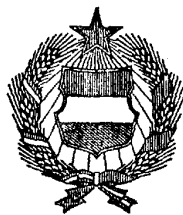


(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(21) (1458/87)

(22) A bejelentés napja: 87. 04. 06.

(41) (42) Közzététel napja: 88. 10. 28.

(45) A leírás megjelent: 90. 01. 24.

(11)

(13)

196 965 B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) Int. Cl.₄:
C 07 D 215/56

Feltaláló(k): (72)

Dr. Hermez István, 20%, Garamszegi Ferenc, 13%, Lehoczky Gábor, 12%,
dr. Horváth Ágnes, 10%, Kereszturi Géza, 10%, Vasváriné dr. Debreczy Lelle,
10%, Rittli Péter, 7,5%, Pajor Anikó, 5%, Sipos Judit, 5%, Budapest, dr. Balogh
Mária, 7,5%, Dunakeszi, HU

Szabadalmaz: (73)

CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti
Termékek Gyára Rt., Budapest, HU

(54)

ÚJ ELJÁRÁS 1-ALKIL-4-OXO-1,4-DIHDRO-KINOLIN-KARBONSAVÉSZTEREK
ELŐÁLLÍTÁSÁRA

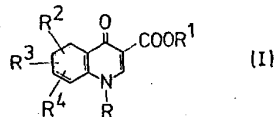
(57) KIVONAT

Találmányunk tárgya eljárás (I) általános képletű
1-alkil-4-oxo-1,4-dihidro-kinolin-3-karbon-
savészter — mely képletben

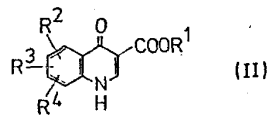
R jelentése 1—4 szénatomszámú alkilcsoport,

R¹ jelentése 1—4 szénatomszámú alkilcsoport,R², R³ és R⁴ jelentése azonos vagy különböző, ezen
belül hidrogénatom vagy halogénatom, azzal a
megkötéssel, hogy legalább az egyik szubsztitu-
ens jelentése hidrogénatomtól eltérő —

előállítására (II) általános képletű kinolin-3-karbon-
savészter N-alkilezésével, oly módon, hogy a (II) ál-
talános képletű kinolin-3-karbonsavésztert — mely
képletben R¹, R², R³ és R⁴ jelentése a tárgyi körben
megadott — savmegkötő jelenlétében, 10—280 °C
közötti hőmérsékleten (III) általános képletű trialkil-
foszfáttal — mely képletben R jelentése 1—4 szén-
atomszámú alkilcsoport — reagáltatjuk.



(I)



(II)

(RO)₃ PO

(III)

A találmány tárgya új eljárás (I) általános képletű 1 - alkil - 1,4 - dihidro - 4 - oxo - kinolin - 3 - karbonsavészterek előállítására. E vegyületek köztitermek antibakteriális hatású vegyületek előállításában.

Ismert, hogy az (I) általános képletű 1 - alkil - 4 - oxo - 1,4 - dihidro - kinolin - 3 - karbonsavésztereket (mely képletben

R jelentése 1—4 szénatomszámú alkilcsoport, R¹ jelentése 1—4 szénatomszámú alkilcsoport, R², R³ és R⁴ jelentése azonos vagy különböző, ezen belül halogénatom vagy hidrogénatom, azzal a megkötéssel, hogy R², R³ és R⁴ jelentése közül legalább az egyik hidrogénatomtól eltérő)

a (II) általános képletű 1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsav-észterek (mely képletben

R¹, R², R³ és R⁴ jelentése a fentiekben megadott) alkil-halogeniddel [J. Med. Chem., 23, 1358; (1980)], 7914 978 és 80 033 453 számú japán szabadalmi leírások) dialkil-szulfáttal (79 112 877 számú japán szabadalmi leírás) vagy alkil-arilszulfonáttal (75 108 272 számú japán szabadalmi leírás) való alkilezésével állíthatók elő. A fenti eljárások közös jellemzője, hogy 6—24 órás reakcióidő mellett bonyolult feldolgozás után jutnak a kívánt (I) általános képletű kinolin-3-karbonsavészterekhez.

Nem várt módon azt találtuk, hogy az (I) általános képletű kinolin-3-karbonsavészterek kitűnő hozammal és nagy tisztasággal állíthatók elő rövid reakcióidő alkalmazása mellett, ha (II) általános képletű kinolin-3-karbonsavésztereket (III) általános képletű trialkil-foszfátokkal (mely képletben R jelentése 1—4 szénatomszámú alkilcsoport) oldószerben, savmegkötő jelenlétében 10—280 °C közötti hőmérsékleten kezeljük.

Az eljárás előnyös kivitelezésekor eljárhatunk oly módon, hogy oldószerként a (III) általános képletű trialkil-foszfát feleslegét alkalmazzuk. 1 mól (II) általános képletű vegyületre 0,5—10 mól trialkil-foszfátot, előnyösen 2,5—6 mól trialkil-foszfátot alkalmazhatunk.

A reakcióban savmegkötőként szervesen bázisokat, így alkálifém-hidroxidot (előnyösen nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot), alkáli-földfém-hidroxidot (előnyösen kalcium-hidroxidot, magnézium-hidroxidot), alkálifém-hidrogén-karbonátot (előnyösen nátrium-hidrogén-karbonátot, kálium-hidrogén-karbonátot) alkálifém-karbonátot (előnyösen nátrium-karbonátot, kálium-karbonátot) alkáli-földfém-karbonátot (kalcium-karbonátot) ammónium-karbonátot vagy szerves bázisokat, így alkáli-acetátot (előnyösen nátrium-acetátot, kálium-acetátot) trialkil-amint (előnyösen trietil-amint) alkalmazhatunk.

A reakció megvalósításánál kívánt esetben oldószerként például aromás szénhidrogént (előnyösen toluolt, xilolt) vagy halogénezett szénhidrogént (például tetraklór-metánt, kloroformot, klór-benzolt, 1,2-diklór-benzolt) alkalmazhatunk.

A reakciót adott esetben az oldószer forráspontjától, illetve az alkalmazott (III) általános képletű trialkil-foszfát forráspontjától is függő hőmérsékleten valósíthatjuk meg. Így a reakciót 10—280 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 140—240 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

Az eljárás előnyös kivitelezése esetén oldószerként

a (III) általános képletű trialkil-foszfát feleslegét alkalmazzuk és a reakció során képződő 50—100 °C közötti forráspontú folyadékkeletet folyamatosan kidesztilláljuk. A keletkezett (I) általános képletű kinolin-3-karbonsavészter (mely képletben R, R¹, R², R³, R⁴ jelentése fent megadott) a visszahűtött reakcióelegy 2—10-szeres térfogatának megfelelő mennyiségű vízbe történő adagolásával izolálhatjuk. A kristályosan kiváló (I) általános képletű kinolin-3-karbonsavészter a vizes szuszpenzióból például szűrővel nyerhetjük ki és szárítás után közvetlenül vagy kívánt esetben oldószerből történő átkristályosítás után kiindulási anyagként alkalmazhatjuk antibakteriális hatású anyagok előállításánál.

A kiindulási (II) általános képletű kinolin-3-karbonsavészterek irodalomból ismertek [J. Med. Chem. 23, 1358 (1980), 78 141 286 sz. japán és 4 146 719 sz. USA szabadalmi leírások vagy irodalomból ismert módszerekkel (Prog. Drug Res. 21, 9 (1977))] állíthatók elő kereskedelemben kapható halogénezett anilinekből.

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

1. példa

22,5 g etil - (6,7 - diklór - 4 - oxo - 1,4 - dihidro - kinolin - 3 - karboxilát) - ot 71,7 trietil-foszfáttal reagáltatunk 10,9 g vízmentes kálium-karbonát jelenlétében 180 °C-os hőmérsékleten másfél órán keresztül. Ezután a reakcióelegyet hagyjuk lehűlni, majd 300 ml jeges vízre öntjük. A kivált kristályokat kiszűrjük, vízzel alaposan kimossuk, majd 10 ml etanollal fedjük és szárítjuk, 24,7 g etil - (6,7 - diklór - 1 - etil - 4 - oxo - 1,4 - dihidro - kinolin - 3 - karboxilát) - ot kapunk. Etanolból átkristályosítva fehér kristályos anyagot kapunk, amely 174—176 °C-on olvad.

Analízis a C₁₄H₁₃Cl₂NO₃ képlet alapján:
számított: C 53,47%, H 4,14%, N 4,45%;
talált: C 53,21%, H 4,19%, N 4,51%.

2. példa

18,0 g etil - (6 - klór - 4 - oxo - 1,4 - dihidro - kinolin - 3 - karboxilát) - ot 69,3 g trietil-foszfáttal reagáltatunk 10,0 g vízmentes kálium-karbonát jelenlétében az 1. példában leírt módon, majd a reakcióelegyet az ott megadott módon feldolgozzuk. Szárítás után 20 g etil - (1 - etil - 6 - klór - 4 - oxo - 1,4 - dihidro - kinolin - 3 - karboxilát) - ot kapunk, amelyet etanolból átkristályosítva fehér kristályos anyagot kapunk. Op.: 160—162 °C.

Analízis a C₁₄H₁₄ClNO₃ képlet alapján:
számított: C 60,06%, H 5,00%, N 5,00%;
talált: C 60,17%, H 5,18%, N 4,95%.

3. példa

16,5 g etil - (7 - klór - 4 - oxo - 1,4 - dihidro - kinolin - 3 - karboxilát) - ot 64,0 g trietil-foszfáttal reagáltatunk 9,0 g kálium-karbonát jelenlétében az 1. példá-

ban leírt módon, majd a reakcióelegyet az ott megadott módon dolgozzuk fel. 18,0 g etil - (1 - etil - 7 - klór - 4 - oxo - 1,4 - dihidro - kinolin - 3 - karboxilát) - ot kapunk. Olvadáspontja 155—157 °C. Átkristályosítva hófehér kristályos anyagot kapunk, amely 156—157 °C-on olvad.

Elemanalízis a $C_{14}H_{14}ClNO_3$ képlet alapján:
számított: C 60,06%, H 5,00%, N 5,00%;
talált: C 60,15%, H 5,13%, N 4,97%.

4. példa

269 g etil - (6 - fluor - 7 - klór - 4 - oxo - 1,4 - dihidro - kinolin - 3 - karboxilát) - ot 486 g trietil - foszfáttal reagáltatunk 83 g vízmentes kálium - karbonát jelenlétében 200 °C-on 3 órán keresztül. Ezután a visszahűtött reakcióelegyhez 8,2 l vizet öntünk, egy éjszaka át hűtőszekrényben hűtjük, a kivált kristályokat szűrjük és 50% - os etanollal mossuk. Szárítás után 288,7 g etil - (1 - etil - 6 - fluor - 7 - klór - 4 - oxo - 1,4 - dihidro - kinolin - 3 - karboxilát) - ot kapunk.

A fenti terméket alkoholból átkristályosítva fehér anyagot kapunk, amelynek olvadáspontja 167—168 °C.

Analízis a $C_{14}H_{13}ClFNO_3$ képlet alapján:
számított: C 56,43%, H 4,36%, N 4,70%;
talált: C 56,51%, H 4,42%, N 4,80%.

5. példa

269 g etil - (6 - fluor - 7 - klór - 4 - oxo - 1,4 - dihidro - kinolin - 3 - karboxilát) - ot 728 g trietil - foszfáttal reagáltatunk 110 g vízmentes kálium - karbonát jelenlétében a 4. példában megadott módon azzal a különbséggel, hogy a készüléket leszálló hűtővel látjuk el és 100 °C fejhőmérsékletig a képződő desztillátumot kidesztilláljuk a reakcióelegyből. 290 g etil - (1 - etil - 6 - fluor - 7 - klór - 4 - oxo - 1,4 - dihidro - kinolin - 3 - karboxilát) - ot kapunk, amelyet etanolból átkristályosítva fehér kristályt kapunk. Az így előállított termék a 4. példában szereplő termékkel bármilyen arányban elkeverve olvadáspont - csökkenést nem mutat.

6. példa

53,9 g etil - (6 - fluor - 7 - klór - 4 - oxo - 1,4 - dihidro - kinolin - 3 - karboxilát) - ot 182 g trietil - foszfáttal reagáltatunk 27,6 g vízmentes kálium - karbonát jelenlétében a 4. példában megadott módon, majd a visszahűtött reakcióelegyet az ott megadott módon dolgozzuk fel. 57,3 g etil - (1 - etil - 6 - fluor - 7 - klór - 4 - oxo - 1,4 - dihidro - kinolin - 3 - karboxilát) - ot kapunk, amelynek olvadáspontja etanolból átkristályosítva 167—168 °C. Az így előállított termék a 4. példában szereplő termékkel bármilyen arányban elkeverve olvadáspont - csökkenést nem mutat.

7. példa

13,5 g etil - (6,7,8 - trifluor - 1,4 - dihidro - 4 - oxo - kinolin - 3 - karboxilát) - ot 36,4 g trietil - foszfáttal reagáltatunk 5,5 g vízmentes kálium - karbonát jelenlété-

ben 200 °C-on a 4. példában megadott módon. A keletkezett terméket kiszűrjük, szárítás után 14,8 g etil - (1 - etil - 6,7,8 - trifluor - 1,4 - dihidro - 4 - oxo - kinolin - 3 - karboxilát) - ot kapunk, amelynek olvadáspontja alkohollal való átkristályosítás után 203—205 °C.

Analízis a $C_{14}H_{12}F_3NO_3$ képlet alapján:
számított: C 56,19%, H 4,00%, N 4,67%;
talált: C 56,21%, H 4,09%, N 4,61%.

8. példa

12,6 g etil - (6,7 - difluor - 1,4 - dihidro - 4 - oxo - kinolin - 3 - karboxilát) - ot 36,4 g trietil - foszfáttal reagáltatunk 5,5 g vízmentes kálium - karbonát jelenlétében. A reakcióelegyet 350 ml hideg vízre öntjük. Egy éjszaka át hűtőszekrényben hűtjük, majd a kivált kristályokat kiszűrjük, vízzel, etanollal mossuk, szárítjuk. Így 13,5 g etil - (1 - etil - 6,7 - difluor - 1,4 - dihidro - 4 - oxo - kinolin - 3 - karboxilát) - ot kapunk. Alkoholból átkristályosítva a termék olvadáspontja 156—157 °C.

Analízis a $C_{14}H_{13}F_2NO_3$ képlet alapján:
számított: C 66,41%, H 5,17%, N 5,53%;
talált: C 66,23%, H 5,25%, N 5,49%.

9. példa

5,9 g etil - (8 - fluor - 4 - oxo - 1,4 - dihidro - kinolin - 3 - karboxilát) - ot 18,2 g trietil - foszfáttal reagáltatunk 2,75 g vízmentes kálium - karbonát jelenlétében 180—190 °C között 30 percig. A meleg reakcióelegyet 200 ml vízre öntjük, a termék kapargatásra kristályosan kiválik. Hűtés után a kivált kristályokat kiszűrjük, vízzel mossuk, kevés etanollal fedjük. Szárítás után etil - (1 - etil - 8 - fluor - 1,4 - dihidro - 4 - oxo - kinolin - 3 - karboxilát) - ot kapunk. Etanolból átkristályosítva olvadáspontja 120—122 °C.

Analízis a $C_{14}H_{14}FNO_3$ képlet alapján:
számított: C 63,87%, H 5,35%, N 5,32%;
talált: C 63,97%, H 5,49%, N 5,39%.

10. példa

6,8 g etil - (6,7,8 - trifluor - 4 - oxo - 1,4 - dihidro - kinolin - 3 - karboxilát) - ot 17,7 g trimetil - foszfáttal reagáltatunk 2,75 g vízmentes kálium - karbonát jelenlétében 190—195 °C-on 45 percig. A reakcióelegyet melegen 250 ml hideg vízre öntjük, hűtjük, majd a kivált kristályokat kiszűrjük, vízzel mossuk, metanollal fedjük. Szárítás után 6,9 g etil - (1 - metil - 6,7,8 - trifluor - 4 - oxo - 1,4 - dihidro - kinolin - 3 - karboxilát) - ot kapunk.

Metanolból átkristályosítva fehér kristályt kapunk, melynek olvadáspontja 197—198 °C.

Analízis a $C_{13}H_{10}F_3NO_3$ képlet alapján:
számított: C 54,74%, H 3,53%, N 4,91%;
talált: C 54,68%, H 3,58%, N 4,90%.

11. példa

13,5 g etil - (6 - fluor - 7 - klór - 4 - oxo - 1,4 - dihidro - kinolin - 3 - karboxilát) - ot 35 g trimetil - foszfáttal

reagáltatunk 5,5 g vízmentes kálium-karbonát jelenlétében 190–195 °C-on 45 percen keresztül. A gázfejlődés megszűnte után a meleg oldatot 400 ml hideg vízre öntjük, a kivált kristályokat kiszűrjük, vízzel mossuk, metanollal fedjük. Szárfítás után 13,5 g etil-(6-fluor-7-klór-1-metil-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karboxilát)-ot kapunk. A fenti terméket 80%-os vizes metanolból átkristályosítva 226–227 °C-on olvadó fehér kristályos anyagot kapunk.

Analízis a $C_{13}H_{11}ClFNO_3$ képlet alapján:
számított: C 55,04%, H 3,90%, N 4,93%;
talált: C 55,12%, H 3,93%, N 4,91%.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű 1-alkil-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsavészter — mely képletben

R jelentése 1–4 szénatomszámú alkilcsoport,
R¹ jelentése 1–4 szénatomszámú alkilcsoport,
R¹, R³ és R⁴ jelentése azonos vagy különböző, ezen belül hidrogénatom vagy halogénatom, azzal a megkötéssel, hogy legalább az egyik szubsztituens jelentése hidrogénatomtól eltérő —

előállítására (II) általános képletű kinolin-2-karbonsavészter N-alkilezésével, *azzal jellemezve*, hogy a (II) általános képletű kinolin-3-karbonsavésztert — mely képletben R¹, R², R³ és R⁴ jelentése a tárgyi körben megadott — savmegkötő jelenlétében, 10–280 °C közötti hőmérsékleten (III) általános képletű

trialkil-foszfáttal — mely képletben R jelentése 1–4 szénatomszámú alkilcsoport — reagáltatjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (III) általános képletű trialkilfoszfátot — mely képletben R jelentése az 1. igénypontban megadott — feleslegben alkalmazzuk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót 140 °C és 240 °C között végezzük.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (III) általános képletű vegyületként trietil-foszfátot alkalmazunk.

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy savmegkötőként valamely szerves bázist vagy sóját, előnyösen kálium-karbonátot vagy szerves bázisokat alkalmazunk.

6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (II) általános képletű kiindulási vegyületként 6-fluor-7-klór-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-etilésztert alkalmazunk.

7. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (II) általános képletű kiindulási vegyületként 6,7-difluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-etilésztert alkalmazunk.

8. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (II) általános képletű kiindulási vegyületként 6,7,8-trifluor-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-3-karbonsav-etilésztert alkalmazunk.

1 db rajz

