

(19) **KG** (11) **65** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)<sup>5</sup> **C07D 401/04;**  
**A61K 31/47**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики

---

(10) 1701110

(21) 4613033/SU

(22) 07.12.1988

(86) PST/HU 88/00019 от 08.04.1988

(31) 1505/87; 1505/87

(32) 08.04.1987; 26.02.1988

(33) HU

(46) 01.02.1995, Бюл. №2, 1996

(71) (73) Хинойн Дьедьсер Еш Ведьесети Термекек Дьяра РТ, HU

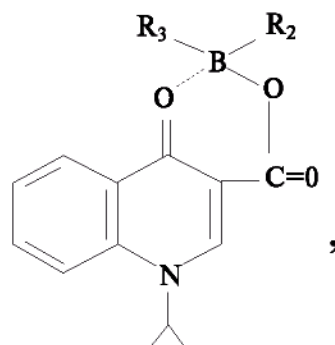
(72) Иштван Хермец, Геза Керестури, Делле Вашвари, Агнеш Хорват, Мария Балог, Петер Ритли, HU

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

(54) **Способ получения хинолинкарбоновых кислот или их фармацевтически приемлемых солей**

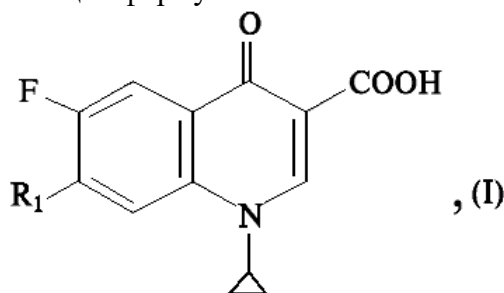
(57) Изобретение касается гетероциклических веществ и, в частности, получения хинолин-карбоновых кислот общей формулы

$$\text{CH} = \text{CF} - \text{CR} = \text{CH} - \text{C} = \text{C} - \text{C}(\text{O}) - \text{C}[\text{C}(\text{O})\text{OH}] = \text{CH} - \text{N} - \text{CH} - \text{CH}_2\text{CH}_2$$
, где R – пиперазинил, 4-метилпиперазинил, 4-этилпиперазинил или их фармацевтически приемлемых солей, обладающих антибактериальной активностью и используемых в медицине. Цель изобретения - повышение выхода целевого продукта и сокращение времени процесса при лучшей его избирательности. Синтез ведут реакцией соответствующих производных хинолина общей формулы,



где  $R_2$  и  $R_3$ -галоген,  $C_2$ - $C_6$ -алкилокси группа с соответствующим производным пиперазина общей формулы  $R_4 - \overline{N - CH_2 - CH_2 - NH - CH_2}$ , где  $R_4 - CH_3$  или  $C_2H_5$  при 90-110°C в среде растворителя с последующим гидролизом и выделением целевого продукта в виде кислоты или ее соли. В качестве растворителя предпочтительнее использовать диметилсульфоксид, а гидролиз вести в кислой (уксусная кислота) или щелочной (NaOH) среде. Целесообразно использовать в процессе связывающее кислоту средство, например, избыток пиперазина указанной формулы. Эти условия позволяют повысить эффективность процесса. 6 с.п. ф-лы.

Изобретение относится к усовершенствованному способу получения хинолинкарбоновых кислот общей формулы

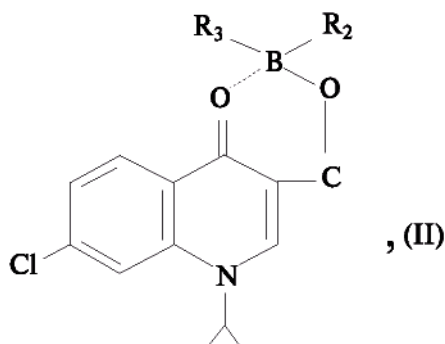


в которой  $R_1$  - пиперазинильная, 4-метилпиперазинильная или 4-этилпиперазинильная группы, или к их фармацевтически приемлемым солям, обладающим высокой антибактериальной активностью.

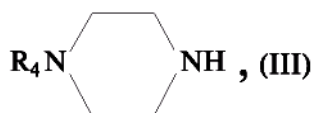
Известен способ получения хинолин-карбоновых кислот путем взаимодействия 1-циклопропил-6-фтор-7-хлор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты и циклического амина в среде органического растворителя при 135-140°C.

Цель изобретения - повышение выхода целевого продукта, сокращение времени процесса и повышение его избирательности.

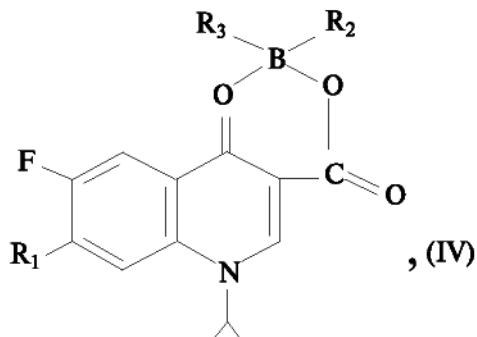
Поставленная цель достигается взаимодействием боратного производного формулы



где  $R_2$  и  $R_3$ -галоген, алифатическая ацилокси группа, содержащая от 2 до 6 атомов углерода с производным пиперазина общей формулы



где  $\text{R}_4$  - водород, метил или этил при 90-110°C, с последующим гидролизом после или без выделения полученного соединения общей формулы



где  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  и  $\text{R}_3$  имеют указанные значения с выделением целевого продукта в виде кислоты или соли. При этом в качестве органического растворителя преимущественно используют диметилсульфоксид, процесс проводят в присутствии кислоту-связывающего вещества, такого как избыток соединения общей формулы 111, гидролиз проводят в кислой или щелочной среде, используя в качестве кислоты уксусную кислоту, а в качестве щелочного агента - гидроокись натрия.

Пример 1. Исходное вещество может быть получено следующим образом. Смесь 0.93 г борной кислоты, 1.5 г хлорида цинка и 5.36 г 97 мас./об. % ангидрида пропионовой кислоты перемешивают, а температуру смеси медленно повышают. При 90°C суспензия превращается в раствор.

Затем к смеси добавляют 3.1 г этил- 1-циклопропил-6-фтор-7-хлор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-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-циклопропил-6-фтор-7-хлор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксилат -  $\text{O}^3$ ,  $\text{O}^4$ )-дипропионат]-бора, т. пл. 181-182°C.

Вычислено, %: C 52.15; H 4.15; N 3.20  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_7\text{BClF}$

Найдено, %: C 52.23; H 4.11; N 3.31.

В 16 мл диметилсульфоксида нагревают до 110°C при перемешивании 4.1 г (1-циклопропил-6-фтор-7-хлор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксилат- $\text{O}^3$ ,  $\text{O}^4$ )-бис(ацетато- $\text{O}$ )-бора и 2.8 г пиперазин ангидрида. К коричневатому-красному раствору добавляют 40 мл 3 мас./об. %-ного водного раствора гидроокиси натрия и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Горячий бледно-желтый раствор фильтруют и величину pH доводят до 7 путем добавления 1.8 мл 96 %-ной уксусной кислоты. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, выпадающие в осадок белые кристаллы, фильтруют, промывают водой и метанолом, и высушивают. Сырой продукт реакции очищают путем кипячения в 10 мл воды. Получают 2.99 г 1-циклопропил-6-фтор-7-(1-пиперазинил)-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты. Продукт реакции разлагается при 255°C.

Вычислено, %: C 61.62; H 5.48; N 12.68.

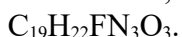
$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3$

Найдено, %: C 61.58; H 5.50; N 12.61.

Пример 2. Путем взаимодействия (1-циклопропил-6-фтор-4-хлор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-8-карбоксилат- $\text{O}^3$ ,  $\text{O}^4$ ) - бис (ацетато- $\text{O}$ )-бора и N-метилпиперазина согласно примеру 1 получают 1-циклопропил-6-фтор-7-(4-метилпиперазин)-1,4-дигидро-4-оксохи-

нолин-3-карбоновую кислоту. Продукт реакции разлагается при 248-250°C.

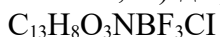
Пример 3. В 16 мл диметилсульфоксида нагревают до 90°C при перемешивании 4.1 г (1-циклопропил-6-фтор-7-хлор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксилат - 0<sup>3</sup>, 0<sup>4</sup>)-бис (ацетато-0)-бора и 3.7 г N-этилпиперазина. После 10 мин добавляют 40 мл 3 мас./об. % - ного водного раствора гидроокиси натрия и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Горячий раствор фильтруют и величину pH доводят до 7 с помощью 96 %-ной уксусной кислоты. Реакционную смесь охлаждают, выпавшие в осадок кристаллы фильтруют и промывают водой. Получают 3.3 г 1-циклопропил-7-(4-этилпиперазинил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты, т. пл. 183-185°C. Вычислено, %: С 63.35; Н 6.17; N 11.69.



Найдено, %: С 63.31; Н 6.21; N 11.70.

Пример 4. Исходное вещество может быть получено следующим образом. 50 мас./об. % водного раствора 15 мл водород-тетрафторбората (III) подвергают взаимодействию с 3.1 г этил-1-циклопропил-6-фтор-7-хлор-1,4-дигидро-оксохинолин-3-карбоксилата в течение 2 ч при 80-90°C. После охлаждения осажденные кристаллы собирают фильтрацией, промывают 3 мл метанола и высушивают.

Получают 3.22 г [(1-циклопропил-6-фтор-7-хлор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксилат-0<sup>3</sup>, 0<sup>4</sup>)-дифтор]-бора, т. пл. 283-285°C. Вычислено, %: С 47.39; Н 2.45; N 4.25.



Найдено, %: С 47.54; Н 2.40; N 4.34.

Согласно примеру 3 3.3 г [(1-циклопропил-6-фтор-7-хлор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоксилат-0<sup>3</sup>, 0<sup>4</sup>)-дифтор]-бора подвергают взаимодействию с 3.7 г N-этилпиперазина. Получают 3.4 г 1-циклопропил-7-(4-этилпиперазинил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты, которая в смеси при любых соотношениях с продуктом реакции по примеру 3 не вызывает депрессии температуры плавления.

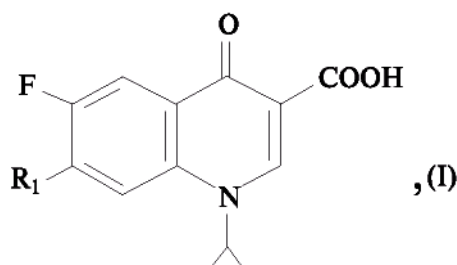
Пример 5. 2.0 г 1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)-хинолин-3-карбоновой кислоты растворяют в 5 мл 10 %-ной соляной кислоты в фенольной среде, реакционную смесь охлаждают до 0°C, а осажденные кристаллы фильтруют и высушивают в вакууме при 90°C.

Получают 1.9 г соли: гидрохлорида 1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)-хинолин-3-карбоновой кислоты в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 309-310°C.

Пример 6. 2.0 г 1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4- оксо-7-(1-пипфазинил)-хинолин-3-карбоновой кислоты кипятят в 3 мл этанола и к кипящей смеси добавляют 0.8 г метансерной кислоты. Через несколько минут начинается осаждение кристаллов. Смесь охлаждают до 0°C, а осажденные кристаллы фильтруют, промывают этанолом и высушивают в вакууме при 90°C. Получают 2.3 г 1-циклопропил-6-фторо-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)-хинолин-3 -карбоновой кислоты, т. пл. 300°C.

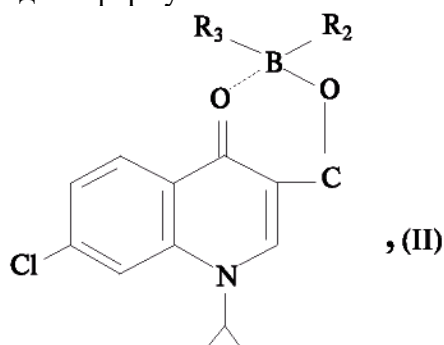
### Формула изобретения

#### 1. Способ получения хинолинкарбоновых кислот общей формулы

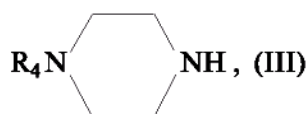


где R<sub>1</sub> - пиперазинильная, 4-метилпиперазинильная или 4-этилпиперазинильная группа, или их фармацевтически приемлемых солей, взаимодействием производного хинолина с производным пиперазина при нагревании в среде органического растворителя,

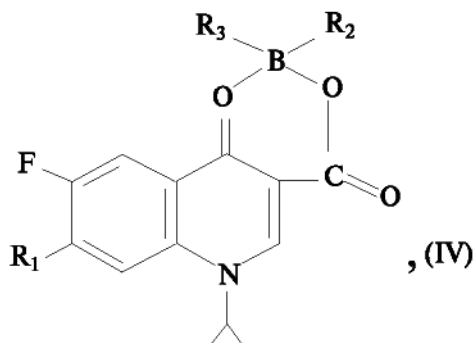
отличающийся тем, что, с целью повышения выхода целевого продукта, сокращения времени процесса и повышения его избирательности, в качестве производного хинолина используют боратное производное формулы



где  $R_2$  и  $R_3$  - галоген алифатическая ацилоксигруппа, содержащая от 2 до 6 атомов углерода, которую подвергают взаимодействию с производным пиперазина общей формулы



где  $R_4$  - водород, метил или этил, при температуре 90 - 110°C с последующим гидролизом после или без выделения полученного соединения общей формулы



где  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  имеют указанные значения, с выделением целевого продукта в виде кислоты или соли.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в качестве органического растворителя используют диметилсульфоксид.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что процесс проводят в присутствии кислоту-связывающего вещества, такого как избыток соединения общей формулы III.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что гидролиз осуществляют в кислой среде.

5. Способ по пп. 1 и 4, отличающийся тем, что в качестве кислоты используют уксусную кислоту.

6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что гидролиз осуществляют в щелочной среде.

7. Способ по пп. 1 и 6, отличающийся тем, что в качестве щелочного агента при гидролизе используют гидроокись натрия.

Приоритет по признакам:

08.04.87 при  $R_1$ -пиперазинил, 4-метилпиперазинил.

26.02.88 при  $R_1$ -пиперазинил, 4-метилпиперазинил или 4-этилпиперазинил.

Ответственный за выпуск

Ногай С.А.

---

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03