

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET  
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 154763 B

(21) Patentansøgning nr.: 3806/81

(51) Int.Cl.<sup>4</sup> C 07 D 215/56

(22) Indleveringsdag: 27 aug 1981

(41) Alm. tilgængelig: 06 mar 1982

(44) Fremlagt: 19 dec 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 05 sep 1980 JP 55/123024

(71) Ansøger: \*KYORIN SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA; 2-5 Kanda Surugadai; Chiyoda-ku; Tokyo, JP

(72) Opfinder: Tsutomu \*Irikura; JP, Toshie \*Shiba; JP, Hiroshi \*Matsukubo; JP

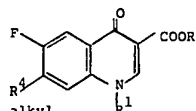
(74) Fuldmægtig: Kontor for Industriel Eneret

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af norfloxacin

(56) Fremdragne publikationer

GB off. g. skrift nr. 2034698

(57) Sammendrag:



III

hvor R<sup>2</sup> er alkyl.

Fremgangsmåden kan gennemføres industrielt med stort udbytte og høj renhedsgrad.

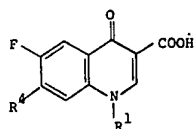
Forbindelsen III kan fås ud fra den tilsvarende 7-chlorforbindelse ved omsætning med R<sup>3</sup>-piperazin.

De tidligere beskrevne forbindelser IV har vist sig at have virkning mod gram-positive og gram-negative forbindelser.

3806-81

Fremgangsmåde til fremstilling af kinolinkarboxylsyrederivater

6-Fluor-4-oxo-1,4-dihydrokinolin-3-karboxylsyrederivater med formlen



IV

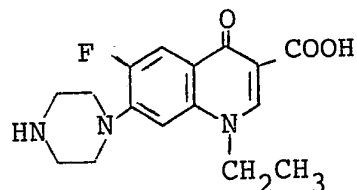
hvor R<sup>1</sup> er ætyl eller vinyl og R<sup>4</sup> er R<sup>3</sup>-N-piperazin, hvor

R<sup>3</sup> er hydrogen eller alkyl, fremstilles ved hydrolyse af en forbindelse med formlen

DK 154763 B

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af den kendte antimikrobielle forbindelse norfloxacin, der er 1-etyl-6-fluor-7-(1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydrokinolin-3-karboxylsyre med formelen

5

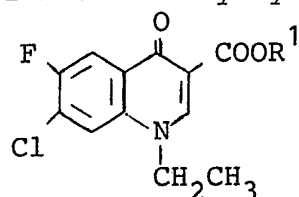


IV

10 i industriel målestok i høj renhed.

Fremgangsmåde ifølge opfindelsen er ejendommelig ved at man omsætter en 1-etyl-6-fluor-7-klor-4-oxo-1,4-dihydrokinolin-3-karboxylsyre med den almene formel I

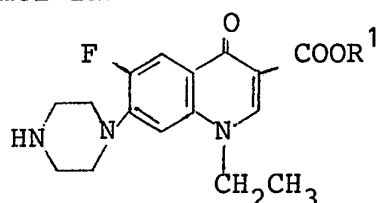
15



I

20 hvor R<sup>1</sup> er en lavere alkylgruppe, med piperazin, hvorpå man hydrolyserer den derved vundne forbindelse med den almene formel III

25

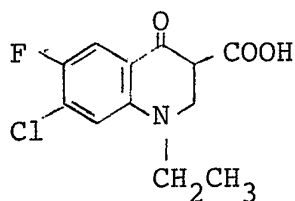


III

30 hvor R<sup>1</sup> har den ovenfor angivne betydning.

Fra GB patentskrift nr. 2.034.698 er det kendt at fremstille norfloxacin med formel IV ved omsætning af en tilsvarende karboxylsyre med formelen

30

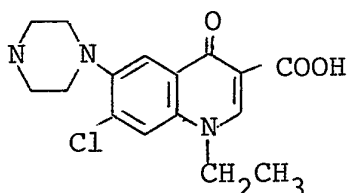


V

35 hvor R<sup>1</sup> har den ovenfor angivne betydning, med piperazin. Ved denne betinger dels renheden af udgangsforbindelsen med formel V og dels reaktionsbetingelserne en u-

behagelig indflydelse på udbyttet af rent norfloxacin. Rensning af forbindelsen med formel V er nemlig vanskelig på grund af dens ringe opløselighed i forskellige typer opløsningsmidler, således at det er vanskeligt at  
5 opnå den rene forbindelse med formel V i industriel målestok.

Selv hvis der anvendes rensed forbindelse med formel V til fremstilling af norfloxacin, fremkommer der et biprodukt uden nogen antibakteriel virkning, som  
10 er vanskelig at fraskille. Det er 1-ætyl-6-(1-piperazinyl)-7-klor-4-oxo-1,4-dihydrokinolin-3-karboxylsyre og har formlen



VI

15

og indebærer i industriel praksis at udbyttet af norfloxacin kun bliver 50-60%.

20 Det har nu overraskende vist sig, at man ved industriel fremstilling af norfloxacin i stedet for syren med formel V som udgangsmateriale bruger en 6-fluor-7-klor-4-oxo-1,4-dihydrokinolin-3-karboxylsyreester med formel I, undgår dannelse af biproduktet med formel VI  
25 og i det hele opnår den ønskede forbindelse i højt udbytte og i høj renhed, som det er fastslået ved højhastighedsvæskekromatografi (HPLC). Derfor vindes norfloxacin i højt udbytte og kan let renses. Mellemproduktet med formel III er opløseligt i mange opløsningsmidler og  
30 kan let renses. Fordelen ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremgår tydeligt af omstående sammenlignings-eksempel.

Ved anvendelse af den foreliggende fremgangsmåde opvarmer man i praksis en blanding af udgangsmaterialet  
35 med formel I (1 mol), en organisk base og 2-4 mol piperazin til en temperatur i området 90-150°C, fortrinsvis 110-120°C i nærværelse eller uden nærværelse af et ikke-

polært opløsningsmiddel. Opvarmningstiden varieres i afhængighed af reaktionstemperaturen; fx kan reaktionen gennemføres på 5 timer ved 110°C. Organiske baser som fx pyridin, pikolin eller triætylamin kan anvendes i reaktionen. Disse organiske baser kan tjene som reaktionsopløsningsmiddel, og mængden af basen kan sænkes når der anvendes et ikke-polært opløsningsmiddel som fx benzen eller toluen.

Under hydrolysereaktionen kan man anvende en syre, og så er det hensigtsmæssigt at koge mellemproduktet med formel III under tilbagesvaling i en blanding af en mineralsyre såsom saltsyre og en organisk syre såsom eddikesyre. Hvis man i hydrolysereaktionen anvender et alkalium, opvarmes mellemproduktet med formel III i en tynd natriumhydroxydopløsning til en temperatur på mellem 50 og 100°C, fortrinsvis til 90-95°C. Hydrolysereaktionen med syre kræver flere timer, men reaktionen under anvendelse af alkali gennemføres på få minutter.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses først ved nedennævnte sammenligningseksempel og derpå ved nogle udførelseseksempler.

#### Sammenligningseksempel

1-Ætyl-6-fluor-7-(1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxokinolin-3-karboxylsyre (Norfloxacin; NFLX; r-INN) blev fremstillet dels ved den kendte teknik ud fra syren med formel V og dels ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen ud fra en karboxylsyreester med formel I; fremstillingen skete i begge tilfælde i teknisk målestok.

#### A) Fremstilling på kendt måde

a) 1-Ætyl-6-fluor-7-klor-1,4-dihydro-4-oxokinolin-3-karboxylsyre

160,4 kg natriumhydroxyd opløstes i 2600 l vand og opløsningen opvarmedes til 90°C. Der sættes 330 kg

ætyl-1-ætyl-6-fluor-7-klor-1,4-dihydro-4-oxokinolin-3-karboxylsyre til denne opløsning og der omrørtes i 10 minutter ved 90°C. Efter afkøling neutraliseredes reaktionsblandingen med koncentreret saltsyre. De resulterende krystaller opsamledes ved filtrering ved hjælp af en centrifuge. Denne filtrering tog 12 timer. Krystallerne dehydratiseredes azeotropt med 200 l toluen og krystallerne tørredes ved hjælp af en vifte i 8 timer ved 80°C til frembringelse af 267,5 kg (89,5%) 1-ætyl-6-fluor-7-klor-1,4-dihydro-4-oxokinolin-3-karboxylsyre.

#### b) Norfloxacin

En blanding af 260,4 kg 1-ætyl-6-fluor-7-klor-1,4-dihydro-4-oxokinolin-3-karboxylsyre og 420 kg piperazin i 587 l 3-metoxy-1-butanol opvarmedes under omrøring og ved hjælp af en elektrisk opvarmer i en time til 140°C. Efter afkøling opsamledes de dannede krystaller ved filtrering under anvendelse af en centrifuge. Denne centrifugale filtrering tog 5 timer. De rå krystaller opløstes i en blanding af 112 l iseddikesyre og 980 l vand, og efter behandling med 4 kg aktiveret kul filtreredes opløsningen ved hjælp af et "Spakler" filter af type UR-17-12 (fremstillet af Nippon Dyeing Machine Manufacturing Co., Ltd.; filterdimensioner 3 m<sup>2</sup>). Denne filtrering tog 11 timer.

Filtratet reguleredes til pH 7,5 med 10% vandig natriumhydroxydopløsning. De resulterende krystaller opsamledes ved filtrering ved hjælp af en centrifuge, vaskedes med vand og dehydratiseredes azeotropt med 1300 l toluen. Krystallerne tørredes ved hjælp af en vifte i 5 timer ved 80°C. Det tørrede krystrallinske produkt opløstes i 1200 l dimetylsulfoxid (DMSO) under opvarmning, og efter afkøling opsamledes de afsatte krystaller ved filtrering ved hjælp af en centrifuge. Krystallerne suspenderedes i 100 l metanol, omrørtes i 1 time og opsamledes ved filtrering ved hjælp af en centrifuge.

Krystallerne omkrystalliseredes fra en blanding af diklormetan/ætanol 5:3 og omkrystalliseredes på ny fra ovennævnte blanding og tørredes ved hjælp af en vifte i 8 timer ved 80°C; der vandtes 212,5 kg (67,9%) norfloxacin.

B) Fremgangsmåden ifølge opfindelsen

En blanding af 241,5 kg ætyl-1-ætyl-6-fluor-7-klor-1,4-dihydro-4-oxokinolin-3-karboxylsyre og 280,1 kg piperazin i 242 l 3-metoxy-1-butanol opvarmedes under omrøring i 5 timer ved 125°C (opvarmning med damp). Efter reaktionsblandingen var afkølet til ca. 100°C sættes der 531 l sættes der 20% vandig opløsning af natriumhydroxyd til blandingen, blandingen reguleredes til pH 7,5 med fortyndet eddikesyre og de fremkomne krystaller opsamledes ved hjælp af en centrifuge. Denne filtrering tog 1,5 time. De resulterende krystaller opløstes i en blanding af 1255 l vand og 100 l iseddikesyre, og efter behandling med 4 kg aktiveret kul filtreredes på et "Spakler" filter af type UR-17-12 (filterdimensioner er 3 m<sup>2</sup>). Denne filtrering tog 2,5 timer.

Filtratet reguleredes til pH 7,5 med 10% vandig opløsning af natriumhydroxyd. De fremkomne krystaller opsamledes ved filtrering ved hjælp af en centrifuge, vaskedes med vand og tørredes ved 80°C i 5 timer ved hjælp af en vifte. De tørrede krystaller omkrystalliseredes fra 2000 l blanding diklormetan/ætanol 5:3 og tørredes ved hjælp af en vifte i 8 timer ved 80°C; der vandtes 202,8 kg (78,3%) norfloxacin.

Det viste sig ved HPLC at norfloxacin fremstillet på den kendte måde (foranstående afsnit A) indeholdt spor af biproduktet med formel VI trods flere ganges rensning; indholdet af dette biprodukt var ifølge HPLC-undersøgelserne fra 0,6% til 0,9% ved forskellige produktioner som beskrevet foran.

I modsætning hertil indeholdt norfloxacin fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen intet sådant biprodukt, idet det ikke frembringes ved den foreliggende fremgangsmåde.

5

Ved forskellige fremstillinger af norfloxacin på den kendte måde som beskrevet i sammenligningseksemplet opnåedes udbytter i % som følger:

| 10 | Rå syre med formel V, regnet ud fra ætylesteren med formel I |      | Norfloxacin med formel IV              |              |  |
|----|--|------|--|--------------|--|
|    |  |      | Regnet ud fra den rå syre med formel V |              | Renset forbindelse ud fra ætylesteren med formel I |
|    |  |      | Rå forb.                               | Renset forb. |  |
| 15 | 1  | 89,5 | 87,5                                   | 67,9         | 60,8   |
|    | 2  | 88,7 | 85,2                                   | 64,0         | 56,8   |
|    | 3  | 90,2 | 84,7                                   | 62,2         | 56,1   |
|    | 4  | 89,1 | 86,0                                   | 64,3         | 57,3   |
|    | 5  | 88,9 | 85,5                                   | 61,2         | 54,4   |
| 20 | gns.   | 89,3 | 85,8                                   | 63,9         | 57,1   |

Ved forskellige fremstillinger af norfloxacin ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen som beskrevet i sammenligningseksemplet opnåedes udbytter i % som følger:

25

| Udbytte af norfloxacin, regnet ud fra ætylesteren med formel I |          |              |      |
|--|----------|--------------|------|
|  | Rå forb. | Renset forb. |      |
| 30   | 1        | 87,2         | 78,3 |
|  | 2        | 88,0         | 78,1 |
|  | 3        | 86,6         | 76,4 |
|  | 4        | 89,0         | 77,9 |
|  | 5        | 87,5         | 78,1 |
| 35   | gns.     | 87,5         | 77,6 |

Det fremgår således at der både med hensyn til fravær af forureningen med formel VI og med hensyn til udbyttet af slutforbindelse opnås en væsentlig forbedring ved den industrielle fremstilling af norfloxacin.

5

Eksempel 1  
-----

19,5 g vandfri piperazin og 16,8 g 1-ætyl-6-fluor-7-klor-4-oxo-1,4-dihydrokinolin-3-karboxylsyreætylester sættes til 34 ml pyridin og blandingen kogtes under tilbagesvaling og omrøring i 5 timer. Reaktionsblandingen koncentreredes under nedsat tryk og reanensen opløstes i 100 ml kloroform. Kloroformlaget vaskedes med vand tre gange. Efter at kloroformlaget var tørret over vandfri magniumsulfat afdampedes kloroformen under nedsat tryk og reanensen opløstes under opvarmning i benzen. Efter filtrering afkøledes benzenlaget. De udfældede krystaller omkrystalliseredes fra en blanding af 50 ml metylenklorid og 100 ml benzen hvorved der vandtes 17,3 g (88% udbytte) 1-ætyl-6-fluor-7-(1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydroisokinolin-3-karboxylsyreætylester med smp. 178,5-180°C.

20

Beregnet for  $C_{18}H_{22}FN_3O$ : C 62,31 H 6,22 N 12,03  
Fundet: C 62,23 H 6,38 N 12,10%.

25

MS (m/e)  $M^+$  347 (beregnet 347)  
IR (KBr) 3320  $cm^{-1}$  ( $\omega$ , piperazinkerne N-H),  
1729  $cm^{-1}$  (s, C=O i ester),  
1623  $cm^{-1}$  (s, C=O i ring)  
NMR ( $\delta$ ) 1,30 - 1,62 ppm (m,  $\underline{CH_3 \cdot CH_2-}$ ),  
30 2,95 - 3,28 ppm (m,  $\underline{-CH_2CH_2-}$ ),  
4,00 - 4,48 ppm (m,  $\underline{CH_3 \cdot CH_2-}$ ),  
6,60 - 6,74, 7,83 - 8,03, og 8,29 ppm  
(m og s,  $\overset{|}{=C-H}$ )

35

Til en 90°C varm opløsning af 40 ml 6% vandig natriumhydroxyd sættes 5 g af den ovenfor vundne ester. Efter henstand ved samme temperatur i 5 minutter afkøledes reaktionsblan-



dingen i vand. Reaktionsblandingen indstilledes til pH 7,5 med fortyndet saltsyre for at opnå krystaller. Krystallerne omrørtes et øjeblik i 20 ml metanol, filtreredes fra, tørredes og omkrystalliseredes fra en blanding af 25 ml metylenklorid og 15 ml ætanol hvorved der vandtes 4,1 g (89% udbytte) 1-ætyl-6-fluor-7-(1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydrokinolin-3-karboxylsyre (norfloxacin) med smp. 221-222°C.

10 Eksempel 2  
-----

En blanding af 18 ml pikolin, 10,3 g vandfri piperazin og 8,9 g 1-ætyl-6-fluor-7-klor-4-oxo-1,4-dihydrokinolin-3-karboxylsyreætylester kogtes under tilbagesvaling og omrøring i 5 timer. Reaktionsblandingen koncentreredes under nedsat tryk og remanensen behandledes på samme måde som i eksempel 1 hvorved der vandtes 8,2 g (79% udbytte) 1-ætyl-6-fluor-7-(1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydrokinolin-3-karboxylsyreætylester med smp. 178-180°C.

20 Til en blanding af 170 ml iseddikesyre og 170 ml koncentreret saltsyre sattes der 4,3 g 1-ætyl-6-fluor-7-(1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydrokinolin-3-karboxylsyreætylester og reaktionsblandingen koncentreredes under nedsat tryk. Remanensen opløstes i 10 ml vand og indstilledes til pH 7,5 med fortyndet natriumhydroxydopløsning. De udfældede krystaller oparbejdedes på samme måde som beskrevet i eksempel 1 hvorved der vandtes 3,3g (84% udbytte) 1-ætyl-6-fluor-7-(1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydrokinolin-3-karboxylsyre (norfloxacin) med smp. 220,5-222°C.

30 Eksempel 3  
-----

En blanding af 18 ml triætylamin, 10,3 g vandfri piperazin og 8,9 g 1-ætyl-6-fluor-7-klor-4-oxo-1,4-dihydrokinolin-3-karboxylsyreætylester kogtes under tilbagesvaling og omrøring i 20 timer. Reaktionsblandingen koncentreredes under nedsat tryk, der sattes 30 ml kloroform til remanensen og afkøledes til 0°C til dannelselse af krystaller. Krystal-

lerne filtreredes til udvinding af 2 g 1-etyl-6-fluor-7-klor-4-oxo-1,4-dihydrokinolin-3-karboxylsyreætylester. Den ovenfor vundne filtrerede opløsning ekstraheredes med fortyndet saltsyre, saltsyrelaget neutraliseredes med  
5 fortyndet natriumhydroxyd og den neutraliserede opløsning ekstraheredes med kloroform. Kloroformlaget vaskedes med vand og tørredes over vandfrit magniumsulfat og kloroformen afdampedes under nedsat tryk. Remanensen behandledes ved samme fremgangsmåde som i eksempel 1 hvorved der vandtes  
10 7,4 g (71% udbytte) 1-etyl-6-fluor-7-(1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydrokinolin-3-karboxylsyreætylester med smp. 178-180°C.

Det ovenfor vundne produkt hydrolyseredes som beskrevet i eksempel 1 og 2 hvorved der vandtes den tilsvarende syre.  
15

#### Eksempel 4

-----  
10,3 g vandfri piperazin og 1-etyl-6-fluor-7-klor-4-oxo-1,4-dihydrokinolin-3-karboxylsyreætylester sættes  
20 til en blanding af 9 ml pyridin og 18 ml toluen og blandingen kogtes under tilbagesvaling og omrøring i 5 timer. Den samme procedure som beskrevet i eksempel 1 blev fulgt hvorved der vandtes 8,4 g (81% udbytte) 1-etyl-6-fluor-7-(1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydrokinolin-3-karboxylsyreætylester med smp. 178,5-180°C.  
25

Den ovennævnte ætylester hydrolyseredes på samme måde som beskrevet i eksempel 1 og 2 til dannelselse af norfloxacin.  
30

#### Eksempel 5

-----  
En blanding af 1,7 g vandfri piperazin og 1,4 g 1-etyl-6-fluor-7-klor-4-oxo-1,4-dihydrokinolin-3-karboxylsyremetylester i 3 ml pyridin kogtes under tilbagesvaling og omrøring i 5 timer. Reaktionsblandingen afkøledes  
35 til dannelselse af rå krystaller. De rå krystaller omkrystal-

liseredes fra en blanding af metylenklorid og metanol hvorved der vandtes 1,55 g (77,5% udbytte) 1-etyl-6-fluor-7-(1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydrokinolin-3-karboxylsyremetylester med smp. 179-181°C.

|   |   |         |        |           |
|---|---|---------|--------|-----------|
| 5 | Beregnet for C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> : | C 60,87 | H 6,19 | N 12,22   |
|   | Fundet:   | C 61,25 | H 6,05 | N 12,60%. |

MS (m/e) M<sup>+</sup> 333 (beregnet 333)

IR (KBr) 1712 cm<sup>-1</sup> (C=O i ester),

10 1631 cm<sup>-1</sup> (C=O i ring)

NMR (δ) 1,50 (t, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,08 (s, NH),  
 2,90 - 3,35 (m, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3,89 (s, -OCH<sub>3</sub>),  
 4,18 (q, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6,67 (d, 8-H),  
 7,94 (d, 5-H), 8,33 (s, 2-H)

15 Den ovenfor vundne metylester hydrolyseredes på samme måde som beskrevet i eksempel 1 hvorved der vandtes 1,1 g (85,2% udbytte) 1-etyl-6-fluor-7-(1-piperazinyl)-1,4-dihydrokinolin-3-karboxylsyre (norfloxacin) med smp. 220,5-221,5°C.

20

25

30

35

## Eksempel 6

-----

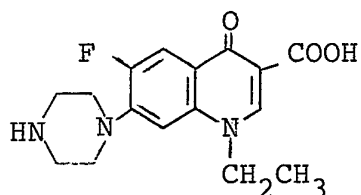
En blanding af 10 g 1-ætyl-6-fluor-7-klor-4-oxo-1,4-dihydrokinolin-3-karboxylsyreætylester, 11,6 g vandfri piperazin og 10 ml 3-metoxybutanol kogtes under tilbage-  
5 gesvaling ved 125°C i 5 timer. Efter afkøling sættes der 22 ml 20% s natriumhydroxydopløsning til reaktionsblandingen og der opvarmedes til 90°C i 30 minutter. Efter afkøling sættes der 35 ml vand til reaktionsblandingen, reaktions-  
10 blandingen indstilledes til pH 7,5 med fortyndet eddikesyreopløsning, de fremkomne krystaller filtreredes. Krystallerne opløstes i en opløsning af 42 ml eddikesyre i 52 ml vand, efter behandling med aktivt kulstof filtreredes opløsningen og der sættes 4,5 ml svovlsyre til filtratet. Det fremkomne svovlsyresalt omkrystalliseredes fra vand.  
15 De vundne krystaller opløstes i en opløsning af 20% s natriumhydroxydopløsning (9 ml) i 110 ml vand og filtreredes. Filtratet indstilledes til pH 7,5, de fremkomne krystaller vaskedes med vand. Disse krystaller sættes til 100 ml ætanol, omrørtes i 1 time og tørredes hvorved der vandtes 9,2 g  
20 (85,8% s udbytte, beregnet fra udgangsmaterialet) 1-ætyl-6-fluor-7-(1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydrokinolin-3-karboxylsyre (norfloxacin) med smp. 221-222°C.

P a t e n t k r a v

---

Fremgangsmåde til fremstilling af 1-ætyl-6-fluor-7-(1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydrokinolin-3-karboxylsyre med formlen

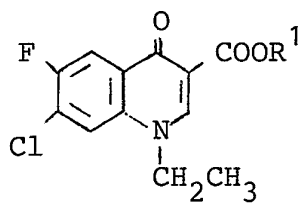
5



IV

10 k e n d e t e g n e t ved at man omsætter en 1-ætyl-6-fluor-7-klor-4-oxo-1,4-dihydrokinolin-3-karboxylsyrees-  
ter med den almene formel

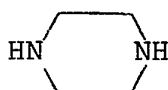
15



I

20 hvor R<sup>1</sup> er en lavere alkylgruppe, med piperazin med  
formlen

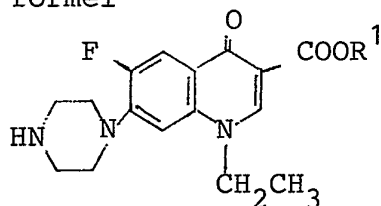
20



II

og derpå hydrolyserer den derved vundne forbindelse med  
den almene formel

25



III

30 hvor R<sup>1</sup> har den ovenfor angivne betydning.

35