

(19)



(10) **LT 3274 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **3274**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 401/04**

(21) Paraiškos numeris: **IP510**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 05 05**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 11 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1995 05 25**

(60) SU duomenys: **SU 4613227, 1988 12 30**

(31,32,33) Prioritetas: **2447/87, 1987 12 31, YU**

(72) Išradėjas:

Nataša Zupančič, SI

Boris Šket, SI

Marko Zupan, SI

Pavel Zupet, SI

Marjeta Globokar, SI

(73) Patento savininkas:

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

(74) Patentinis patikėtinis:

Angelė Gurklytė, 2, Patentinių paslaugų centras, UAB, J. Basanavičiaus g. 11/1, 2600 Vilnius, LT

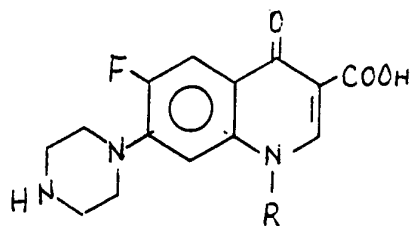
(54) Pavadinimas:

**1-Pakeistos 6-fluor-4-okso-7-(1-piperazinil)-1,4-dihidrochinolin-3-karboksirūgšties
gavimo būdas**

(57) Referatas:

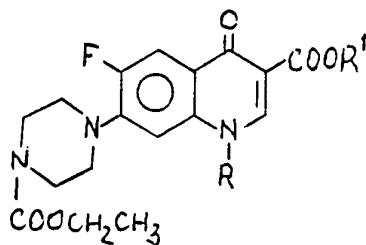
Pasiūlytas 1-pakeistos 6-fluor-4-okso-7-(1-piperazinil)-1, 4-dihidrochinolin-3-karboksirūgšties, turinčios I formulę

LT 3274 B



I,

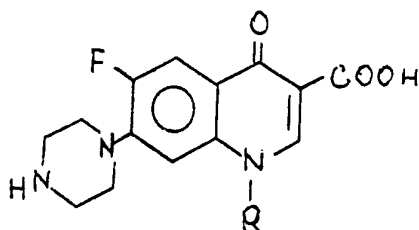
kurioje R yra CH_2CH_3 , ciklopropilas, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, gavimo būdas, pagal kurį 1-pakeista 6-fluor-4-okso-7-(4-karboetoksi-1-piperazinil)-1, 4-dihydrochinolin-3-karboksirūgštis arba jos esteris, turintys formulę II:



II,

kurioje R turi anksčiau nurodytas reikšmes, o R^1 yra vandenilio atomas arba etilo grupė, hidrolizuojami šarminėje terpėje.

Šis išradimas priklauso organinės sintezės sričiai ir liečia 1-pakeistos 6-fluor-4-okso-7-(1-piperazinil)-1,4-dihidrochinolin-3-karboksirūgšties gavimo būdą, turinčios I formulę:



I

kurioje R=etilas, ciklopropilas arba hidroksietilas.

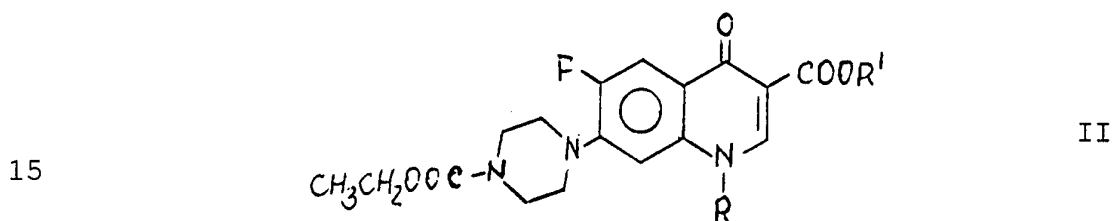
I formulės junginiai yra naudojami medicinoje uždegiminių procesų gydymui. Jie pasižymi plačiu aktyvumu spektru kaip prieš gramteigiamas, taip ir prieš gramneigiamas bakterijas.

Patentinėje literatūroje yra atskleistas junginių, turinčių bendrą I formulę, gavimo būdas, kaip, pavyzdžiui, chloropakeisto darinio padėtyje 7 reakcija su piperazinu Japonijos patentinėse paraiškose Nr. 66686/1979 ir Nr. 33453/1980, eksponuotose VFR paraiškose Nr. 2840910 ir Nr. 3308909, o taip pat kaip alkileterio hidrolizės reakcija Belgijos patente Nr. 890223.

Belgijos patente Nr. 890223 aprašyta sintezė, kurios paskutinė stadija yra R_1 -6-fluor-4-okso-7-(1-piperazinil)-1,4-dihidrochinolin-3-karboksirūgšties (R_1 =etilas, vinilas) molekulės 3 padėtyje esančios esterinės grupės hidrolizė ir atitinkamai analogiškame 4-chinoline esterinės grupės hidrolizė, kur piperazino grupės, sujungtos chinolono 7 padėtyje, 4 padėtyje yra žemesnio alkilo grupės.

Reikėjo junginių, turinčių I formulę, naujo gavimo būdo, kuris būtų paprastas, junginį būtų lengva išskirti, su norimo produkto didele išeiga, ir šis būdas turi skirtis nuo jau esamų minėtų junginių gavimo būdų.

Šio išradimo būdas realizuojamas taip, kad 1-pakeista 6-fluor-4-okso-7-(4-karboetoksi-1-piperazinil)-1,4-dihidrochinolin-3-karboksirūgštį arba jos etilo esterį, turinčius bendrą formulę II



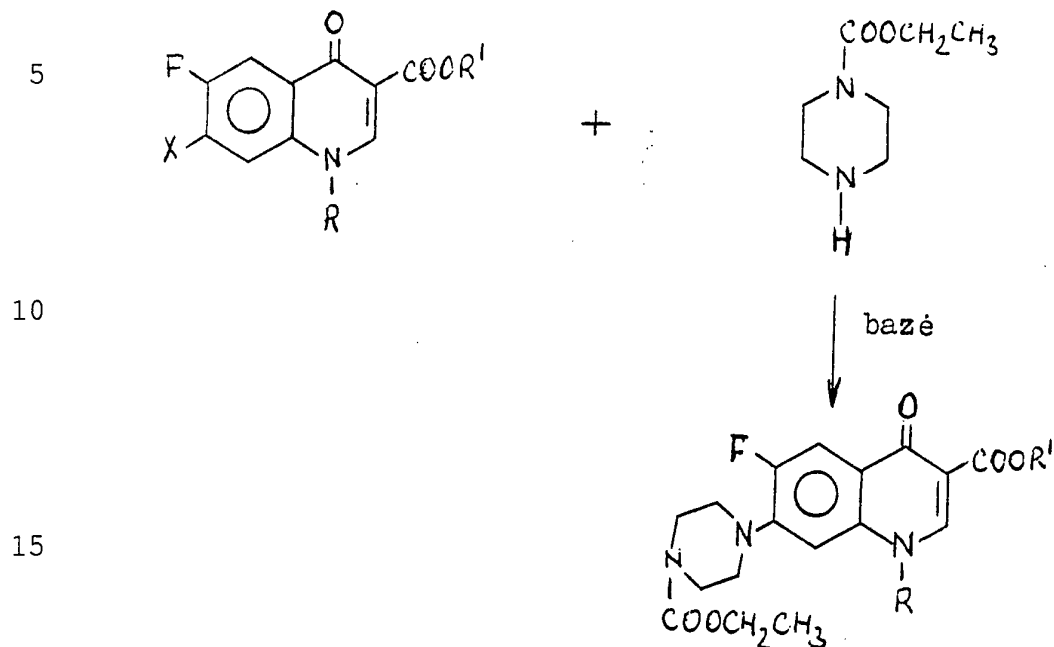
kurioje R turi anksčiau nurodytas reikšmes, o R¹ yra vandenilio atomas arba etilo grupė, hidrolizuoja šarminėje terpėje iki I junginio gavimo.

Hidrolizė geriausiai atliekama vandeniniame etanolio ir KOH tirpale ir reakcijos mišinio virimo temperatūroje su grįžtamuoju šaldytuvu.

Gauta 1-pakeista 6-fluor-4-okso-7-(1-piperazinil)-1,4-dihidrochinolin-3-karboksirūgštis druskos pavidale neutralizuojama, ir po to perkristalinama, pavyzdžiui, iš N,N-dimetilformamido ir etanolio mišinio.

Junginys, turintis II formulę, kurioje R¹ yra etilo grupė, yra naujas junginys. Naujas etilo esteris gaunamas iš 1-pakeistos 6-fluor-7-halogen-4-okso-1,4-dihidrochinolin-3-karboksirūgšties etilo esterio. Junginys, turintis II formulę, kurioje R¹ yra vandenilio atomas, gaunamas taip pat iš 1-pakeistos 6-

fluor-7-halogen-4-okso-1,4-dihidrochinolin-3-karboksirūgštis, kaip pateiktoje žemiau reakcijos schemeje:



kurioje $R = \text{CH}_2\text{CH}_3$, ciklopropilas, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

20

$R^1 = \text{H}$, CH_2CH_3

$X =$ toks halogenas, kaip Cl, F

25 Reakcija atliekama poliniuose organiniuose tirpikliuose arba jų mišiniuose tokiuose, kaip N,N-dimetilformamidas, acetonitrilas, piridinas, 2-metil-5-etilpiridinas, 1-metilpirolidonas, dimetilsulfoksidas ir t. t., esant agento, surišančio susidariusį HX. Šiam tikslui
30 galima naudoti tokį reagentą, kaip 1-karboetoksipiperaziną arba kokią nors kitą bazę, pavyzdžiui, natrio arba kalio karbonatą.

Junginys, turintis II formulę, yra lengvai prieinamas
35 ir gaunasi aukšto grynumo laipsnio pagal aprašytą, bet ne pareikštą šioje paraiškoje gavimo būdą.

- Šiame procese piperazino darinys, būtent 1-karbo-
etoksipiperazinas, naudojamas tik 10% pertekliuje ir
baze naudojamas pigus kalio karbonatas, kas
supaprastina išskyrimo procesą ir išsprendžia
5 nutekamųjų vandenų apdorojimo problemą, kuriuose pagal
būdą, aprašytą VFR patente Nr. 2840910, yra
nesureagavęs piperazinas, kadangi tame metode
piperazinas naudojamas dideliame pertekliuje.
- 10 Be to, pagal žinomą techniką esterio hidrolizė
atliekama atskiroje stadijoje, tuo tarpu siūlomame būde
esterio hidrolizė ir dekarboksilinimas atliekamas
vienos stadijos metu.
- 15 Iki šiol niekur literatūroje nebuvo atskleistas
junginių, turinčių I formulę, gavimas paraiškoje
siūlomos sintezės keliu; tai susiję su 1-alkil-6-
fluoro-7-(4-karboetoksi-1-piperazinil)-4-okso-1,4-di-
hidrochinolin-3-karboksirūgšties kaip pradinio junginio
20 panaudojimu. Pagal šį išradimą junginys hidrolizuojamas
ir dekarboksilinamas šarminės terpės sąlygomis.
- Būde pagal išradimą, charakterizuojamame išradimo
apibrėžties 1-3 punktais, pradinėmis medžiagomis
25 naudojami labai grynai ir turintys naujumą (išskyrus
vieną) junginiai, o galutiniai produktai yra pakankamai
gero grynumo laipsnio. Išankstinis azoto atomo
funkcionalizavimas piperazine karboetoksi grupe inhi-
buoja įvairias pašalines reakcijas, kurios galimos I
30 junginio sintezės eigoje. Priemaišų kiekis galutiniame
produkte, susintetintame pagal būdą sutinkamai su
išradimu, esminiai mažesnis, negu produkte, susin-
tetintame pagal žinomą technikos lygį (produkte pagal
išradimą priemaišų kiekis, išmatuotas plonasluoksnės
35 chromatografijos metodu, yra mažesnis negu 0,5%, o
produkte pagal žinomą technikos lygį - apie 1%). Tokia
charakteristika, kaip pagerintas grynumo laipsnis, yra

pakankamai svarbi junginiams, naudojamiems farmakopėje, kur pastebima užteršiančių priemaišų kiekio apatinės ribos mažinimo tendencija.

- 5 Čia aprašytas junginio, atvaizduoto I formule, gavimo ir išskyrimo būdas yra paprastas, ir tuo pačiu pasiekiamos aukštos išeigos.

10 Toliau išradimas smulkiau iliustruojamas tokiais pavyzdžiais, kuriuos, tačiau, nereikia suprasti kaip apribojančius.

I pavyzdys

- 15 1-Etil-6-fluor-4-okso-7-(1-piperazinil)-1,4-dihidrochinolin-3-karboksirūgštis.

1-Etil-6-fluor-4-okso-7-(4-karboetoksi-1-piperazinil)-1,4-dihidrochinolin-3-karboksirūgšties etilo esteris
20 (0,838 g, 0,002 mol) suspenduojamas etanolio (12 ml) ir 10% vandeninio KOH tirpalo (18 ml) mišinyje ir kaitinamas 10 val. reakcijos mišinio virimo temperatūroje su grįžtamuoju šaldytuvu (reakcijos eiga sekama plonasluoksnės chromatografijos pagalba: SiO₂; etanolis:amoniakas=72:20). Pasibaigus reakcijai, tirpiklis nudistiliuojamas vakuumu, pridedama 15% HCl (15 ml), tirpalas filtruojamas, po to tirpalo pH padaromas lygus 7, naudojant 10% KOH. Susidarę nuosėdos filtruojamos, praplaunamos vandeniu ir džiovinamos. Taip išskiriama
25 1-etil-6-fluor-4-okso-7-(1-piperazinil)-1,4-dihidrochinolin-3-karboksirūgštis (0,478 g, 75%), lyd. t. 216-220°C.

Spektriniai duomenys atitinka literatūrinius duomenis.

2 pavyzdys

1-Etil-6-fluor-4-okso-(1-piperazinil)-1,4-dihidrochinolin-3-karboksirūgštis

5

1-Etil-6-fluor-4-okso-7-(4-karboetoksi-1-piperazinil)-1,4-dihidrochinolin-3-karboksirūgštis (0,391 g, 0,001 mol) suspenduojama etanolio (6 ml) ir 10% vandeninio KOH tirpalo (8 ml) mišinyje, ir kaitinama 10 val. reakcijos mišinio virimo temperatūroje su grįžtamuoju šaldytuvu (reakcijos eiga sekama pagal plonasluoksnės chromatografijos duomenis: SiO₂; etanolis:amoniakas = 72:20). Pasibaigus reakcijai, tirpiklis nudistiliuojamas vakuumė, pridedama 15% HCl (10 ml), ir neskaidrus tirpalas filtruojamas ir neutralizuojamas 10% KOH. Gautos nuosėdos filtruojamos nusiurbiant, praplaunamos vandeniu ir džiovinamos.

Taip išskiriama 1-etil-6-fluor-4-okso-7-(1-piperazinil)-1,4-dihidrochinolin-3-karboksirūgštis (0,240 g; 75%), lyd.t. 216-220°C.

Spektriniai duomenys atitinka literatūrinius duomenis.

25 **3 pavyzdys**

1-Ciklopropil-6-fluor-4-okso-7-(1-piperazinil)-1,4-dihidrochinolin-3-karboksirūgštis.

30 1-Ciklopropil-6-fluor-7-(4-karboetoksi-1-piperazinil)-4-okso-1,4-dihidrochinolin-3-karboksirūgšties etilo esteris (0,431 g, 0,001 mol) suspenduojama etanolyje (6 ml) ir 10% vandeniniame KOH tirpale (9 ml), ir kaitinama 8 val. reakcijos mišinio virimo temperatūroje su grįžtamuoju šaldytuvu. Po to tirpiklis nudistiliuojamas vakuumė, į sausą liekaną pripilama 5 ml vandens, ir pH padaromas lygus 1 su 15% HCl vandeniniu

tirpalu, neskaidrus tirpalas filtruojamas ir neutralizuojamas 10% KOH vandeniniu tirpalu iki pH 7. Gautos nuosėdos filtruojamos, praplaunamos vandeniu ir džiovinamos. Gaunama 1-ciklopropil-6-fluor-4-okso-7-(1-piperazinil)-1,4-dihidrochinolin-3-karboksirūgštis (0,286 g, 86%), lyd. t. 255-257⁰C. Spektriniai duomenys atitinka literatūrinius duomenis.

4 pavyzdys

10

1-(2-Hidroksietil)-6-fluor-4-okso-7-(1-piperazinil)-1,4-dihidrochinolin-3-karboksirūgštis.

15

1-(2-Hidroksietil)-6-fluoro-4-okso-7-(4-karboetoksi-1-piperazinil)-1,4-dihidrochinolin-3-karboksirūgštis (0,407 g, 0,001 mol) suspenduojama etanolyje (6 ml) ir 10% KOH vandeniniame tirpale (9 ml) ir kaitinama 14 val ir 45 min. reakcijos mišinio virimo temperatūroje su grįžtamuoju šaldytuvu. Pasibaigus reakcijai, tirpiklis nudistiliuojamas vakuume, į liekaną pripilama 5 ml vandens ir parūgštinama iki pH 1 15% vandeniniu HCl tirpalu. Neskaidrus tirpalas filtruojamas, neutralizuojamas iki pH 7 10% vandeniniu KOH tirpalu, ir gautos nuosėdos filtruojamos. Taip gaunama 1-(2-hidroksietil)-6-fluoro-4-okso-7-(1-piperazinil)-1,4-dihidrochinolin-3-karboksirūgštis (0,320 g, 96%, lyd. t. virš 300⁰C) po perkristalinimo iš etanolio-vandens mišinio.

25

30

Spektriniai duomenys atitinka literatūrinius duomenis.

5 pavyzdys

35

1-Etil-6-fluor-4-okso-7-(4-karboetoksi-1-piperazinil)-1,4-dihidrochinolin-3-karboksirūgšties etilo esteris.

1-Etil-6,7-difluoro-4-okso-1,4-dihidrochinolin-3-karboksirūgšties etilo esteris (0,562 g, 0,0020 mol),

1-karbetoksipiperazinas (0,348 g, 0,0022 mol) ir kalio karbonatas (0,303 g, 0,0022 mol) suspenduojama N,N-dimetilformamide (6 ml) ir kaitinama 4 val. reakcijos mišinio virimo temperatūroje su grįžtamuoju šaldytuvu.

5 Reakcija sekama plonasluoksnės chromatografijos pagalba (SiO_2 , etanolis:amoniakas=72:20). Pasibaigus reakcijai, tirpiklis nudistiliuojamas vakuume, pripilama vandens (20 ml) ir ekstrahuojama chloroformu. Chloroforminis sluoksnis džiovinamas, tirpiklis nudistiliuojamas

10 vakuume, sausa liekana dar kartą praplaunama vandeniu ir perkristalinama iš etanolio. Taip išskiriama 1-etil-6-fluoro-4-okso-7-(4-karboetoksi-1-piperazinil)-1,4-dihidrochinolin-3-karboksirūgšties etilo esteris (0,448 g, 53%), lyd. t. 198-202°C.

15

Spektriniai duomenys:

^1H BMR (CDCl_3), TMS): δ_{CH_3} =1,20-1,33 m.d. (m, 9H), δ_{H} (piperazinil)=3,25 m.d. (m, 4H), 3,67 m.d. (m, 4H),

20 δ_{CH_2} =4,00-4,60 m.d. (m, 6H), δ_{H_8} =6,70 m.d., $^{40}\text{JFH}_8 = 7$ Hz, ^1H $\delta_{\text{H}_5} = 7,95$ m.d. (d, $^3\text{JFH}_5 = 13$ Hz, 1H), δ_{H_2} =8,32 m.d. (s, 1H)

^{19}F BMR (CDCl_3 , CCl_3F): $\delta_{\text{F}} = -123,00$ m.d. (dd, $^3\text{JFH}_5 = 13$ Hz,

25 $^4\text{JFH}_8 = 7$ Hz).

Elementinė analizė: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{FH}_3\text{O}_5$: apskaičiuota: 419,185635

rasta: 419,1853

30

Masių spektras: m/z: 420 ($\text{M}^+ + 1$, 4%), 419 (M^+ , 16%), 348 (20), 347 (100), 245 (8), 318 (9), 56 (27), 32 (12).

6 pavyzdys

35

1-Etil-6-fluor-4-okso-7-(4-karboetoksi-1-piperazinil)-1,4-dihidrochinolin-3-karboksirūgštis

1-Etil-6-fluor-4-okso-7-chloro-1,4-dihidrochinolin-3-karboksirūgštis (0,270 g, 0,001 mol) ir 1-karbetoksi-piperazinas (0,632 g, 0,004 mol) suspenduojama 2-metil-5-etilpiridine (4 ml) ir 1-metilpirolidone (2 ml) ir kaitinama 4 val. reakcijos mišinio virimo temperatūroje su grįžtamuoju šaldytuvu. Pasibaigus reakcijai, pripilama 10 ml chloroformo, tirpalas praplaunamas 10% vandeniniu HCl tirpalu ir po to vandeniui iki tirpalo neutralios reakcijos. Chloroforminis sluoksnis džiovina-
 10 namas, o tirpiklis nudistiliuojamas vakuume. Sausa biri liekana praplaunama etanoliu ir džiovinama. Taip gaunama 1-etil-6-fluoro -7-(4-karbetoksi-1-pipera-
 zininil)-4-okso-1,4-dihidrochinolin-3-karboksirūgštis
 15 (0,195 g, 50%), lyd. t. 270-273°C.

Spektriniai duomenys:

¹H BMR (CF₃COOH, TMS): δ_{CH₃} = 42 m.d. (³J = 6,4 Hz, t, 3H), δ_{CH₃} = 1,78 m.d. (t, J = 6,4 Hz, 3H),
 20 δ_H(piperazinil) = 3,88 m.d. (m, 8H), δ_{CH₂} = 4,41 m.d. (k, 6,4 Hz, 2H), δ_{CH₂} = 4,84 m.d. (k, J=6,4 Hz, 2H),
 δ_{H₈} = 7,40 m.d. (d, ⁴JFH₈ = 6,5 Hz, 1H), δ_{H₅} = 8,27 m.d. (d, ³JFH₅ = 13 Hz, 1H), δ_{H₂} = 9,28 m.d. (c, 1H).

25 ¹⁹F BMR (CF₃COOH, CCl₃F): δ_F = -112,07 m.d. (dd, ³JFH₅ = 13 Hz, ⁴JFH₈ = 6,5 Hz)

Masių spektras m/z: 392 (M⁺+1, 3%), 391 (M⁺, 15%), 348 (15), 347 (100), 151 (14), 83 (12), 56 (19), 44 (15),
 30 43 (11).

Elementinė analizė C₁₉H₂₂FN₃O₅: apskaičiuota: 391, 154,

35 rasta: 391, 154.

7 pavyzdys

1-Ciklopropil-6-fluoro-7-(4-karboetoksi-1-piperazinil)-
 4-okso-1,4-dihidrochinolin-3-karboksirūgšties etilo
 5 esteris

1-Ciklopropil-6,7-difluor-4-okso-1,4-dihidrochinolin-3-
 karboksirūgšties etilo esteris (0,439 g, 0,0015 mol),
 1-karboetoksi-piperazinas (0,26 g, 0,00165 mol ir kalio
 10 karbonatas (0,228 g, 0,00165 mol) suspenduojama N,N-
 dimetilformamide ir kaitinama 4 val. reakcijos mišinio
 virimo temperatūroje. Pasibaigus reakcijai, tirpiklis
 nudistiliuojamas vakuume, pripilama 20 ml vandens ir
 ekstrahuojama chloroformu.

15 Chloroforminis sluoksnis džiovinamas ir kieta fazė
 pašalinama. Taip gaunama 1-ciklopropil-6-fluoro-7-(4-
 karboetoksi-1-piperazinil)-4-okso-1,4-dihidrochinolin-3
 karboksirūgšties etilo esteris. (0,529 g, 82%). Gautas
 20 produktas perkristalinamas iš etanolio, lyd. t. 225-
 229°C.

Spektriniai duomenys:

25 ^1H BMR (CDCl_3 , TMS): $\delta_{\text{CH}_3, \text{CH}_2, \text{H}(\text{ciklopropil})} = 1,45$ (m,
 10H), $\delta_{\text{H}}(\text{piperazinil})$, $\text{H}(\text{ciklopropil}) = 3,32$ m.d. (m,
 5H) $3,73$ m.d. (m, 4H), $\delta_{\text{CH}_2\text{CH}_2} = 4,32$ m.d. (m, 4H), $\delta_{\text{H}_8} =$
 $7,20$ m.d. (d, $^4\text{JFH}_8 = 6,4$ Hz, 1H), $\delta_{\text{H}_5} = 7,87$ m.d. (d,
 $^3\text{JFH}_5 = 13$ Hz, 1H), $\delta_{\text{H}_2} = 8,43$ m.d. (c, 1H).

30 ^{19}F BMR (CF_3COOH , CCl_3F): $\delta_{\text{F}} = -112,57$ m.d. (dd, $^3\text{JFH}_5 =$
 13 Hz, $^4\text{JFH}_8 = 6,5$ Hz)

35 Masių spektras: m/z: 432 ($\text{M}^+ + 1$, 6%), 431 (M^+ , 21%), 386
 (8), 360 (21), 359 (100), 329 (6), 257 (6), 230 (6),
 229 (5), 56 (26).

8 pavyzdys

1-Ciklopropil-6-fluoro-7-(4-karboetoksi-1-piperazinil)-
4-okso-1,4-dihidrochinolin-3-karboksirūgštis

5

1-Ciklopropil-6,7-difluoro-4-okso-1,4-dihidrochinolin-
3-karboksirūgštis (0,265 g, 0,001 mol), 1-karbo-
etoksipiperazinas (0,174 g, 0,0011 mol) ir kalio
karbonatas (0,152 g, 0,0011 mol) suspenduojama N,N-
10 dimetilformamide (10 ml) ir kaitinama 2,5 val.
reakcijos mišinio virimo temperatūroje su grįžtamuoju
šaldytuvu. Pasibaigus reakcijai, tirpiklis nudistiliuo-
jamas vakuume, į sausą liekaną pripilama vandens (10
ml), ir neutralizuojama iki pH neutralaus su 15% HCl.
15 Nuosėdos filtruojamos ir džiovinamos. Gautas produktas
perkristalinamas iš dimetilformamido.

Taip gaunama 1-ciklopropil-6-fluoro-7-(4-karboetoksi-1-
piperazinil)-4-okso-1,4-dihidrochinolin-3-
20 karboksirūgštis (0,282 g, 70%), lyd. t. 250°C.

Spektriniai duomenys:

¹H BMR (CF₃COOH, TMS): δ_{CH₃,H}(ciklopropil) = 1,50 m.d.
25 (m, 7H), δ_H (piperazinil), H (ciklopropil) = 3,92 m.d.
(m, 9H), δ_{CH₂} = 4,41 m.d. (k, J = 6,4 Hz, 2H), δ_{H₈} = 7,88
m.d. (d, ⁴JFH₈ = 6,5 Hz), δ_{H₅} = 8,27 m.d. (d, ³JFH₅ = 13
Hz, 1H), δ_{H₂} = 9,32 m.d. (s, 1H).

30 ¹⁹F BMR (CF₃COOH, CFCl₃): δ_F = -112, 40 m.d. (dd, ³JFH₅ =
13 Hz, ⁴JFH₈ = 6,5 Hz).

Masių spektras m/z: 404 (M⁺ + 1, 4%), 403 (M⁺, 21%), 360
(28), 359 (100), 347 (14), 289 (14), 287 (15), 257
35 (12), 245 (17), 57 (11), 56 (30), 44 (26).

Elementinė analizė C₂₀H₂₂FN₃O₅: apskaičiuota: 403,154

rasta: 403,150

9 pavyzdys

5

1-Ciklopropil-6-fluor-7-(4-karboetoksi-1-piperazinil)-
4-okso-1,4-dihidrochinolin-3-karboksirūgštis

10

1-Ciklopropil-6-fluor-7-chlor-4-okso-1,4-dihidrochino-
lin-3-karboksirūgštis (0,281 g, 0,001 mol) ir 1-
karboetoksipiperazinas (0,632 g, 0,004 mol)
suspenduojama 2-metil-5-etilpiridine (8 ml) ir 1-
metilpirolidone (2 ml) ir kaitinama 4 val, reakcijos
mišinio virimo temperatūroje su grįžtamuoju šaldytuvu.

15

Pasibaigus reakcijai, pripilama 20 ml chloroformo į
šaltą tirpalą, ir gautas tirpalas praplaunamas 15%
vandeniniu HCl tirpalu, o po to vandeniu iki neutralios
reakcijos. Chloroforminis sluoksnis džiovinamas, ir
tirpiklis nudistiliuojamas. Liekana praplaunama
etanoliu ir džiovinama.

20

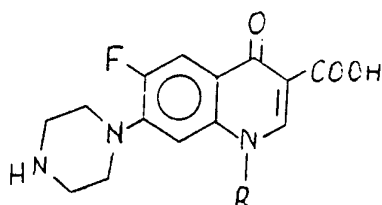
Taip gaunama 1-ciklopropil-6-fluoro-7-(4-karboetoksi-1-
piperazinil)-4-okso-1,4-dihidrochinolin-3-karboksi-
rūgštis (0,222 g, 55%), lyd.t. virš 250°C.

25

Gautas produktas perkristalinamas iš N,N-dimetil-
formamido.

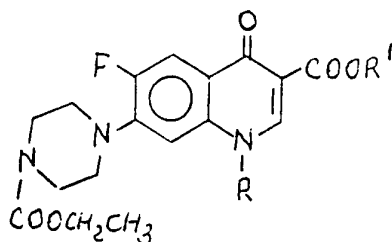
IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. 1-Pakeistos 6-fluor-4-okso-7-(1-piperazinil)-1,4-dihidrochinolin-3-karboksirūgštis, turinčios I formulę



I,

kurioje R -etilas, ciklopropilas arba hidroksietilas, gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad 1-pakeistą 6-fluor-4-okso-7-(4-karbetoksi-1-piperazinil)-1,4-dihidrochinolin-3-karboksirūgštį arba jos esterį, turinčius bendrą II formulę



II,

kurioje R turi tas pačias reikšmes, kurios nurodytos aukščiau, o R¹ yra vandenilio atomas arba etilo grupė, veikia šarminiu tirpalu.

2. Būdas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad šarminiu tirpalu naudojama etanolio ir bazės, tokios kaip KOH, vandeninio tirpalo mišinys.

3. Būdas pagal 1 ir 2 punktus, besiskiriantis tuo, kad reakcija atliekama reakcijos mišinio virimo temperatūroje.