



(19) **KG** (11) **61** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)  
(51) **C07D 215/22**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**  
к патенту Кыргызской Республики

---



---

(10) 1804457

(21) 4613042/SU

(22) 07.12.1988

(31) 1504/87; 3147/87

(32) 08.04.1987; 10.07.1987

(33) HU

(46) 01.02.1995, Бюл. №2, 1996

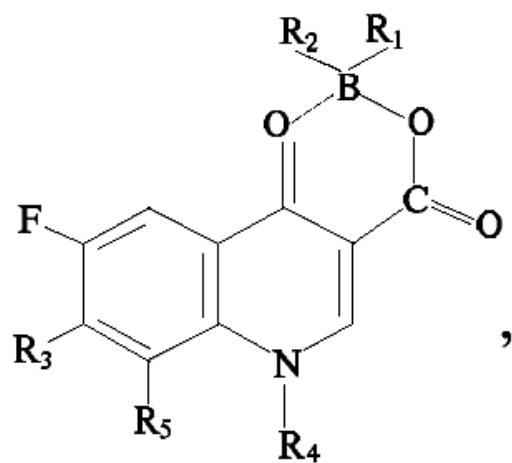
(71)(73) Хиноин Дъедъсер Еш Ведъесети Термекек Дъяра РТ, HU

(72) Иштван Хермец, Геза Керестури, Лелле Вашвари, Агнеш Хорват, Мария Балог, Петер Ритли, HU

(56) Патент ФРГ №3142854, кл. C07D 401/04, опубл. 1983

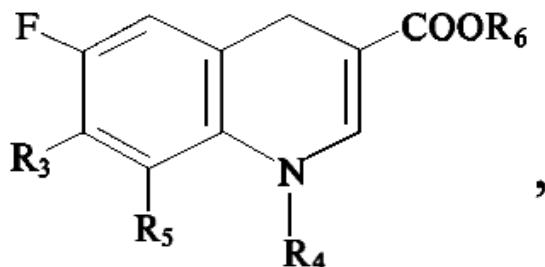
(54) **Способ получения смешанных ангидридов хинолинкарбоновой кислоты и борной кислоты**

(57) Использование: в качестве промежуточных продуктов для синтеза соединений, обладающих антибактериальной активностью. Сущность изобретения: продукт общей формулы:



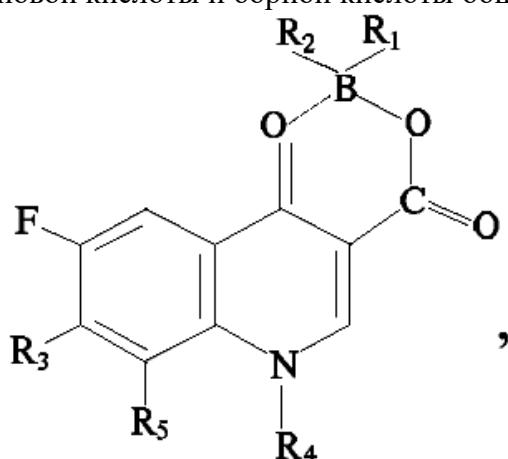
где где R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub>-галоген или алифатическая ацилоксигруппа, содержащая 2-6 атомов

углерода, R<sub>3</sub>-хлор или фтор; R<sub>4</sub>-циклогексил, этил или фенил, возможно замещенный одним или двумя галогенами; R<sub>5</sub>-водород или фтор. Реагент 1: соединение общей формулы



где R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> имеют указанные значения. R<sub>6</sub>-алкил C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Реагент 2: В (OCOR<sub>6</sub>)<sub>3</sub>- В среде растворителя.

Изобретение относится к способу получения новых производных смешанных ангидридов хинолинкарбоновой кислоты и борной кислоты общей формулы



где R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub>-галоген или алифатическая ацилоксигруппа, содержащая 2-6 атомов углерода:

R<sub>3</sub>-хлор или фтор;

R<sub>4</sub>-циклогексил, этил или фенил, возможно замещенный одним или двумя галогенами;

R<sub>5</sub>-водород или фтор.

Цель изобретения - получение соединений, являющихся промежуточными продуктами для синтеза хинолинкарбоновых кислот, обладающих антибактериальной активностью и позволяющих получить эти хинолинкарбоновые кислоты с более высоким выходом, чем известным способом.

Пример 1. К смеси 0.93 г борной кислоты и 1.5 мг хлористого цинка добавляют 4.6 г уксусной кислоты, после чего суспензию медленно при перемешивании нагревают. Прозрачный раствор получается при 80°C. К прозрачному раствору добавляется при 100°C по каплям раствор 3.1 г этилового эфира 1-циклогексил-6-фтор-7-хлор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты в 5 мл горячей 96 %-ной уксусной кислоты. Реакционная смесь перемешивается при 110°C в течение 2 ч, затем охлаждается до 10°C и разбавляется с помощью 10 мл воды. Полученная суспензия перемешивается при 10°C в течение 2 ч. Выпадающие в осадок кристаллы кремового цвета фильтруются, промываются водой и этанолом и высушиваются. Получается 4.02 г смешанного ангидрида борной кислоты-(1-циклогексил-6-фтор-7-хлор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксилат-0<sup>3</sup>, 0<sup>4</sup>)-бис-(ацетато-0)-бора. Продукт реакции разлагается при 254-256°C.

Анализ для формулы: C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>7</sub>NBCrF: Вычислено: C=49.86 %, H=3.45 %, N=3.42 %. Найдено: C=50.03; H=3.41; N=3.50 %.

Пример 2. В 15 мл 50 %-ного водного раствора тетрафтороборной кислоты перемешиваются 3.0 г этилового эфира 1-этил-6,7,8-трифтор-1,4-дигидро-4-оксо-

хинолин -3-карбоновой кислоты при 80-90°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-трифторо-1,4-дигидро-4-оксо-хинолин-3-карбоксилат-0<sup>3</sup>,0<sup>4</sup>-дифторбора. Продукт реакции разлагается при 289°C.

Анализ для формулы  $C_{12}H_7BF_5NO_3$ : Вычислено: C=45.18 %; H=2.21 %; N=4.40 %. 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°C в течение 30 мин. К реакционной смеси при стабилизированном нагревании добавляется раствор 3.0 г этилового эфира 1-этил-6,7,8-трифторо-1,4-дигидро-4-оксо-хинолин-3-карбоновой кислоты в 12 мл теплой пропионовой кислоты. Полученный красный раствор перемешивается при 110°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. Получают 4.1 г смешанного ангидрида борной кислоты -1-этил-6,7,8-трифторо-1,4-дигидро-4-оксо-хинолин-3-карбоксилат-0<sup>3</sup>,0<sup>4</sup>-бис-(пропионато-0)-бора; продукт реакции разлагается при 195-196°C.

Анализ для формулы  $C_{18}H_{17}BF_3NO_7$ : Вычислено: C=50.61 %; H=4.01 %; N=3.29 %. Найдено: C=50.72 %; H=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 уменьшается. 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-трифторо-1,4-дигидро-4-оксо-хинолин-3-карбоновой кислоты в 20 мл теплой 96 %-ной уксусной кислоты. Реакционная смесь перемешивается при 110°C в течение 2 ч и охлаждается до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляют 150 мл воды и полученная суспензия перемешивается при охлаждении в течение 3 ч. Выпадающие в осадок кристаллы фильтруются, промываются водой и метанолом и высушиваются. Получают 7.7 г 1-этил-6,7,8-трифторо-1,4-дигидро-4-оксо-хинолин-3-карбоксилат-0<sup>3</sup>,0<sup>4</sup>-бис(ацетато-0)-бора. Продукт реакции разлагается при 211°C.

Анализ для формулы  $C_{16}H_9BF_3NO_7$ : Вычислено: C=48.15 %; H=3.28 %; N=3.52 %. Найдено: C=48.12 %; H=3.28 %; N=3.54 %.

Пример 5. К 30 мл 50 %-ного водного раствора тетрафтороборной кислоты при перемешивании добавляют 3.64 г (0.01 моль) этилового эфира 1-(4'-фторфенил)-6-фтор-7-хлор-1,4-дигидро-4-оксо-хинолин-3 -карбоновой кислоты, после чего реакционная смесь нагревается до 110°C. Полученный раствор перемешивают 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 с 5 мл воды и 5 мл метанола. Получают 3.66 г [1-(4-фтор-фенил)-6-фтор-7-хлор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксилат -0<sup>3</sup>,0<sup>4</sup>]-дифторбора в виде белых кристаллов. Т. пл. 324-326°C.

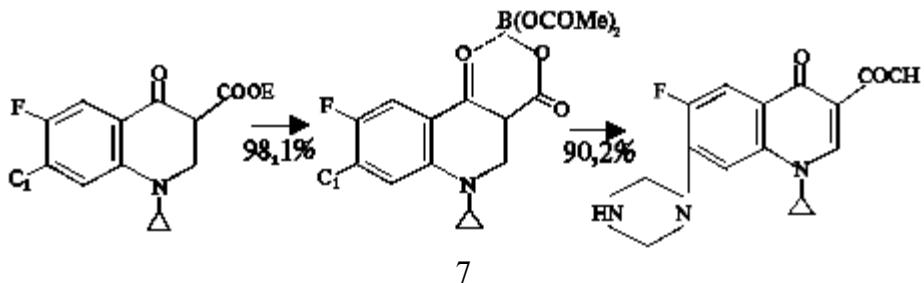
Анализ для формулы  $C_{16}H_7NO_3BF_4Cl$ : Вычислено: C=50.11 %; H=1.84 %; N=3.65 %. Найдено: C=50.21 %; H=1.92 %; N=3.68 %.

Пример 6. К смеси 0.93 г борной кислоты и 1.5 г хлористого цинка добавляют 4.59 г уксусной кислоты, после чего суспензию медленно при перемешивании нагревают. Прозрачный раствор получается при 80°C. Раствор 3.64 г (0.01 моль) этилового эфира 1-(4-фтор-фенил)-6-фтор-7-хлор-1,4-дигидро-4-оксо-хинолин-3-карбоновой кислоты в 20 мл горячей 96 %-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 со льдом. Выпадающие в осадок белые кристаллы фильтруются, промываются с 5 мл воды и 5 мл этанола. Получают 4.54 г кристаллического [1-(4-фтор-фенил)-6-фтор-7-хлор-1,4-дигидро-4-оксо-хинолин-3-карбоксилат-0<sup>3</sup>,0<sup>4</sup>]-бис(ацетато-0=)-бора. Продукт реакции разлагается при 248-250°C.

Анализ для формулы C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>7</sub>BF<sub>2</sub>Cl: Вычислено: C=51.82 %; H=2.83 %; N=3.02 %. Найдено: C=52.01 %; H=2.91 %; N=3.07 %.

Пример 7. К смеси 0.93 г борной кислоты и 1.5 мг хлористого цинка добавляют 5.3 г 97 %-ного ангидрида пропионовой кислоты, после чего суспензию медленно при перемешивании нагревают. Прозрачный раствор получается при 90°C. К раствору добавляют 3.64 г



(0.01 моль) этилового эфира 1-(4-фтор-фенил)-6-фтор-7-хлор-1,4-дигидро-4-оксо-хинолин-3-карбоновой кислоты и реакционную смесь перемешивают при 110°C в течение 0.5 ч, затем охлаждают и разбавляют 6 мл воды. Смесь кристаллизуется в течение ночи путем охлаждения со льдом. Выпадающие в осадок кристаллы фильтруются и промываются с 5 мл воды и 5 мл этанола. Получают 4.72 г кристаллического [1-(4-фтор-фенил)-6-фторо-7-хлор-1,4-дигидро-4-оксо-хинолин-3-карбоксилат-0<sup>3</sup>,0<sup>4</sup>]-дифтор-бора. Продукт реакции разлагается при 278-280°C.

Анализ для формулы C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>7</sub>BF<sub>2</sub>Cl: Вычислено: C=53.75 %; H=3.49 %; N=2.85 %. Найдено: C=53.71 %; H=3.39 %; N=2.79 %.

Пример 8. Смесь 0.93 г борной кислоты, 1.5 г хлорида цинка и 5.36 г 97 %-ного ангидрида пропионовой кислоты перемешивают и температуру смеси медленно повышают. При 90°C суспензия превращается в раствор.

Затем к смеси добавляют 3.1 г этил-1-циклогексил-6-фторо-7-хлоро-1,4-дигидро-4-оксо-хинолин-3-карбоксилата. Реакционную смесь, которая через несколько минут превращается в густую суспензию, охлаждают и разбавляют 6 мл воды. Осажденные кристаллы фильтруют, промывают метанолом и высушивают.

Получают 4.18 г [1-циклогексил-6-фторо-7-хлоро-1,4-дигидро-4-оксо-хинолин-3-карбоксилат-0<sup>3</sup>, 0<sup>4</sup>]-диацетат] бора. Т. пл. 181-182°C.

Элементный анализ: C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>7</sub>BClF: Вычислено: C=52.15 %; C=4.15 %; N=3.20 %. Найдено: C=52.23 %; H=4.11 %; N=3.31 %.

Полученные соединения являются промежуточными для синтеза ценных производных хинолинкарбоновых кислот, обладающих антибактериальной активностью. Приводимый анализ показывает, что применение в качестве исходных соединений, полученных по предложенному способу, приводит к повышению выхода конечных ценных производных хинолинкарбоновых кислот.

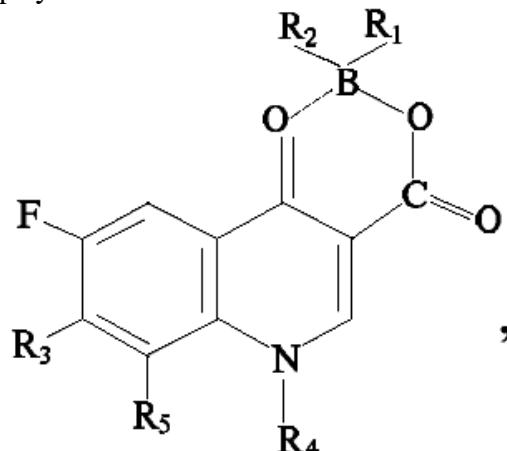
В первой стадии (1-циклогексил-6-фторо-7-хлоро-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксилат-0<sup>3</sup>, 0<sup>4</sup>)-диацетатобор получают с выходом 98.1 % из этил-(1-циклогексил-6-фторо-7-хлоро-1,4-дигидро-4-оксо-хинолин-3-карбоксилата). Во второй стадии это соединение превращают в ципрофлоксцин (-цикло-пропил-6-фторо-7-(1-пиперазинил)-1,4-дигидро-4-оксо-хинолин-карбоновую кислоту с выходом 90.2 %:

Ацилирующий агент получали *in situ* в реакционной смеси.

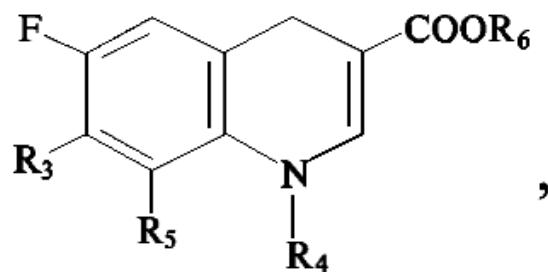
Таким образом, полный выход составляет 88.5 %.

### Формула изобретения

1. Способ получения смешанных ангидридов хинолинкарбоновой кислоты и борной кислоты общей формулы



где  $R_1$  и  $R_2$  - галоген или алифатическая ацилоксигруппа, содержащая 2-6 атомов углерода;  $R_3$  - хлор или фтор;  $R_4$  - циклопропил, этил или фенил, возможно, замещенный одним или двумя галогенами;  $R_5$  - водород или фтор, отличающийся тем, что соединение общей формулы



где  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R_5$  имеют указанные значения;  $R_6-C_1-C_4$  - алкил, подвергают взаимодействию с триацилокси-боратным производным общей формулы  $B(OCOR_7)_3$ , где  $R_7-C_1-C_4$ -алкил, полученным взаимодействием борной кислоты с ангидридом кислотой формулы  $(R_7CO)_2O$ , где  $R_7-C_1-C_4$ -алкил.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что процесс проводят в присутствии растворителя.

Приоритет по признакам:

08.04.87 при  $R_1$  и  $R_2$  - галоген или алифатическая ацилоксигруппа, содержащая 2-6 атомов углерода;

$R_3$  - хлор;

$R_4$  - циклопропил или этил;

$R_5$  - фтор.

10.07.87 при  $R_4$ -фенил, возможно, замещенный одним или двумя галогенами,

$R_3$  - фтор;

$R_5$ - водород.

Ответственный за выпуск      Ногай С.А.

---

Государственная служба ИС КР, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41; факс: (312) 68 17 03