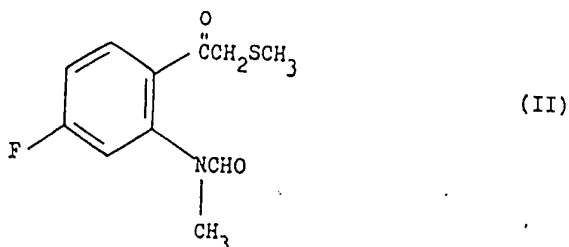
(III)

ve kterém

R_1 znamená atom halogenu, například chloru nebo bromu, a

R_2 představuje atom halogenu, například chloru nebo bromu, nebo atom vodíku,

c) produkt ze stupně b) se nechá reagovat se sirným nukleofilem ve formě methanthiolátového aniontu, za vzniku sloučeniny vzorce II



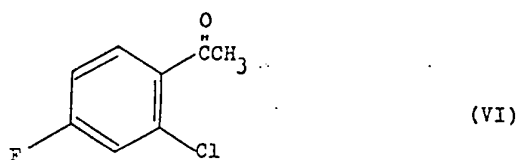
a

d) produkt ze stupně c) se cyklizuje v přítomnosti organické nebo anorganické báze za vzniku sloučeniny obecného vzorce I'.

S výhodou se cyklizační reakce v bázeckém prostředí uskutečňuje v přítomnosti aminu nebo iontů vybraných ze skupiny zahrnující hydroxidové, alkoxidové a thiolátové ionty. Zvláště vhodnými bázemi použitelnými k cyklizační reakci podle vynálezu jsou hydroxid sodný, ethoxid sodný, triethylamin a pyridin. Výhodnou bází je hydroxid sodný ve formě vodného roztoku.

V souladu se zvláště výhodným provedením se produkt ze stupně a) nechá reagovat se sulfurylchloridem za vzniku sloučeniny obecného vzorce III, v němž R_1 představuje atom chloru a R_2 znamená atom vodíku, a tento produkt ze stupně b) se podrobí reakci s methan-thiolátem sodným za vzniku sloučeniny obecného vzorce I'.

Sloučeninu vzorce V je možno připravit reakcí sloučeniny vzorce VI



s methylaminem, s výhodou za záhřevu v uzavřené nádobě v přítomnosti katalyzátoru, například kovové mědi.

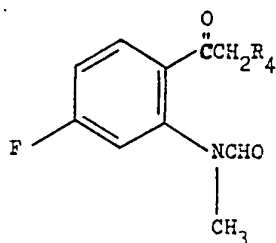
S výhodou se 7-fluor-1-methyl-3-methylthio-4-chinolon, vyrobený shora popsaným postupem, dále oxiduje za vzniku 7-fluor-1-methyl-3-methylsulfinyl-4-chinolonu (flosequinanu), například působením 3-chlorperoxybenzoové kyseliny.

Bylo zjištěno, že výtěžek sloučeniny vzorce I' při shora popsaném čtyřstupňovém postupu a) až d) může být velmi vysoký - typicky vyšší než 75 %, zejména pak vyšší než 85 %. Vysoký celkový výtěžek svědčí o velmi příznivém výtěžku v každém z reakčních stupňů. Takovýto vysoký celkový výtěžek nebylo možno předem očekávat vzhledem k možným vedlejším reakcím, jako jsou halogenace na jiných místech molekuly, deformylace sloučenin vzorců III a IV in situ a substituce fluorového substituentu. Možnost postupného provedení reakce je rovněž vysoce výhodná, protože vede k výraznému snížení doby potřebné k provedení celého postupu tím, že odstraňuje nutnost izolace a čištění meziproduktů, čímž se rovněž snižují výrobní náklady. Kromě toho jsou reakční složky a činidla, používaná při shora popsaném postupu, snadno dostupná a snadno se s nimi manipuluje. Dále pak je možno tento postup použít i při průmyslové výrobě.

Další způsob výroby sloučenin obecného vzorce I', jakož i způsob výroby ostatních sloučenin spadajících do rozsahu shora uvedeného obecného vzorce I, je předmětem našeho souvi-

sejícího československého patentového spisu č. 274 487.

Cennými meziprodukty shora popsaného vícestupňového postupu jsou N-formylderiváty obecného vzorce XI



(XI)

ve kterém

R_4 představuje atom vodíku, chloru nebo bromu, methylthioskupinu, methylsulfinylovou skupinu nebo methylsulfonylovou skupinu.

Předpokládá se, že sloučeniny obecného vzorce XI jsou nové.

Sloučeniny obecného vzorce I' mohou existovat ve více než jedné polymorfní formě. Jednotlivé polymorfní formy mají charakteristická IČ spektra a odlišné teploty tání. V některých případech jsou jednotlivé polymorfní formy interkonvertibilní - tak například polymorfní formu s nižší teplotou tání je možno například zahřevem nebo/a rozmělněním nebo delším skladováním převést na polymorfní formu termodynamicky stabilnější.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. Všechny uváděnými díly a procenty se míní díly a procenta hmotnostní, složení směsí rozpouštědel se udává v objemových poměrech. Charakterizace látek se provádí elementární analýzou a za použití jedné nebo několika následujících spektroskopických technik: NMR spektroskopie, IČ spektroskopie a hmotové spektroskopie.

P ř í k l a d 1

a) Ke směsi 228,2 g zinkového prachu, 210 ml kyseliny octové a 392 ml ethanolu se za míchání při teplotě 80 °C během 1 hodiny přidá roztok 161,0 g 1-(4-fluor-2-methylaminofenyl)-2-methylsulfinylethanonu (viz Příprava) v 770 ml kyseliny octové. Reakční směs se ještě 2 hodiny míchá při teplotě 80 °C, pak se nechá zchladnout na teplotu místnosti, zfiltruje se a zbytek na filtru se promyje 400 ml dichlormethanu. Filtrát se spojí s pročištěnou kapalinou a zahušťuje se destilací tak dlouho, až teplota destilačního zbytku dosáhne 132 °C. Zbýlá směs se ochladí na teplotu místnosti, přidá se k ní postupně 1 litr vody a 330 ml dichlormethanu, výsledná směs se 10 minut míchá a pak se vrstvy oddělí. Vodná fáze se extrahuje dvakrát vždy 200 ml dichlormethanu, organické extrakty se spojí, promyjí se 200 ml 5M vodného roztoku hydroxidu sodného a odpaří se ve vakuu. Vakuovou destilací zbytku (teplota varu 74 °C/53 Pa) se získá 4'-fluor-2'-(methylamino)acetofenon o teplotě tání 52 až 53 °C.

b) Směs 63 ml acetanhydridu a 43 ml kyseliny mravenčí se pod dusíkem 2 hodiny zahřívá za míchání na 50 až 60 °C. Výsledná směs se ochladí ve vodě s ledem a za udržování teploty pod 30 °C se k ní během 30 minut po částech přidá 52,9 g 4'-fluor-2'-(methylamino)acetofenonu. Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, pak se ochladí ve směsi ledu a soli a za udržování teploty pod 30 °C se k ní postupně přidá 220 ml vody a 123,5 ml vodného roztoku hydroxidu sodného (hustota 1,5). Směs se extrahuje třikrát vždy 85 ml dichlormethanu, spojené extrakty se přes noc uchovávají pod dusíkem při teplotě 0 °C a pak se k nim za míchání pod dusíkem a za udržování teploty pod 2 °C přidá během 40 minut roz-

tok 56 ml sulfurylchloridu v 75 ml dichlormethanu. Po dvouhodinovém míchání při teplotě 0 °C se za udržování teploty pod 25 °C přidá 190 ml vody, vrstvy se oddělí, organická fáze se ochladí ve směsi ledu a soli na 0 °C a za udržování teploty pod 5 °C se k ní přikápe během 1 hodiny 266 ml 2,68M methanolickeho roztoku methanthiolátu sodného. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, míchá se ještě 2 hodiny, načež se k ní postupně přidá 60,5 ml 5M kyseliny chlorovodíkové a 135 ml vody. Vrstvy se oddělí, vodná fáze se extrahuje 50 ml dichlormethanu, organická fáze se spojí a rozpouštědlo se oddestiluje v dusíkové atmosféře za atmosférického tlaku. V průběhu destilace se do destilační baňky postupně přidá celkem 205 ml petroletheru (teplota varu 102 až 120 °C). V destilaci se pokračuje tak dlouho, že teplota směsi vystoupí na 100 °C, zbylá směs se pak ochladí na 20 °C, zfiltruje se a zbytek na filtru se promyje dvakrát vždy 50 ml petroletheru (teplota varu 102 až 120 °C). Po vysušení pevného materiálu ve vakuu při teplotě 50 °C se získá 61,3 g 7-fluor-1-methyl-3-methylthio-4-chinolonu o teplotě tání 147 až 149 °C.

IČ (KBr-technika): $\max$ 3040, 2900, 1625, 1600, 1575, 1465, 1285, 1240, 1165, 1080, 940, 840, 820, 770 cm^{-1} .

P ř í k l a d 2

a) Směs 315,8 ml 33% (hmotnost/hmotnost) roztoku methylaminu v technickém lihu denaturovaném methanolem, 291,6 ml technického lihu denaturovaného methanolem, 203,4 g 2'-chlor-4'-fluoracetofenonu a 2,8 g práškové mědi se ve skleněném autoklávu během 1 hodiny zahřeje na 80 °C, při teplotě 80 °C se ještě další 2 hodiny míchá, načež se nechá během 1 hodiny zchladnout na 45 °C. Směs se přenesse do jiné reakční nádoby a autokláv se vymyje 50 ml technického lihu denaturovaného methanolem, který se pak přidá do této jiné reakční nádoby. Směs se zahřeje na 50 °C, přidá se k ní roztok nonahydrátu sirníku sodného (11,2 g) ve 117 ml vody, reakční směs se zahřívá na 50 °C ještě dalších 15 minut, načež se zfiltruje a zbytek na filtru se promyje 100 ml technického lihu denaturovaného methanolem. Filtrát se spojí s promývacími kapalinami a odpaří se na hnědý olejovitý zbytek, který se 2,5 hodiny míchá s 800 ml 5M kyseliny chlorovodíkové. Po přidání 600 ml dichlormethanu se vrstvy oddělí a vodná fáze se extrahuje ještě dvakrát vždy 300 ml dichlormethanu. Organické fáze se spojí a odpaří se, čímž se získá 4'-fluor-2'-(methylamino)acetofenon ve formě hnědého oleje, který při teplotě místnosti ztuhne.

b) Směs 92 ml acetanhydridu a 62,7 ml kyseliny mravenčí se pod dusíkem 2 hodiny zahřívá za míchání na 50 až 60 °C, pak se ochladí na teplotu místnosti a během 30 minut se k ní přidá 77,1 g produktu připraveného v odstavci a). Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, pak se ochladí ve směsi ledu a soli a za udržování teploty pod 30 °C se k ní postupně přidá 320 ml vody a 180 ml vodného roztoku hydroxidu sodného (hustota 1,5). Výsledná směs se extrahuje třikrát vždy 125 ml dichlormethanu a spojené extrakty se přes noc uchovávají pod dusíkem při teplotě 0 °C. K dichlormethanovému roztoku se za míchání pod dusíkem a za udržování teploty chlazením ve směsi ledu a soli pod 0 °C přidá během 35 minut roztok 81,7 ml sulfurylchloridu ve 110 ml dichlormethanu. Po míchání při teplotě 0 °C, trvajícím 1,75 hodiny, se za udržování teploty pod 25 °C přidá během 25 minut 280 ml vody, vrstvy se oddělí, organické fáze se pod dusíkem ochladí ve směsi ledu a soli a během 70 minut se k ní za udržování teploty pod 5 °C přidá 388 ml 2,65M methanolickeho roztoku methanthiolátu sodného. Výsledná směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, 1,5 hodiny se míchá, okyslí se 100 ml 5M kyseliny chlorovodíkové, nechá se přes noc stát, načež se k ní přidá 200 ml vody. Vrstvy se oddělí, vodná fáze se extrahuje dalšími 70 ml dichlormethanu, organické fáze se spojí a rozpouštědlo se z nich oddestilovává, přičemž se v průběhu destilace nahradí 300 ml petroletheru (teplota varu 102 až 120 °C). V destilaci se pokračuje tak dlouho, až teplota destilačního zbytku vystoupí na 100 °C, pak se zbylá směs ochladí na 20 °C, zfiltruje se a zbytek na filtru se promyje dvakrát vždy 70 ml petroletheru (teplota varu 102 až 120 °C). Po vysušení zbytku ve vakuu při teplotě 50 °C se získá

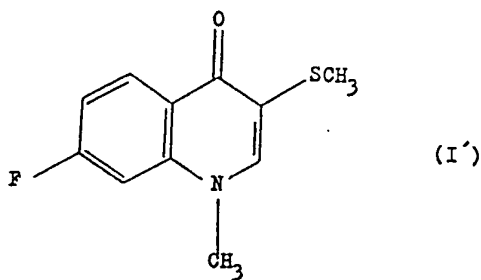
72,9 g oranžově žluté pevné látky, z níž se vzorek o hmotnosti 0,38 g překrystaluje ze 3,5 ml technického lihu denaturovaného methanolem, čímž se získá 0,2 g 7-fluor-1-methyl-3-methylthio-4-chinolonu o teplotě tání 162 až 163 °C. IČ spektrum je identické se spektrem produktu v příkladu 1.

P ř í p r a v a

K roztoku 72,2 g terc.butoxidu draselného ve 300 ml dimethylsulfoxidu se při teplotě místnosti pod dusíkem přidá roztok 28,9 g terc.butyl-4-fluor-2-methylaminobenzoátu ve 133 ml dimethylsulfoxidu. Směs se za míchání 8 hodin zahřívá na 50 °C, pak se ochladí na teplotu místnosti a za udržování teploty pod 35 °C se k ní přidá 1300 ml vody. Po extrakci trichlormethanem a odpaření extraktu ve vakuu se získá 1-(4-fluor-2-methylaminofenyl)-2-methylsulfinylethanon o teplotě tání 129 až 134 °C.

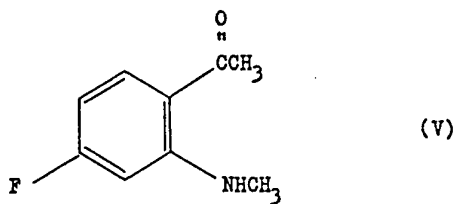
P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby 7-fluor-1-methyl-3-methylthio-4-chinolonu vzorce I'

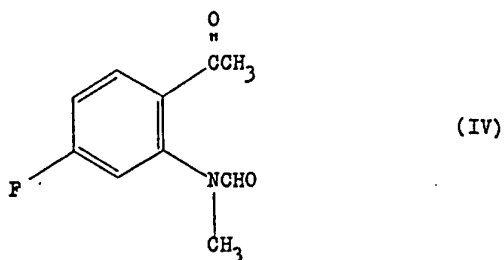


vyznačující se tím, že se

a) sloučenina vzorce V

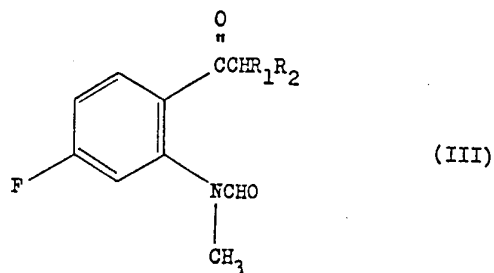


nechá reagovat s formylačním činidlem při teplotě od -10 do 40 °C, za vzniku sloučeniny vzorce IV



b) produkt ze stupně a) se v rozpouštědle, například v dichlormethanu, při teplotě v roz-

mezi od -10 do 40°C , podrobí reakci s halogenačním činidlem za vzniku sloučeniny obecného vzorce III

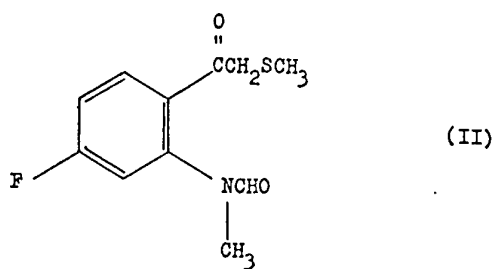


ve kterém

R_1 znamená atom halogenu a

R_2 představuje atom halogenu nebo atom vodíku,

c) produkt ze stupně b) se v rozpouštědle, jako v dichlormethanu, při teplotě v rozmezí od -10 do 40°C , nechá reagovat se sirným nukleofilem ve formě methanthiolátového aniontu, za vzniku sloučeniny vzorce II



a

d) produkt ze stupně c) se cyklizuje v přítomnosti organické nebo anorganické báze, například triethylaminu nebo pyridinu, při teplotě od -10 do 40°C , za vzniku sloučeniny obecného vzorce I'.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se methanthiolátový aniont dodá do reakční směsi ve formě methanthiolátu sodného.