

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО(51) 5 C 07 D 215/54, A 61 K 31/415**(12) Описание изобретения**
К ПАТЕНТУ

(60)1838302 SU, 23.06.1989

(21) 94000046

(22) 20.09.1994

(86) РСТ/HU 88/00018 (08.04.1988)

(31)1504/87; 3147/87; 2857/87

(32) 08.04.1987; 10.07.1987; 24.06.1987

(33) HU

(46) 26.11.1996 Бюл. № 3

(71} Хинойн Дъедьсер еш Ведьесети Термекек Дъяра РТ (HU)

(72) Иштван Херлиц, Гуа Керестури, Лелле Вашвари, Агнии Хорват, Мария Балог, Петер Ритме (HU)

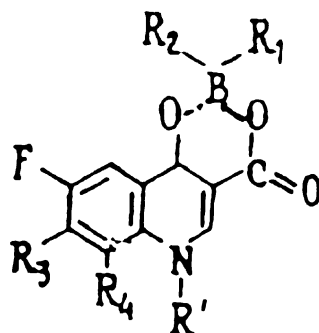
(73) Хинойн Дъедьсер еш Ведьесети Термекек Дъяра РТ (HU)

(56) Европейский патент №131839, кл. C 07 D 215/56, 1980.

(54) СМЕШАННЫЕ АНГИДРИДЫ ХИНОЛИН-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ И БОРНОЙ КИСЛОТЫ КАК ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРАЗИНИЛ-3-ХИНОЛИНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ, ОБЛАДАЮЩИХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

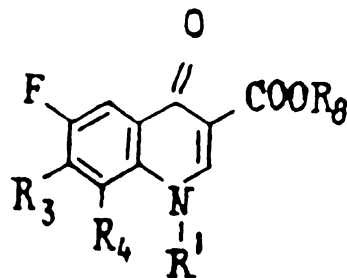
(57) Использование: в качестве промежуточных продуктов в синтезе производных пиперазинил-3-хинолинкарбонической кислоты, обладающих антибактериальной активностью.

Сущность изобретения: продукт общей формулы



где R^1 – циклопропил, группа общей формулы $CH_2CR_5R_6R_7$, где R_5 - R_7 - водород, галоген, фенил, 4-галогенфенил, 2,4-дигалогенфенил или 3,4-дигалогенфенил; R_1 и R_2 - галоген или алифатическая ацилоксигруппа, содержащая 2-6 атомов углерода; R_3 – хлор или фтор; R_4 - водород или фтор.

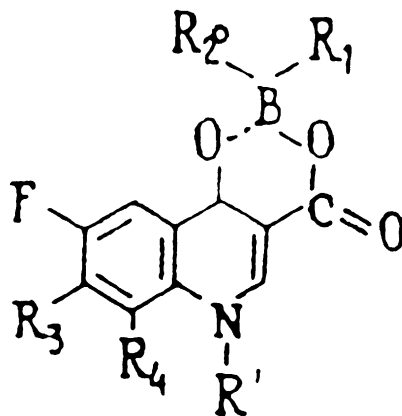
Реагент 1: продукт общей формулы



где R^1 , R_3 , R_4 , имеют указанные значения; R_8 - водород или алкил, содержащий 1-4 атома углерода.

Реагент II: тетрафторборная кислота BF_4 или тригалоидный бор BX_3 , где X - фтор, хлор или бром или его эфирный комплекс или триацилоксиборатное производное общей формулы $B(OCOR_9)_3$, где R_9 - алкил, содержащий 1-5 атомов углерода и необязательно замещенный галогеном, или арил, содержащий 6-10 атомов углерода.

Изобретение относится к новым производным смешанных ангидридов хинолин-карбоновой кислоты и борной кислоты общей формулы I



где R^1 - циклопропил или группа общей формулы $-CH_2CR_5R_6R_7$ в которой R_5 , R_6 и R_7 - водород, или галоген, или фенил, или 4-галогенфенил, или 2,4-дигалогенфенил, или 3,4-дигалогенфенил;

R_1 и R_2 - галоген или алифатическая ацилоксигруппа, содержащая 2-6 атомов углерода:

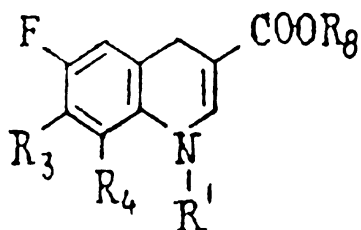
R_3 - хлор или фтор;

R_4 - водород или фтор, которые являются промежуточными продуктами для получения производных пиперазинил-3-хинолинкарбоновой кислоты, обладающих антибактериальной активностью.

Последние соединения могут быть получены из этилового эфира 1-п-фторфенил-6-фтор-7-хлор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты в две стадии. 1-п-Фторфенил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(4-метил-1-пиперазинил)-3-хинолинкарбоновая кислота может быть получена путем взаимодействия 1-п-фторфенил-6-фтор-7-хлор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты (получается путем гидролиза сложного эфира) с 1-метилпиперазином в присутствии растворителя при $100^\circ C$ в течение 20 ч.

Цель изобретения - получение новых промежуточных продуктов для получения производных пиперазинил-3-хинолинкарбоновой кислоты, позволяющих получить их более простым путем.

Соединение общей формулы I, в которой R^1 , R_1 , R_2 , R_3 и R_4 являются такими, как установлено выше, могут быть получены путем взаимодействия соединения общей формулы



в которой R_1 , R_3 и R_4 являются такими, как установлено выше, а R_8 – водород или C_1 - C_4 -алкил, и тетрафторборной кислоты формулы BF_4 или тригалоидного бора общей формулы BX_3 в которой X – фтор, хлор или бром, или его эфирного комплекса или триацетоксиборатного производного общей формулы $B(OCOR_9)_3$ в которой R_9 – C_1 - C_5 и необязательно замещенный галогеном, или арил, содержащий 6-10 атомов углерода.

Пример 1. К смеси 0,93 г борной кислоты и 1,5 мг хлористого цинка добавляют 4,6 г уксусной кислоты, после чего суспензия нагревается медленно при перемешивании. Прозрачный раствор получается при $80^\circ C$. К прозрачному раствору добавля5 ют при $100^\circ C$ по каплям раствор 3,1 г этилового эфира 1-циклопропил-6-фтор-7-хлор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты в 5 мл горячей 96 вес/об.%-ной уксусной кислоты. Реакционная смесь перемешивается при $110^\circ C$ в течение 2 ч, затем охлаждается до $10^\circ C$ и разбавляется 10 мл воды. Полученная таким образом суспензия перемешивается при $10^\circ C$ 2 ч. Выпавшие в осадок кристаллы кремового цвета фильтруются, промываются водой и этанолом и высушиваются. Таким образом получают 4,02 г смешанного ангидрида борной кислоты - (1-циклопропил-6-фтор-7-хлор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксилат- $0^3,0^4$)-дис(ацетато-0)-бора. Продукт реакции разлагается при 254 - $256^\circ C$.

Вычислено, %: C 49,86; H 3,45; N 3,42.

$C_{17}H_{14}O_7NBClF$:

Найдено, %: C 50,03; H 3,41; N 3,50.

Пример 2. В 15 мл 50 вес/об.%-ном водном растворе тетрафторборной кислоты перемешиваются 3,0 г этилового эфира 1-этил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновой кислотой при 80 - $90^\circ C$ в течение 2,5 ч. Выпадение в осадок кристаллов из прозрачного раствора начинает происходить после 30 мин, после чего получается густая суспензия. Реакционная смесь охлаждается до комнатной температуры и кристаллизуется в течение ночи путем охлаждения льдом. Выпадающие в осадок кристаллы фильтруются и промываются водой и метанолом. После высушивания получают 3,1 г (1-этил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксила- $0^3,0^4$)-дифторбора. Продукт реакции разлагается при $289^\circ C$.

Вычислено, %: C 45,18; H 2,21; N 4,40.

$C_{12}H_7BF_5NO_3$:

Найдено, %: C 45,26; H 2,18; N 4,32.

Пример 3. Смесь 0,93 г борной кислоты и 6,9 г ангидрида пропионовой кислоты перемешивается при 95 - $100^\circ C$ в течение 30 мин, к реакционной смеси при стабилизированном нагревании добавляется раствор 3,0 г этилового эфира 1-этил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты в 12 мл теплой пропионовой кислоты. Полученный таким образом красный раствор перемешивается при $110^\circ C$ в течение 5 ч, а затем охлаждается до комнатной температуры и разбавляется 150 мл воды. Выпадающие в осадок кристаллы фильтруются, промываются водой и метанолом и высушиваются. Таким образом получают 4,1 г смешанного ангидрида борной кислоты –(1-этил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксилат- $0^3,0^4$)-бис(пропионато-0)-бора. Продукт реакции разлагается при 195 - $196^\circ C$.

Вычислено, %: C 50,61; H 4,01; N 3,29.

$C_{18}H_{17}BF_3NO_7$:

Найдено, %: С 50,72; Н 4,11; N 3,31.

Пример 4. К смеси 1.85 г борной кислоты и 20 мг хлористого цинка добавляется 10 мл ангидрида уксусной кислоты. Суспензия перемешивается, в то время как температура смеси поднимается до 80°C. а затем понижается. Перемешивание продолжается в течение дополнительного часа при 110°C, после чего по каплям добавляется раствор 6,0 г этилового эфира 1-этил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоновой кислоты в 20 мл теплой 96 вес/об.%-ной уксусной кислоты. Реакционная смесь перемешивается при 110°C в течение 2 ч и охлаждается до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляется 150 мл воды и полученная таким образом суспензия перемешивается при охлаждении в течение 3 ч. выпадающие в осадок кристаллы фильтруются, промываются водой и метанолом и высушиваются. Таким образом получают 7,7 г (1-этил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксилат-0³,0⁴)-бис(ацетато-0)-бора. Продукт реакции разлагается при 211°C.

Вычислено, %: С 48,15; Н 3,28; N 3,52.

$C_{16}H_{13}BF_3NO_7$:

Найдено, %: С 48,12; Н 3,28; N 3,54.

Пример 5. К 30 мл 50 вес/об.%-ному водному раствору тетрафторборной кислоты при перемешивании добавляются 3,64 г (0,01 моль) этилового эфира 1-(4-фторфенил)-6-фтор-7-хлор-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоновой кислоты, после чего реакционная смесь нагревается до 110°C. Полученный таким образом раствор перемешивается при 110°C в течение 2 ч, за это время начинается выпадение осадка. Реакционная смесь охлаждается и кристаллизуется в течение ночи путем охлаждения со льдом. выпадающие в осадок кристаллы фильтруются, промываются 5 мл воды и 5 мл метанола. Таким образом получают 3,66 г [1-(4'-фторфенил)-6-фтор-7-хлор-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксилат-0³, 0⁴]-дифторбора в виде белых кристаллов. т.пл. 324-326°C.

Вычислено, %: С 50,11; Н 1,84; N 3,65.

$C_{16}H_7NO_3BF_4Cl$:

Найдено, %: С 50,12; Н 1,92; N 3,68.

Пример 6. К смеси 0.93 г борной кислоты и 1.5 мг хлористого цинка добавляются 4,59 г уксусной кислоты, после чего суспензия нагревается медленно при перемешивании. Прозрачный раствор получается при 80°C. Раствор 3.64 г (0,01 моль) этилового эфира 1-(4'-фторфенил)-6-фтор-7-хлор-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоновой кислоты в 20 мл горячей 96 вес/об.%-ной уксусной кислоты добавляется по каплям к прозрачному раствору при 100°C. Реакционная смесь перемешивается при 110°C в течение 3 ч, охлаждается и разбавляется 10 мл воды. Смесь кристаллизуется в течение ночи путем охлаждения льдом. выпадающие в осадок белые кристаллы фильтруются, промываются 5 мл воды и 5 мл этанола. Таким образом получают 4.54 г кристаллического [1-(4'-фторфенил)-6-фтор-7-хлор-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксилат-0³,0⁴]-бис(ацетато-0)-бора. Продукт реакции разлагается при 248-250°C.

Вычислено, %: С 51,82; Н 2,83; N 3,02.

$C_{20}H_{13}NO_7BF_2Cl$:

Найдено, %: С 52,01; Н 2,92; N 3,07.

Пример 7. К смеси 0.93 г борной кислоты и 1.5 мг хлористого цинка добавляют 5,3 г 97 вес/об.%-ного ангидрида пропионовой кислоты, после чего суспензия нагревается медленно при перемешивании. Прозрачный раствор получается при 90°C. К раствору добавляются 3,64 г (0,01 моль) этилового эфира 1-(4'-фторфенил)-6-фтор-7-хлор-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоновой кислоты и реакционная смесь перемешивается при 110°C в течение получаса, затем охлаждается и разбавляется 6 мл воды. Смесь кристаллизуется в течение ночи путем охлаждения льдом. выпадающие в оса-

док кристаллы фильтруются и промываются 5 мл воды и 5 мл этанола. Таким образом получают 4,72 г кристаллического [1-(4'-фторфенил)-6-фтор-7-хлор-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксилат-0³, 0⁴]-дифторбора. Продукт реакции разлагается при 278-280°C.

Вычислено, %: C 53,75; H 3,49; N 2,85.

C₂₂H₁₇NO₇BF₂Cl:

Найдено, %: C 53,71; H 3,39; N 2,79.

Пример 8. 1.06 г (1-этил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксилат-0³, 0⁴)-бис(пропионато-0)-борона подвергали взаимодействию с 0,75 г 1-метилпиперазина. В результате получали 0,79 г 1-этил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-метилпиперазино)-хиолин-3-карбоновой кислоты. т.пл. 239-240°C.

Рассчитано, %: C 58,10; H 5,45; N 11,91.

C₁₇H₁₉F₂N₃O₃:

Найдено, %: C 57,95; H 5,37; N 11,90.

Пример 9. 0,46 г 1-{4'-фторфенил)-6-фтор-7-хлор-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксилат-0³, 0⁴}-бис(ацетат-0)-борона подвергали взаимодействию с 0,6 г N-метилпиперазина в 5 мл диметилсульфоксида при 110°C в течение 1 ч. После этого к реакционной смеси добавляли 10 мл 5%-ного (мас.%) водного раствора гидрокарбоната натрия и кипятили ее в течение 2 ч с обратным холодильником, после чего с помощью 96%-ной (мас. %) уксусной кислоты, устанавливали ее pH равным 7. Реакционную смесь затем охлаждали, выпадающие кристаллы отфильтровывали и промывали холодной водой. В результате получали 3,54 г 1-(4'-фторфенил)-6-фтор-7-(N-метилпиперазинил)-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоновой кислоты, т.пл. 282-284°C. Полученную карбоновую кислоту растворяли при нагревании в разбавленном растворе соляной кислоты, раствор упаривали в вакууме, получая в результате хлористоводородную соль 1-(4-фторфенил)-6-фтор-7-(N-метилпиперазинил)-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоновой кислоты. Полученный продукт разлагался при температуре выше 270°C.

Рассчитано, %: C 63,15; H 4,79; N 10,52.

C₂₁H₁₉F₂N₃O₃:

Найдено, %: C 63,27; H 4,89; N 10,35.

Пример 10. 4,1 г (1-циклопропил-6-фтор-7-хлор-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксила-0³, 0⁴)-бис(ацето-0)-борона и 2,8 г ангидрида пиперазина нагревали при перемешивании в 16 мл диметилсульфоксида до 110°C. К красно-коричневому раствору добавляли 40 мл 3%-ного (мас.%) водного раствора гидроксида натрия и кипятили реакционную смесь с обратным холодильником в течение 1 ч. Горячий бледно-желтый раствор фильтровали и устанавливали его pH равным 7 путем добавления 1.8 мл 96%-ной уксусной кислоты. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, выпадающие кристаллы отфильтровывали, промывали водой и метанолом и высушивали. Сырой продукт подвергали очистке путем кипячения в 10 мл воды. В результате получали 2,99 г 1-циклопропил-6-фтор-7-(1-пиперазинил)-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоновой кислоты. Полученный продукт разлагался при 255°C.

Рассчитано, %: C 62,61; H 5,48; N 12,68.

C₁₇H₁₈N₃O₃:

Найдено, %: C 61,58; H 5,50; N 12,61.

Пример 11. 1.99 г (1-этил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксохиолин-3-карбоксилат-0³, 0⁴)-бис(диацетато-0)-борона подвергали взаимодействию с 1,29 г пиперазина в 8 мл диметилсульфоксида при 110°C в течение 2 ч. После этого к реакционной смеси добавляли 20 мл 3%-ного (мас.%) водного раствора гидроксида натрия, кипятили ее в течение 1 ч с обратным холодильником и устанавливали pH равным 7, добавляли к ней 96%-ную (мас.%) уксусную кислоту. После охлаждения и разбавле-

ния 10 мл воды выпадающие кристаллы отфильтровывали и высушивали. В результате получали 1,59 г бледно-коричневого желтого цвета 1-этил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-пиперазинохинолин-3-карбоновой кислоты, т.пл. 234°C.

Рассчитано, %: С 56,90; Н 5,07; N 12,45.

$C_{16}H_{17}F_2N_3O_3$:

Найдено, %: С 57,03; Н 5,11; N 12,51.

Пример 12. 1,06 г (1-этил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксилат-0³, 0⁴)-бис(пропионато-0)-борона подвергали взаимодействию с 0,64 г пиперазина в 4 мл диметилсульфоксида. После этого добавляли 6,3 мл 6%-ного (мас.%) водного раствора гидроксида натрия и кипятили реакционную смесь в течение 1 ч с обратными холодильником. После фильтрации pH раствора устанавливали равным 7 с помощью 96%-ной (мас.%) уксусной кислоты, добавляли 10 мл воды и охлаждали смесь в течение ночи. Выпадающие кристаллы отфильтровывали, промывали водой и высушивали. В результате получали 0,74 г 1-этил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-пиперазинохинолин-3-карбоновой кислоты, т.пл. 232 -236°C.

Рассчитано, %: С 56,90; Н 5,07; N 12,45.

$C_{16}H_{17}F_2N_3O_3$:

Найдено, %: С 56,85; Н 5,00; N 12,39.

Пример 13. 1,99 г (1-этил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксилат-0³, 0⁴)-бис(ацетато-0)-борона подвергали взаимодействию с 1,5 г 1-метилпиперазина. В результате получали 1,5 г 1-этил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-метилпиперазино)-хинолин-3-карбоновой кислоты, т.пл.238-240°C.

Рассчитано, %: С 58,10; Н 5,45; N 11,91.

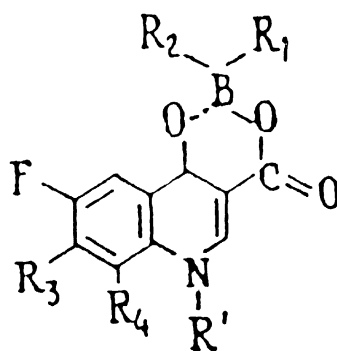
$C_{17}H_{19}F_2N_3O_3$:

Найдено, %: С 58,19; Н 5,53; N 11,87.

Пример 14. 4,1 г (1-циклопропил-6-фтор-7-хлор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксилат-0³, 0⁴)-бис(ацетато-0)-борона и 3,7 этилпиперазина нагревали в 16 мл диметилсульфоксида при перемешивании до 90°C: Через 10 мин добавляли 40 мл 3%-ного (мас.%) водного раствора гидроксида натрия и реакционную смесь кипятили в течение 1 с с обратным холодильником. Горячий раствор фильтровали и устанавливали его pH с помощью 96%-ной уксусной кислоты равным 7. Реакционную смесь охлаждали, выпадающие кристаллы отфильтровывали и промывали водой. В результате получали 3,3 г 1-циклопропил-7-(4-этилпиперазинил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты, т.пл. 183-185°C.

ФОРМУЛ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Смешанные ангидриды хинолинкарбоновой кислоты и борной кислоты общей формулы I



где R¹ – циклопропил, группа общей формулы



где R₅, R₆ и R₇ - водород, галоген, фенил, 4-галогенфенил, 2,4-дигалогенфенил или 3,4-дигалогенфенил

R₁ и R₂ – галоген или алифатическая ацилоксигруппа, содержащая 2-6 атомов углерода:

R₃ – хлор или фтор;

R₄ - водород или фтор как промежуточные продукты для получения производных пиперазинил-3-хинолин-карбоновой кислоты, обладающих антибактериальной активностью.

Приоритет по признакам:

08.04.1987 при R¹ - циклопропил или R₁ и R₂ - галоген или алифатическая ацилоксигруппа, содержащая 2-6 атомов углерода, R₃ – хлор, R₄ - фтор:

10.07.1987 при R¹ - группа формулы CH₂CR₅R₆R₇, где R₅, R₆, R₇ - галоген, фенил, 4-галогенфенил, 2,4-дигалогенфенил или 3,4-дигалогенфенил, R₃ - фтор: R₄ - водород.