

(19)



(10) LT 3084 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: 3084

(51) Int.Cl.⁵: C07D 401/04,
A61K 31/19,
A61K 31/33,
A61K 31/215

(21) Paraiškos numeris: IP1558

(22) Paraiškos padavimo data: 1993 12 07

(41) Paraiškos paskelbimo data: 1994 06 15

(45) Patent paskelbimo data: 1994 11 25

(31,32,33) Prioritetas: P-9200377, 1992 12 11, SI

(72) Išradėjas:

Nataša Zupančič, SI
Martin Barbo, SI
Boris Šket, SI
Pavel Zupet, SI

(73) Patent savininkas:

KRKA, tovarna zdravil, p. o., Cesta herojev 45, 68000 Novo mesto, SI

(74) Patentinis patikėtinis:

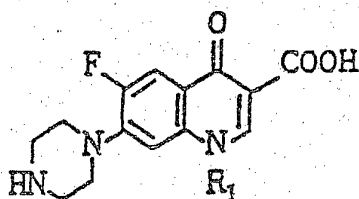
Marija Lenkutienė, 6, Patentinių paslaugų centras, UAB, J. Basanavičiaus g. 11/1, 2600 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

1-Pakeistos-6-fluor-4-oksi-7-(1-piperazinil)-1,4-dihidrochinolin-3-karboninės rūgšties gavimo būdas, naujas tarpinis produktas, naudojamas šiame būde ir šio tarpinio produkto gavimo būdas

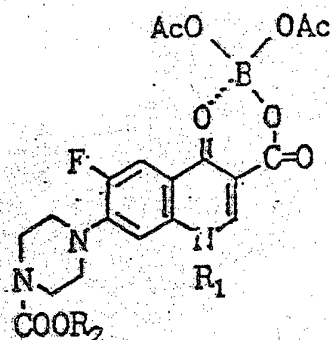
(57) Referatas:

Išradimas priklauso organinės chemijos sričiai ir yra susijęs su biologiškai aktyvaus junginio, turinčio bendrą formulę

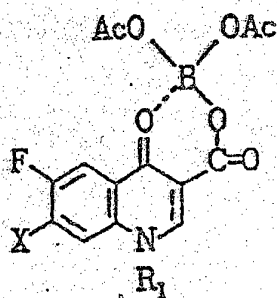


II

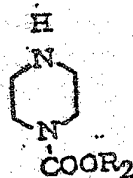
kurioje R_1 , -žemesnis alkilas, žemesnis cikloalkilas arba 2,4-difluorfenilas, gavimo būdu. Šis junginys pasižymi priešuždegiminiu aktyvumu ir yra naudojamas medicinoje. Taip pat šis išradimas susijęs su nauju tarpiniu produktu, turinčiu bendrą formulę



naudojamu aukščiau minėto junginio II gavimo būde, ir šio tarpinio produkto gavimo būdu. Šis junginys I gaunamas halogeno atomo 7-je padėtyje formulėje III nukleofiliniu pakeitimu

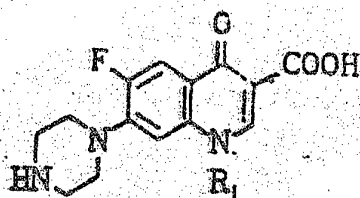


I-pakeistu piperazinu, turinčiu formulę



Išradimas priklauso organinės chemijos sričiai ir yra susijęs su biologiškai aktyvaus junginio, turinčio bendrą formulę II

5



II

10 kurioje R_1 - žemesnis alkilas, žemesnis cikloalkilas arba 2,4-difluorfenilas, gavimo būdu. Šis junginys naudojamas medicinoje ir pasižymi priešuždegiminiu aktyvumu. Jis veikia tiek gramteigiamas, tiek ir gramneigiamas bakterijas. Taip pat šis išradimas
15 susijęs su nauju tarpiniu produktu, naudojamu aukščiau minėto junginio gavimo būde, ir šio tarpinio produkto gavimo būdu.

Japonų patentuose Nr. 66689/1979 ir Nr. 33453/1980, taip pat Vokietijos patentuose Nr. 2840910 ir Nr. 3308909 aprašyta junginių, turinčių bendrą formulę II sintezės būdai. Chloro atomo pakeitimas 7-oje padėtyje 1-alkil-6-fluor-7-halogen-4-oksi-1,4-dihidrochinolin-3-karboninėje rūgštyje piperazinu aprašytas pavyzdžiui
25 Vokietijos patente Nr. 3308909.

Artimiausias junginio II gavimo būdas, kuriame atliekama 1-alkil-6-fluor-7-(1-piperazinil)-4-oksi-1,4-dihidrochinolin-3-karboninės rūgšties alkilo esterio 3-oje padėtyje hidrolizė yra aprašytas Belgijos patente Nr. 890223.

Ispanijos patente Nr. 9001782 atskleistas nukleofilinis pakeitimas boro, aliuminio ir silicio chelatuose, tačiau gautas pakeitimo produktas nebuvo atskirtas ir tuo pat buvo atlikta biologiškai aktyvaus junginio hidrolizė.

35

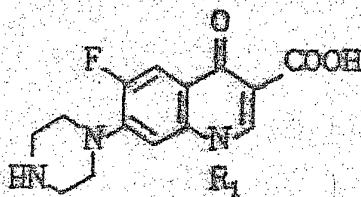
Artimiausias junginio, kurio bendra formulė I gavimo būdas aprašytas Vengrijos patente Nr. 1505/1987, pagal kuri boro chelatiniam komplekse yra atliekamas halogeno atomo 7-je padėtyje nukleofilinis pakeitimas.

5. Pakeitimas atliekamas virš 100°C temperatūroje. Šiuo atveju gautas pakeitimo produktas taip pat nebuvo atskirtas ir tuoj pat buvo vykdoma hidrolizė.

10. Tačiau minėtais būdais gauti produktai turi nemažai priemaišų, susidaro šalutiniai produktai, taip pat vyksta boro druskų hidrolizė, kas yra nepageidautina.

15. Išradimo tikslas yra surasti toki sintezės būdą, panaudojant toki tarpinį produktą, kurių dėka galutiniam produkte sumažėtų priemaišų kiekis, nesusidarytų šalutinių produktų ir nevyktų boro druskų hidrolizė.

20. Pirmas išradimo tikslas pasiekiamas 1-pakeistos-6-fluor-4-oksi-7-(1-piperazinil)-1,4-dihidrochinolin-3-karboninės rūgšties, turinčios bendrą formulę II.



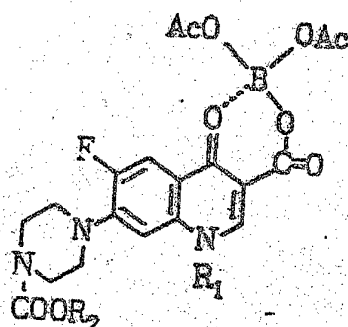
II

25

30. kurioje R_1 - žemesnis alkilas, žemesnis cikloalkilas arba 2,4-difluorfenilas, arba farmaciškai priimtina rūgšti prijungimo druska, tokia kaip hidrochloridas arba laktatas ir hidratai, gamybos būdas, pagal kuri junginys, kurio bendra formulė I

35

3



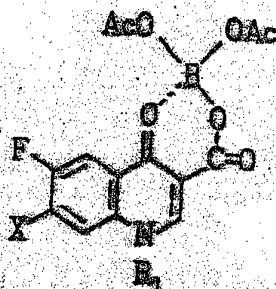
I

kurioje R_1 toks pats kaip anksčiau minėtas ir R_2 yra žemesnis alikilas arba nebūtinai pakeistas fenilas, hidrolizuojamas šarminėje terpėje ir, jei pageidautina, gautas junginys, kurio bendra formulė I yra paverčiamas farmaciškai priimtina rūgščia prijungimo druska, tokia kaip hidrochloridas arba laktatas ir hidratai. Šarminė hidrolizė atliekama vandeninėje arba vandeninėje-etanolinėje terpėje, pavyzdžiui, šarminio metalo hidroksido tirpale, tokia kaip 10% KOH arba 10% NaOH, esant nuo 50°C iki užvirimo temperatūrai, geriau, reakcijos mišinio užvirimo temperatūra.

Po neutralizacijos rūgštimi, geriau acto rūgštimi, gautas produktas (be papildomo išvalymo) turi mažiau nei 0,5% bendrų priemaišų.

Kitas išradimo tikslas yra naujas tarpinis produktas, t.y. 1-pakeisto-6-fluor-4-oksi-7-(4-pakeisto-1-piperazinil)-1,4-dihidrochinolin-3-karboksilboro diacetatas, kurio bendra formulė I, naudotinas kaip pradinė medžiaga minėtame biologiškai aktyvaus junginio, kurio bendra formulė II gavimo būde.

Dar vienas išradimo tikslas yra gaunamas naujo tarpinio produkto, turinčio bendrą formulę I sintezės būdu, kuriame 1-pakeisto-6-fluor-7-halogen-4-oksi-1,4-dihidrochinolin-3-karboksilboro diacetate, kurio bendra formulė III



III

halogeno atomas 7-je padėtyje nukleofiliškai pakeičiamas 1-pakeistu piperazinu, turinčiu formulę



kurioje R_2 kaip parodyta aukščiau.

Reakcija vykdoma organiniame tirpiklyje, tokiaime kaip piridinas, dimetilsulfoksidas, dimetilformamidas, 1-metil-2-pirolidonas, geriau, 1-metil-2-pirolidonas, esant temperatūrai nuo 0°C iki 40°C , geriau nuo 25°C iki 30°C . Šiose temperatūrose reakcija užsibaigia 1-metil-2-pirolidone kaip tirpiklyje per 10-15 val., nesusidaro šalutinių produktų ir taipogi nevyksta boro druskų hidrolizė.

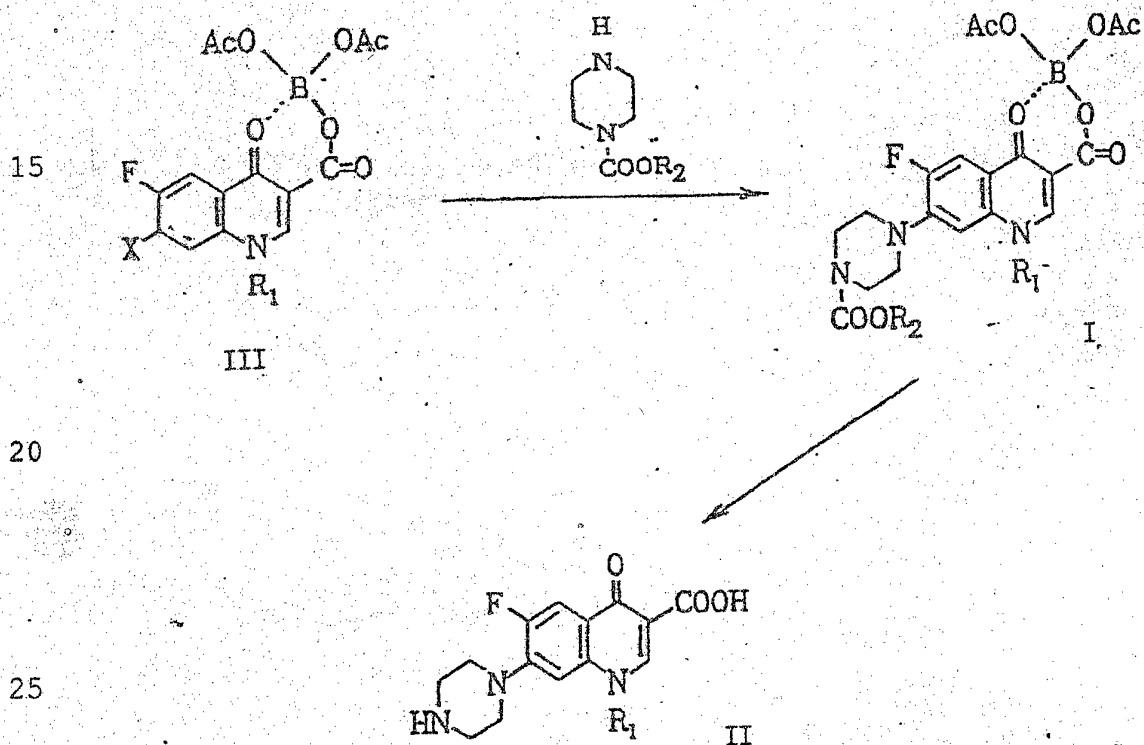
Esant reakcijos temperatūrai virš 40°C pastebimas boro druskos skilimas, kuris sparčiai didėja esant padidintai temperatūrai. 3-karboninė rūgštis, kaip šio skilimo rezultatas yra mažiau reakcinga, kadangi nukleofilinis pakeitimas vyksta virš 100°C temperatūroje.

Gauto produkto, turinčio formulę I atskyrimas yra labai paprastas, kadangi nusodinimas su alkoholiu yra vykdomas švariai ir nereikalingas papildomas išvalymas.

Junginys, turintis bendrą formulę I naudojamas kaip pradinė medžiaga, junginio, kurio bendra formulė II gavimui atskirtoje formoje arba in situ.

- 5 Visi reagentai yra komerciškai prieinami arba gali būti gauti kaip nurodyta šio išradimo aprašyme.

10 Abu išradimo būdai iliustruojami sekančia reakcijos schema, kur X, R₁ ir R₂ tokie patys, kaip minėta anksčiau.



Išradimą labiau detalizuoja žemiau pateikti pavyzdžiai, tačiau jokių būdų išradimas jais neapsiriboja.

- 30 Pavyzdžiuose naudojamų žymėjimų ir sutrumpinimų iššifravimas:

BMR - branduolinis magnetinis rezonansas

35 TMS - tetrametilsilanas

δ - cheminio poslinkio reikšmė

J - tarpbranduolinės sąveikos konstanta

5 m - multipletas

s - singletas

d - dubletas

10 dd - dubletų dubletas

q - kvartetas

15 m.d. - milijoninės dalys

1. PAVYZDYS. 1-ciklopropil-6-fluor-4-oksi-7-(4-
karboetoksi-1-piperazinil)-1,4-
dihidrochinolin-3-karboksilboro diacetatas

20

1-ciklopropil-6-fluor-4-oksi-7-chlor-1,4-dihidrochino-
lin-3-karboksilboro diacetatas (10 g; 0,0244 moliai) ir
1-karboetoksipiperazinas (15,44 g; 0,0977 moliai)
suspenduojami 1-metil-2-pirolidone (40 ml) ir 12 val.

25 maišoma 30°C temperatūroje. Kai reakcija užsibaigia i
reakcijos mišinį prideda absoliutaus etanolio (60 ml)
ir 2 val. maišoma kambario temperatūroje. Gautos
nuosėdos nusiurbiamos, plaunamos etanoliu ir

džiovinamos vakuume 80°C temperatūroje. Filtratas
30 atšaldomas iki 0-5°C temperatūros ir gautos nuosėdos
nusiurbiamos, suspenduojamos i 1-metil-2-
pirolidono/etanolio mišinį (2:1) ir mirkomos 2 val.,
nusiurbiamos ir džiovinamos. Produktai apjungiami.

Gaunamas chromatografiškai švarus 1-ciklopropil-6-
35 fluor-4-oksi-7-(4-karboetoksi-1-piperazinil)-1,4-
dihidrochinolin-3-karboksilboro diacetatas (10,75 g;
83%), lyd.t. 235-240°C.

Spektroskopijos duomenys:

^1H BMR spektras (CF_3COOH , TMS) (užrašyta, naudojant prietaisą, veikiantį 300 MHz dažniu):

5

δ_{CH_2} (ciklopropil) = 1,29 (m, $j=8\text{Hz}$, 2H),

δ_{CH_2} = 1,30 (t, $J=8\text{Hz}$, 3H)

δ_{CH_2} (ciklopropil) = 1,52 (m, $J=8\text{Hz}$, 2H),

δ_{CH_3} = 2,03 (s, 6H),

10

δ_{CH_3} (piperazinil) = 3,42 (m, 4H),

δ_{CH} (piperazinil) = 3,74 (m, 4H),

δ_{CH} (ciklopropil) = 3,73 (m, $J=8\text{Hz}$, 1H),

δ_{OCH_2} = 4,2 (q, $J=8\text{Hz}$, 2H),

δ_{H_8} = 7,48 m.d. (d, $J=8\text{Hz}$, 1H),

15

δ_{H_5} = 8,08 (d, $J=14,3\text{Hz}$, 1H),

δ_{H_2} = 9,0 m.d. (s. 1H).

IR spektras:

20

1700, 1630, 1480, 1370, 1275, 1240, 1060, 960 cm^{-1} .

2 PAVYZDYS. 1-etil-6-fluor-4-oksi-7-(4-karboetoksi-1-piperazinil)-1,4-dihidrochinolin-3-karboksilboro diacetatas

25

1-etil-6-fluor-4-oksi-7-chlor-1,4-dihidrochinolin-3-karboksilboro diacetatas (2,37 g; 0,006 moliai) ir 1-karboetoksipiperazinas (3,78 g; 0,024 moliai) suspenduojami i 1-metil-2-pirolidoną (9,5 ml) ir maišoma 9 val. 30°C temperatūroje. Reakcijai pasibaigus pridedama absoliutaus etanolio (19 ml) ir reakcijos mišinys maišomas 2 val. kambario temperatūroje. Gautas produktas nusiurbiamas, plaunamas etanolium ir džiovinamas vakuume 80°C temperatūroje. Gautas 1-etil-6-fluor-4-oksi-7-(4-karboetoksi-1-piperazinil)-1,4-dihidrochinolin-3-karboksilboro diacetatas (2,7 g; 37%), lyd.t. 235-238°C.

35

Spektroskopijos duomenys:

^1H BMR spektras (CF_3COOH , TMS) (užrašytas naudojant prietaisą, veikiantį 60 MHz dažniu):

5

$\delta_{\text{CH}_3}=1,53$ (t, $J=7\text{Hz}$, 3H),
 $\delta_{\text{CH}_3}=1,97$ (t, $J=7\text{Hz}$, 3H),
 $\delta_{\text{CH}_3}=2,4$ (s, 6H),
 δ_{CH_2} (piperazinil) = 4,0 (m, 8H),
 $\delta_{\text{NCH}_2}=4,53$ (q, $J=7\text{Hz}$, 2H),
 $\delta_{\text{OCH}_2}=5,03$ (q, $J=7\text{Hz}$, 2H),
 $\delta_{\text{H}_8}=7,7$ (d, $J=6\text{Hz}$, 1H),
 $\delta_{\text{H}_5}=8,4$ (d, $J=12\text{Hz}$, 1H),
 $\delta_{\text{H}_2}=9,6$ m.d. (s, 1H).

15

^{19}F BMR spektras (CF_3COOH , CFCl_3) (užrašytas prietaisu, veikiančiu 60MHz dažniu):

$\delta_{\text{F}}=-114,0$ m.d. (dd, $J=12\text{Hz}$, 6Hz).

20

IR spektras:

1700, 1635, 1490, 1375, 1285, 1240, 1060, 970 cm^{-1} .

25

3 PAVYZDYS. 1-ciklopropil-6-fluor-4-oksi-7-(1-piperazinil)-1,4-dihidrochinolin-3-karboninė rūgštis

30

1-ciklopropil-6-fluor-4-oksi-7-(4-karboetoksi-1-piperazinil)-1,4-dihidrochinolin-3-karboksilboro diacetatas (10 g, 0,0188 moliai) suspenduojamas 10% KOH (187 ml) ir 1,5 val. šildomas užvirimo temperatūroje. Po reakcijos mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir acto rūgšties pagalba pH nustatomas 7,2-7,4. Reakcijos mišinys dar maišomas 30 min., nuosėdos nusiurbiamos, plaunamos vandeniu ir džiovinamos. Gaunamas 1-ciklopropil-6-fluor-4-oksi-7-

35

(1-piperazinil)-1,4-dihidrochinolin-3-karboninė rūgštis (5,95 g, 96%), lyd.t. 258-263°C.

4 PAVYZDYS. 1-ciklopropil-6-fluor-4-oksi-7-(1-piperazi-
nil)-1,4-dihidrochinolin-3-karboninės rūgš-
ties hidrochlorido monohidratas

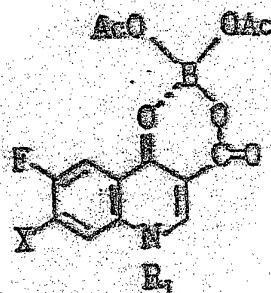
1-ciklopropil-6-fluor-4-oksi-7-(4-karboetoksi-1-piperazinil)-1,4-dihidrochinolin-3-karboksilboro
10 diacetatas (3 g, 0,0056 moliai) suspenduojamas 10% KOH (56 ml) ir 1,5 val. kaitinamas užvirimo temperatūroje. Reakcijai pasibaigus pridedama koncentruotos HCl (8 ml) ir 30 min. kaitinama 80°C temperatūroje. Po to
15 reakcijos mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros, pridedama etanolio (14 ml), maišoma dar 30 min., gautos nuosėdos nusiurbiamos, plaunamos vandeniu ir
džiovinamos iki pastovaus svorio. Gaunamas 1-ciklopropil-6-fluor-4-oksi-7-(1-piperazinil)-1,4-
dihidrochinolin-3-karboninės rūgšties hidrochlorido
20 monohidratas (1,98 g, 92%), lyd.t. 282-288°C.

5 PAVYZDYS. 1-etil-6-fluor-4-oksi-7-(1-piperazinil)-
1,4-dihidrochinolin-3-karboninė rūgštis

1-etil-6-fluor-7-(4-karboetoksi-1-piperazinil)-1,4-
dihidrochinolin-3-karboksilboro diacetatas (1,04 g, 0,002 moliai) suspenduojamas į 10% KOH (16 ml) ir
etanolį (12 ml) ir kaitinama 11 val. esant mišinio užvirimo temperatūrai. Po to mišinys atšaldomas iki
30 15°C, 15% HCl pagalba pH nustatoma 7,2-7,4 ir maišoma šioje temperatūroje dar 30 min. Gautos nuosėdos nusiurbiamos, plaunamos vandeniu ir džiovinamos iki
pastovaus svorio vakuuminėje džiovykloje 100°C temperatūroje. Gaunamas 1-etil-6-fluor-4-oksi-7-(1-
35 piperazinil)-1,4-dihidrochinolin-3-karboninė rūgštis (0,6 g, 93%), lyd.t. 218-221°C.

Tokiu būdu, siūlomame išradime yra gautas biologiškai aktyvus junginys, turintis bendrą formulę II, kuriame halogeno atomo 7-je padėtyje pradiniam junginyje 1-pakeisto-6-fluor-7-halogen-4-oksi-1,4-dihidrochinolin-3-karboksilbora diacetate, turinčiame bendrą formulę III

10

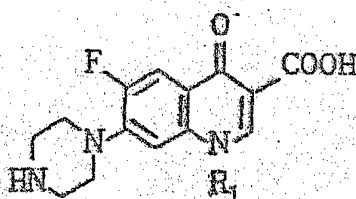


III

15 kuriame X-F arba Cl, R₁ toks pats kaip anksčiau minėta, nukleofilinis pakeitimas antriniu aminu yra atliktas švelnesnėse reakcijos sąlygose, tuo pačiu sumažinant gauto pakeitimo produkto 6-je padėtyje kiekį.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. 1-Pakeistos-6-fluor-4-oksi-7-(1-piperazinil)-1,4-dihidrochinolin-3-karboninės rūgšties, turinčios bendrą formulę II

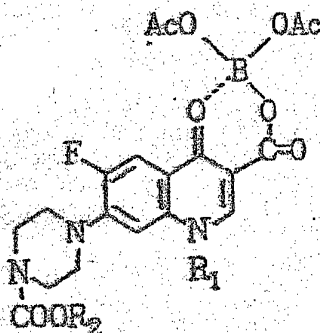


II,

10

- kurioje R_1 yra žemesnis alkilas, žemesnis cikloalkilas arba 2,4-difluorfenilas, gavimo būdas, arba šis junginys II paverčiamas farmaciškai priimtina rūgščia prijungimo druska, tokia kaip hidrochloridas arba laktatas ir hidratai, pasižymintis tuo, kad atliekama halogeno atomo nukleofilinis pakeitimas 7-je padėtyje piperazinu ir hidrolizė, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginys, turintis bendrą formulę I

20



I,

25

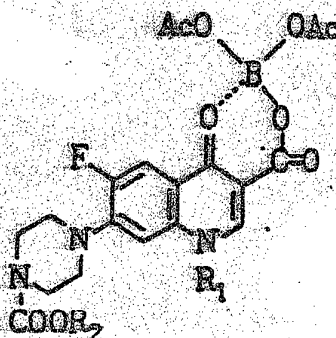
- kurioje R_1 - toks pats kaip aukščiau minėta ir R_2 yra žemesnis alkilas arba nebūtinai pakeistas fenilas, yra hidrolizuojamas šarminėje terpėje ir, nebūtinai, gautas junginys, kurio bendra formulė II yra paverčiamas farmaciškai priimtina rūgščia prijungimo druska, tokia kaip hidrochloridas arba laktatas ir hidratai.

35

2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pakeitimas vykdomas vandeninėje arba etanolinėje/vandeninėje terpėje.

3. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pakeitimas vykdomas temperatūrų intervale nuo 50°C iki reakcijos mišinio užvirimo temperatūros.

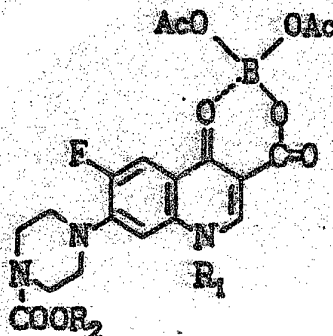
4. 1-Pakeisto-6-fluor-4-oksi-7-(4-pakeisto-1-piperazi-
10 nil)-1,4dihidrochinolin-3-karboksilboro diacetatas, turintis bendrą formulę I



I,

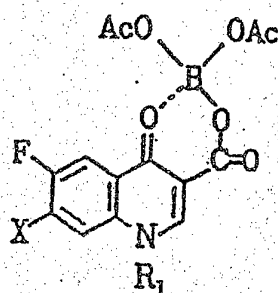
kurioje R₁ yra žemesnis alkilas, žemesnis cikloalkilas arba 2,4-difluorfenilas ir R₂ yra žemesnis alkilas arba nebūtinai pakeistas fenilas, kaip pradinis produktas, junginio, kurio bendra formulė II gavimo būde
25 atskirtoje formoje arba "in situ".

5. 1-Pakeisto-6-fluor-4-oksi-7-(4-pakeisto-1-piperazi-
nil)-1,4- dihidrochinolin-3-karboksilboro diacetato, turinčio bendrą formulę I



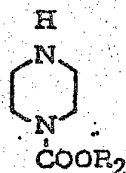
I,

kurioje R_1 yra žemesnis alkilas, žemesnis cikloalkilas arba 2,4-difluorfenilas ir R_2 yra žemesnis alkilas arba nebūtinai pakeistas fenilas, gavimo būdas, kuriame yra atliekamas halogeno atomo nukleofilinis pakeitimas 7-je padėtyje, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 1-pakeisto-6-fluor-7-halogen-4-oksi-1,4-dihidrochinolin-3-karboksilboro diacetate, kurio bendra formulė III



III,

kurioje X yra F arba Cl, R_1 toks pats kaip aukščiau minėta, yra atliekamas halogeno atomo 7-je padėtyje nukleofilinis pakeitimas 1-pakeistu piperazinu, turinčiu formulę



kurioje R_2 toks pats kaip aukščiau minėta.

6. Būdas pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pakeitimas vykdomas organiniame tirpiklyje, tokiaime kaip piridinas, dimetilsulfoksidas, dimetilformamidas, 1-metil-2-pirolidonas, geriau, 1-metil-2-pirolidonas.

7. Būdas pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pakeitimas vykdomas temperatūrų intervale nuo 0°C iki 40°C, geriau, nuo 20°C iki 30°C.