

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

274 460

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 401/04

C 07 D 215/22

(21) PV 2420-88.W

(22) Přihlášeno 08 04 88

(30) Právo přednosti od 08 04 87 HU (1505/87)

od 26 02 88 HU (1505/87)

(40) Zveřejněno 12 09 90

(45) Vydáno 30 09 92

(72) Autor vynálezu

HERMECZ ISTVÁN dr., KERESZTURI GÉZA, VASVÁRI
LEJLE dr., HORVATH AGNES dr., BUDAPEST, BALOGH
MARIA dr., DUKANESZI, RITLI PÉTER, SIPOS JUDIT,
PAJOR ANIKÓ, BUDAPEST, MÁRMAROSI KATALIN, BIATORBÁGY (HU)

(73) Majitel patentu

CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA Rt.,
BUDAPEST (HU)

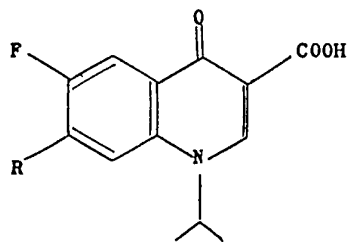
(54)

Způsob výroby derivátů kyseliny 1-cyklopropyl-
-7-substituované-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochi-
nolin-3-karboxylové

(57) Řešení spočívá ve způsobu výroby sloučenin obecného vzorce I, v němž R znamená piperaziny1,4-methylpiperaziny1 nebo 4-ethylpiperaziny1, jakož i adičních solí těchto látek s kyselinami, přijatelných z farmaceutického hlediska tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce II, v němž R¹ a R², stejné nebo různé znamenají atom halogenu nebo alifatickou acyloxyskupinu o 2 až 6 atomech uhlíku, s piperazinovým derivátem obecného vzorce III, v němž R³ znamená atom vodíku, methyl nebo ethyl, nebo se solí této sloučeniny za přítomnosti organického rozpouštědla, s výhodou amidu kyseliny, sulfoxidu, ketonu, alkoholu, éteru nebo esteru, za přítomnosti činidla, které váže kyselinu, načež se získává sloučenina obecného vzorce IV, kde R, R¹ a R² mají svrchu uvedený význam, podrobí hydrolýze v bazickém prostředí, popřípadě po předchozí izolaci, a takto získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede na svou sůl nebo se ze své soli uvolní kyselina. Sloučeniny vzorce I jsou antibakteriální látky.

Vynález se týká nového způsobu výroby derivátů kyseliny 1-cyklopropyl-7-substitované-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové a solí této kyseliny, přijatelných z farmaceutického hlediska.

Je známo, že svrchu uvedené deriváty, které je možno vyjádřit obecným vzorcem I



(I),

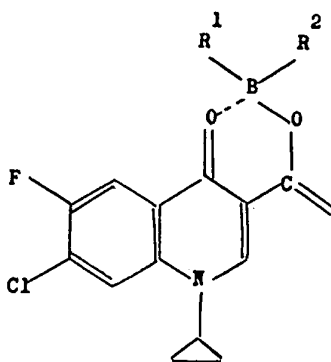
kde

R znamená piperaziny, 4-methylpiperaziny nebo 4-ethylpiperaziny,

mají vysokou antibakteriální účinnost, jak bylo popsáno v publikacích Eur. J. Clin. Microbiol. 1983, 2, str. 111, J. Clin. Pharmacol. 1985, 25, str. 82 a Drugs Exptl. Clin. Res. 1985, 5, str. 317.

Podle DOS č. 3 033 157 a 3 142 854 je možno připravit uvedené deriváty obecného vzorce I tak, že se uvede do reakce kyselina 1-cyklopropyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylová a cyklický amin za přítomnosti rozpouštědla při teplotě 135 až 140 °C na 2 hodiny.

Vynález se týká nového způsobu svrchu uvedených derivátů obecného vzorce I, jakož i adičních solí těchto látek s kyselinami, přijatelných z farmaceutického hlediska. Způsob spočívá v tom, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce II

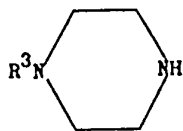


(II),

kde

R¹ a R², stejné nebo různé, znamenají atom halogenu nebo alifatickou acyloxyskupinu o 2 až 6 atomech uhlíku,

s piperazinovým derivátem obecného vzorce III

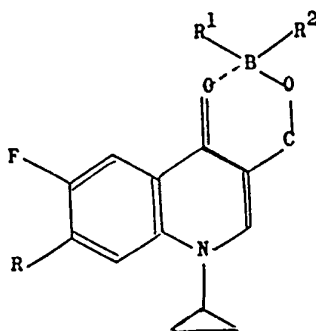


(III),

kde

R^3 znamená atom vodíku, methyl nebo ethyl,

nebo se solí této sloučeniny za přítomnosti organického rozpouštědla, s výhodou amidu kyseliny, sulfoxidu, ketonu, alkoholu, éteru nebo esteru, načež se takto získaná sloučenina obecného vzorce IV



(IV),

kde

R , R^1 a R^2 mají shora uvedený význam,

podrobí hydrolýze v bazickém prostředí, popřípadě po předchozí izolaci a takto získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede na svou sůl nebo se ze své soli uvolní kyselina.

Výhoda způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že je možno sloučeninu obecného vzorce I získat jednoduchým způsobem ve vysokém výtěžku při krátké reakční době.

Podle výhodného provedení způsobu podle vynálezu se boritanové deriváty obecného vzorce IV převádějí na požadované deriváty kyseliny chinolin-3-karboxylové obecného vzorce I bez své předběžné izolace z reakční směsi.

Boritanové deriváty obecného vzorce IV jsou nové sloučeniny.

Boritanové deriváty obecného vzorce II je možno uvádět do reakce s cyklickým aminem obecného vzorce III popřípadě za přítomnosti inertního organického rozpouštědla a činidla, které váže kyselinu.

Z inertních organických rozpouštědel je s výhodou možno užít amidy kyseliny, např. dimethylformamid nebo dimethylacetamid, dále ketony, jako aceton nebo methylethylketon,

ethery jako dioxan, tetrahydrofuran nebo diethylether, estery, jako je ethylacetát, methylacetát nebo ethylpropionát, sulfoxidy, jako dimethylsulfoxid a alkoholy, například methanol, ethanol, 1-dekanol nebo butanol.

Jako činidlo, které váže kyselinu, je možno užít organickou nebo anorganickou bázi. Ze skupiny organickýchází je možno užít trialkylaminy, například triethylamin nebo tributylamin, cyklické aminy, jako pyridin, 1,5-diazabicyklo(5.4.0)undec-5-en, 1,5-diazabicyklo(4.3.0)non-5-en, nebo 1,4-diazabicyklo(2.2.2)oktan, z anorganických zásad je možno s výhodou užít hydroxidy nebo uhličitany alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin. Z činidel, které mohou vázat kyselinu, je možno užít s výhodou uhličitán draselný, hydrogenuhlíčan draselný, hydroxid sodný, hydroxid vápenatý apod., nebo přebytek aminu obecného vzorce III.

Derivát boru obecného vzorce II a cyklický amin obecného vzorce III je možno uvést do reakce při teplotě 0 až 200 °C v závislosti na použitém rozpouštědle. Reakční doba se může měnit v rozmezí půl hodiny až 10 hodin v závislosti na reakční teplotě. V případě, že se reakce provádí při vyšší teplotě, je možno zkrátit reakční dobu. Svrchu uvedené reakční podmínky jsou výhodné, je však možno užít i jiných.

Boritanové deriváty obecného vzorce IV, v němž R, R¹ a R² mají svrchu uvedený význam, je možno hydrolyzovat na požadované deriváty kyseliny chinolin-3-karboxylové obecného vzorce I po případné izolaci v kyselém nebo alkalickém prostředí. Sloučeniny obecného vzorce IV se z reakční směsi srážejí například jejím zchlazením a je možno je oddělit například filtrací nebo odstředěním.

Hydrolýzu v alkalickém prostředí je s výhodou možno provádět tak, že se látka zahřívá ve vodném prostředí s obsahem hydroxidů nebo uhličitánů alkalických kovů nebo hydroxidů kovů alkalických zemin. S výhodou se užije vodný roztok hydroxidu sodného, hydroxidu draselného, uhličitanu sodného, uhličitanu draselného, hydroxidu vápenatého, hydrogenuhlíčitanu draselného. Při hydrolýze je možno užít také organické aminy, například triethylamin.

Hydrolýzu v kyselém prostředí je možno uskutečnit s výhodou působením vodného roztoku anorganické kyseliny. S výhodou se sloučenina obecného vzorce IV zahřívá ve vodném roztoku kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové, sírové nebo fosforečné. Hydrolýzu je možno provést také organickými kyselinami, např. octovou, propionovou apod.

Hydrolýzu sloučenin obecného vzorce IV je možno také provádět ve vodném prostředí za přítomnosti organického rozpouštědla, mísitelného s vodou. K tomuto účelu je možno užít například alkohol jako methanol nebo ethanol, ketony, jako aceton, ethery, jako dioxan, amidy kyselin, jako formamid nebo dimethylformamid, sulfoxidy, například dimethylsulfoxid nebo pyridin.

Kyseliny chinolin-3-karboxylové, získané svrchu uvedeným způsobem je možno izolovat například tak, že se pH vodného roztoku upraví na vhodnou hodnotu a vysrážené krystaly se oddělí například filtrací nebo odstředěním nebo lyofilizací reakční směsi.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno převést na soli, přijatelné z farmaceutického hlediska známým způsobem. Výhodnými adičními solemi jsou soli s halogenovodíkovými kyselinami, sulfonovými kyselinami, kyselinou sírovou nebo s organickými kyselinami. Je možno tvořit chloridy, bromidy, 4-methylfenylsulfonáty, methansulfonáty, maleáty, fumaráty, benzoáty apod. Sloučeniny obecného vzorce I jsou také schopné vytvářet soli a alkalickými kovy, kovy alkalických zemin nebo s jinými kovovými ionty. Je tedy možno připravit například soli sodné, draselné, hořečnaté, stříbrné nebo měďnaté.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli, přijatelné z farmaceutického hlediska je možno převést na hydráty, například hemihydráty, trihydráty a podobně známým způsobem.

Vynález se týká nových sloučenin obecného vzorce IV, v němž R, R¹ a R² mají svrchu uvedený význam.

Výchozí látky obecného vzorce II je možno připravit například podle DOS č. 3 141 854 tak, že se uvede do reakce kyselina 1-cyklopropyl-6-fluor-7-chlor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové s derivátem boru, například se sloučeninou obecného vzorce V



kde

R¹, R² a R³ znamenají atom halogenu, alifatickou acyloxyskupinu o 2 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovanou atomem halogenu nebo aromatickou acyloxyskupinu o 7 až 11 atomech uhlíku, nebo s fluorboritanem ve vodném nebo v organickém prostředí.

Praktické provedení způsobu podle vynálezu bude vysvětleno pomocí příkladů.

Příklad 1

4,1 g (1-cyklopropyl-6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylát-O³, O⁴-(bis)acet-O)-boru a 2,8 g piperazinanhydridu se zahřívá za míchání v 16 ml dimethylsulfoxidu na teplotu 110 °C. Ke vzniklému hnědočervenému roztoku se přidá 40 ml 3% vodného roztoku hydroxidu sodného a reakce se 1 hodinu vaří pod zpětným chladičem. Horký bleděžlutý roztok se zfiltruje a pH se upraví na hodnotu 7 přidáním 1,8 ml 96% kyseliny octové. Reakční směs se zchladí na teplotu místnosti, vysrážené bílé krystaly se odfiltrují, promyjí se vodou a methanolem a usuší. Surový produkt se čistí povařením s 10 ml vody. Tímto způsobem se získá 2,99 g kyseliny 1-cyklopropyl-6-fluor-7-(1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové, která se rozkládá při 255 °C.

Analýza pro C₁₇H₁₈FN₃O₃:

vypočteno: C 61,62 %, H 5,48 %, N 12,68 %

nalezeno: C 61,58 %, H 5,50 %, N 12,61 %.

Příklad 2

Postupuje se způsobem podle příkladu 1, avšak jako výchozí látka se užije (1-cyklopropyl-6-fluor-4-chlor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylát-O³, O⁴(bis)-acetát-O)bor a N-methylpiperazin. Tímto způsobem se získá kyselina 1-cyklopropyl-6-fluor-7-(4-piperazin)-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylová, která se rozkládá při teplotě 248 až 250 °C.

Příklad 3

4,1 g (1-cyklopropyl-6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylát- O^3, O^4)-(bis)-acetát-0)boru a 3,7 g N-ethylpiperazinu se zahřívá v 16 ml methylsulfoxidu na 90 °C za míchání. Po 10 minutách se přidá 40 ml 3% vodného roztoku hydroxidu sodného a reakční směs se 1 hodinu vaří pod zpětným chladičem. Roztok se za horka zfiltruje a pH se upraví na 7 přidáním 96% kyseliny octové. Reakční směs se zchladí, vysrážené krystaly se odfiltrují a promyjí se vodou. Tímto způsobem se získá 3,3 g kyseliny 1-cyklopropyl-7-(4-ethylpiperazinu)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové s teplotou tání 183 až 185 °C.

Analýza pro $C_{19}H_{22}FN_3O_3$:

vypočteno: C 63,35, H 6,17, N 11,69

nalezeno: C 63,31, H 6,21, N 11,70.

Příklad 4

3,3 g (1-cyklopropyl-6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylát- O^3, O^4)-difluorboru se uvede do reakce s 3,7 g N-ethylpiperazinu podle příkladu 3. Získá se 3,4 g kyseliny 1-cyklopropyl-7-(4-ethyl-1-piperaziny)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylové, která nesnižuje teplotu tání produktu z příkladu 3 při smísení v jakémkoliv poměru.

Příklad 5

2,0 g kyseliny (1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)chinolin-3-karboxylové se rozpustí v 5 ml 10% kyseliny chlorovodíkové ve fenolovém prostředí. Reakční směs se zchladí na teplotu 0 °C, vysrážené krystalky se odfiltrují a usuší se ve vakuu při teplotě 90 °C.

Tímto způsobem se získá 1,9 g hydrochloridu kyseliny (1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)chinolin karboxylové. Jde o bezbarvé krystalky s teplotou tání 309 až 310 °C.

Příklad 6

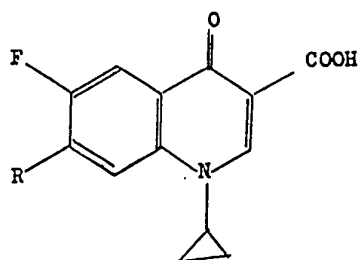
2,0 g kyseliny (1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)chinolin-3-karboxylové se vaří ve 3 ml ethanolu a k vroucí směsi se přidá 0,8 g kyseliny methansulfonové.

Po několika minutách se počíná vytvářet krystalická sraženina. Směs se zchladí na 0 °C, krystalky se odfiltrují, promyjí ethanollem a usuší ve vakuu při teplotě 90 °C. Získá se 2,3 g methansulfonátu svrchu uvedené kyseliny s teplotou tání vyšší než 300 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1.

Způsob výroby derivátů kyseliny 1-cyklopropyl-7-substituované-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové obecného vzorce I

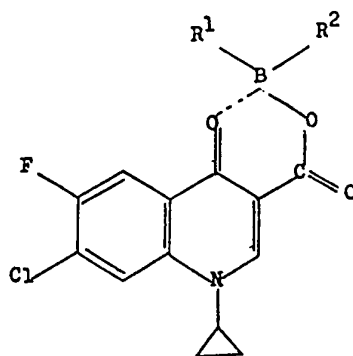


(I),

kde

R znamená piperaziny, 4-methylpiperaziny nebo 4-ethylpiperaziny,

jakož i adičních solí těchto látek s kyselinami, přijatelných z farmaceutického hlediska, vyznačující se tím, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce II

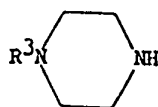


(II),

kde

R^1 a R^2 , stejné nebo různé znamenají atom halogenu nebo alifatickou acyloxyskupinu o 2 až 6 atomech uhlíku,

s piperazinovým derivátem obecného vzorce III

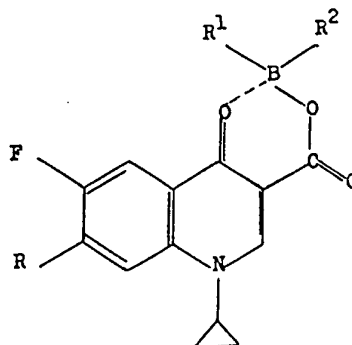


(III),

kde

R^3 znamená atom vodíku, methyl nebo ethyl,

nebo se solí této sloučeniny za přítomnosti organického rozpouštědla, s výhodou amidu kyseliny, sulfoxidu, ketonu, alkoholu, etheru nebo esteru, za přítomnosti činidla, které váže kyselinu, načež se získaná sloučenina obecného vzorce IV



(IV),

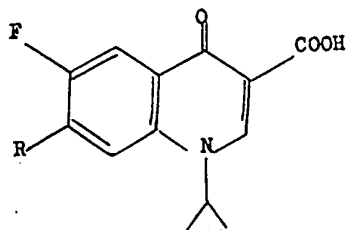
kde

R , R^1 a R^2 mají svrchu uvedený význam,

podrobí hydrolýze v bázičím prostředí, popřípadě po předchozí izolaci, takto získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede na svou sůl nebo se ze své soli uvolní kyselina.

2.

Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučenin obecného vzorce I



(I),

kde

R znamená piperazinylyl nebo 4-methylpiperazinylyl,

jakož i adičních solí těchto látek s kyselinami, přijatelných z farmaceutického hlediska, vyznačující se tím, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce II, v němž R^1 a R^2 znamenají atom halogenu nebo alifatickou acyloxyskupinu o 2 až 6 atomech uhlíku, s piperazinovým derivátem obecného vzorce III, v němž R^3 znamená atom vodíku nebo methyl, nebo se solí této sloučeniny za přítomnosti organického rozpouštědla, s výhodou amidu kyseliny, sulfoxidu, ketonu, alkoholu, etheru nebo esteru za přítomnosti činidla, které váže kyselinu, načež se takto získaná sloučenina obecného vzorce IV, v němž R ,

R^1 a R^2 mají svrchu uvedený význam, podrobí hydrolýze v bázičném prostředí, popřípadě po předchozí izolaci, a získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede na svou sůl nebo se ze své soli uvolní kyselina.

3.

Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako organické rozpouštědlo užije dimethylsulfoxidu.

4.

Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako organické rozpouštědlo užije dimethylsulfoxidu.

5.

Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako činidlo, které váže kyselinu, užije amin nebo přebytek sloučeniny obecného vzorce III, kde R^3 má význam uvedený v bodu 1.

6.

Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako činidlo, které váže kyselinu, užije amin nebo přebytek sloučeniny obecného vzorce III, kde R^3 má význam uvedený v bodu 2.

7.

Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako zásada užije hydroxid alkalického kovu, hydroxid kovu alkalických zemin nebo organická zásada, s výhodou vodný roztok triethylaminu.

8.

Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako zásada užije hydroxid alkalického kovu, hydroxid kovu alkalických zemin nebo organická zásada, s výhodou vodný roztok triethylaminu.