



(B) (11) **KUULUTUSJULKAISU  
UTLÄGGNINGSSKRIFT**

86185

C (45) Patentti myönnetty  
Patent meddelat 27 07 1992

(51) Kv.1k.5 - Int.c1.5

C 07F 5/02 // C 07D 215/58

**SUOMI-FINLAND**

(FI)

**Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patentihakemus - Patentansökning **873442**  
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag **07.08.87**  
(24) Alkupaivä - Löpdag **09.12.86**  
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig **07.08.87**  
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. -  
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad **15.04.92**  
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan **HU86/00066**  
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet  
09.12.85 HU 4690/85 P

(71) Hakija - Sökande

1. **Chinoin Gyogyszer es Vegyeszeti Termekek Gyara Rt, 1-5 To utca, Budapest, Hungary, (HU)**

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. **Hernecz, Istvan, 53, Molnar u., Budapest, Hungary, (HU)**
2. **Kereszturi, Geza, 1/b Szena ter, Budapest, Hungary, (HU)**
3. **Vasvari, Lelle, 33 Goldmark K. u., Budapest, Hungary, (HU)**
4. **Horvath, Agnes, 30/a, Budenz u., Budapest, Hungary, (HU)**
5. **Balogh, Maria, 21, Baratsag u., Dunakeszi, Hungary, (HU)**
6. **Kovacs, Gabor, 4 Rona park, Budapest, Hungary, (HU)**
7. **Meszaros, Zoltan, 6, Csetneki u., Budapest, Hungary, (HU)**
8. **Ritli, Peter, 46, O u., Budapest, Hungary, (HU)**
9. **Sipos, Judit, 40, Safrany u., Budapest, Hungary, (HU)**
10. **Pajor, Aniko, 20, Szentendrei u., Budapest, Hungary, (HU)**

(74) Asiamies - Ombud: **Oy Kolster Ab**

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

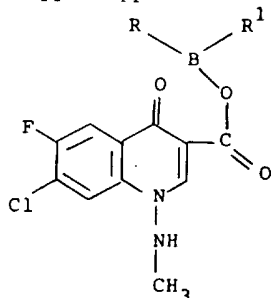
**Amifloksasiini-välituote ja menetelmä sen valmistamiseksi  
Amifloxacinmellanprodukt och förfarande för dess framställning**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

Patent Abstracts of Japan, vol. 8, nro 241, p. 73 C 250: JP Kokai 59-122470

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee uusia 6-fluori-7-kloori-1-metyyliamino-4-okso-1,4-dihydrokinoliini-3-karboksyylihappo-/boorihappoanhydridejä, joilla on yleinen kaava

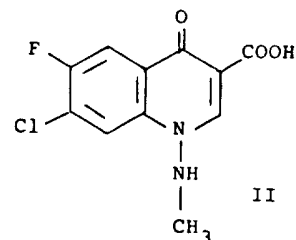


I

(missä R ja R<sup>1</sup> tarkoittavat halogeenia, alifaattista asyylioksiiryhmää, joka käsittää 2 - 6 hiiliatomia ja joka on valinnaisesti substituoitu halogeenilla, tai aromaattista asyylioksiiryhmää, joka käsittää 7 - 11 hiiliatomia).

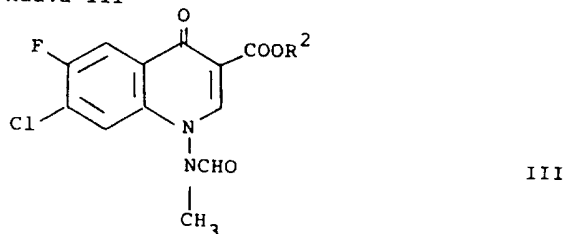
Uudet yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet ovat arvokkaita välituotteita, jotka ovat käyttökelpoisia valmistettaessa antibakteerista ainetta, 6-fluori-1-metyyliamino-7-(4-metyylipiperatsiini)-4-okso-1,4-dihydrokinoliini-3-karboksyylihappoa.

Uudet yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa siten, että saatetaan yhdiste, jolla on kaava II



II

tai yhdiste, jolla on yleinen kaava III



(missä  $R^2$  tarkoittaa alkyylia, joka käsittää 1 - 4 hiiliatomia), reagoimaan vetyfluoriboraatin kanssa, jolla on kaava IV



tai booritrihalogenidin kanssa, jolla on yleinen kaava V

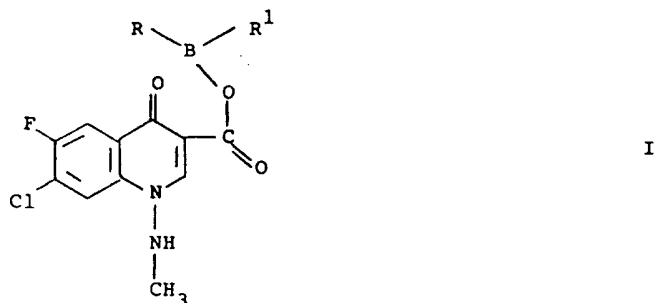


(missä X tarkoittaa fluoria, klooria tai bromia), tai niiden kompleksin kanssa, joka on muodostettu eetterillä tai boorijohdannaisella, jolla on yleinen kaava VI



(missä  $R^3$ ,  $R^4$  ja  $R^5$  tarkoittavat alkyylia, joka käsittää 1 - 5 hiiliatomia ja joka on valinnaisesti substituoitu halogeenilla, tai aryyliä, joka käsittää 6 - 10 hiiliatomia).

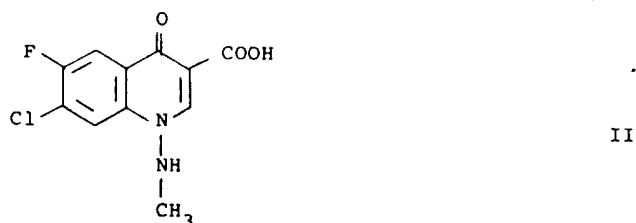
Uppfinningen avser nya 6-fluor-7-klor-1-metylamino-4-oxo-1,4-dihydrokinolin-3-karboxylsyra-/borsyraanhydrider med den allmänna formeln



(vari R och  $R^1$  anger halogen, en alifatisk acyloxigrupp med 2 - 6 kolatomer, vilken eventuellt är substituerad med halogen, eller en aromatisk acyloxigrupp med 7 - 11 kolatomer).

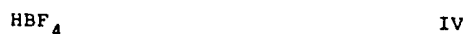
De nya föreningarna med den allmänna formeln I är värdefulla mellanprodukter, som är användbara vid framställning av det antibakteriella medlet 6-fluor-1-metylamino-7-(4-metylpiperazino)-4-oxo-1,4-dihydrokinolin-3-karboxylsyra.

De nya föreningarna med formeln I kan framställas så, att en förening med formeln II



eller en förening med den allmänna formeln III

(vari  $R^2$  anger en alkyl med 1 - 4 kolatomer), bringas att reagera med vätefluorborat med formeln IV



eller med en bortrihalogenid med den allmänna formeln V



(vari X anger fluor, klor eller brom), eller ett komplex av dessa, vilket bildats med en eter eller ett borderivat med den allmänna formeln VI

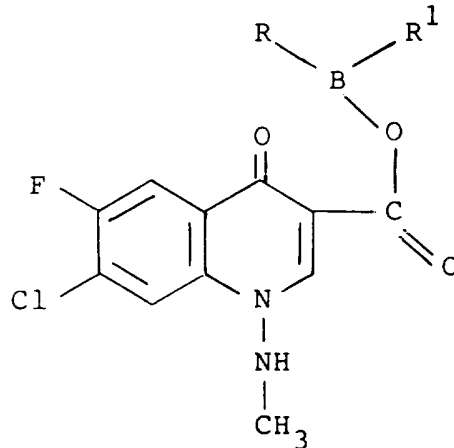
(vari  $R^3$ ,  $R^4$  och  $R^5$  anger en alkyl med 1 - 5 kolatomer, vilken eventuellt är substituerad med halogen, eller en aryl med 6 - 10 kolatomer).

## Amifloksasiini-välituote ja menetelmä sen valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee uusia amiflokasiini-välituotteita, joiden kaava on

5

10



15

jossa R ja R<sup>1</sup> tarkoittavat alifaattista asyylioksiiryhmää, jossa on 2-6 hiiliatomia ja joka voi olla substituoitu halogeenilla, tai aromaattista asyylioksiiryhmää, jossa on 7-11 hiiliatomia. Keksintö koskee myös menetelmää kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi.

20

25

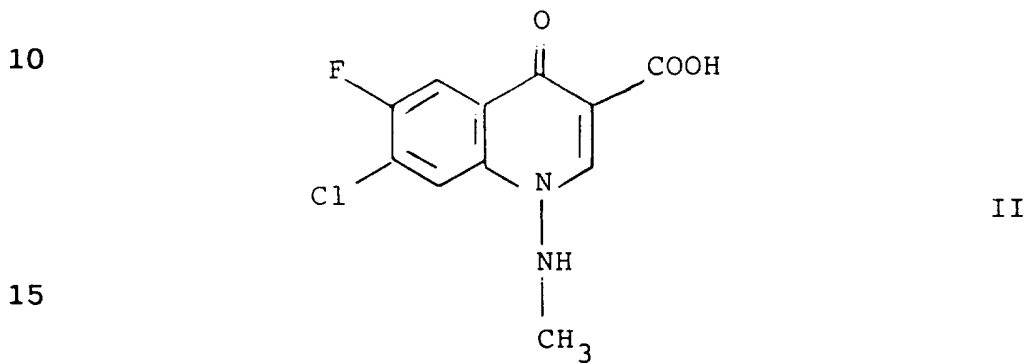
30

35

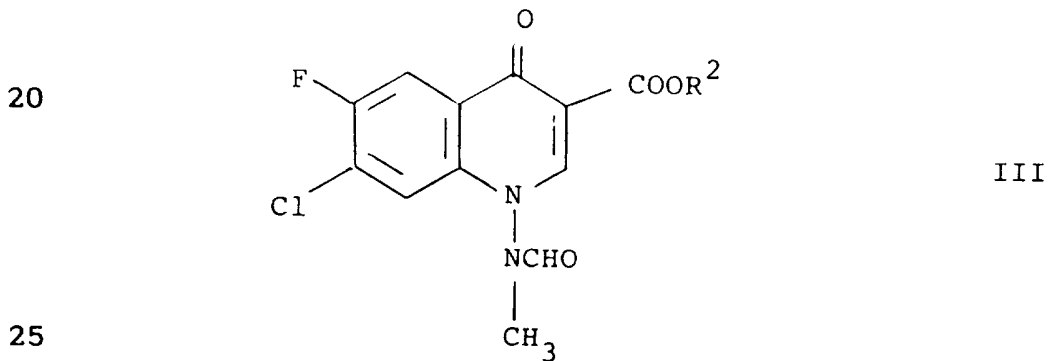
Etyyli-6-fluori-7-kloori-1-metyyliamino-4-okso-1,4-dihydrokinoliini-3-karboksylaatti on välituote, joka on käyttökelpoinen valmistettaessa antibakteerista ainetta, 6-fluori-1-metyyliamino-7-(4-metyylipiperatsiino)-4-1,4-dihydrokinoliini-3-karboksylihappoa (Journas of Medicinal Chemistry, 27, 1103 [1984]). Viimeksi mainittu yhdiste voidaan valmistaa kahdessa vaiheessa etyyli-6-fluori-7-kloori-1-metyyliamino-4-okso-1,4-dihydrokinoliini-3-karboksylaatista. Mainittu esteri hydrolysoidaan ja sen jälkeen näin saatu 6-fluori-7-kloori-1-metyyli-amino-4-okso-1,4-dihydrokinoliini-3-karboksylihappo saatetaan reagoimaan 1-metyylipiperatsiinin kanssa liuottimen läsnä ollessa, lämpötilassa, joka on yli 100°C, 15-22 tunnin ajan, jolloin saadaan haluttua 6-fluori-1-metyyliamino-7-(4-metyylipiperatsiino)-4-okso-1,4-dihydrokinoliini-3-karboksylihappoa (Eurooppalainen patenttijulkaisu nro 90 424; Japanilainen patenttijulkaisu nro 84 01 468).

On havaittu, että 6-fluori-1-metyyliamino-7-(4-metyylipiperatsiino)-4-okso-1,4-dihydrokinoliini-3-karboksylihappo voidaan valmistaa lievemmissä reaktio-olosuhteissa, lyhyemmän reaktioajan aikana saattamalla 1-metyylipiperatsiini reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava I.

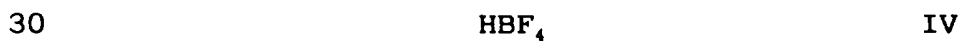
Kaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan keksinnön mukaisesti siten, että yhdiste jonka kaava on



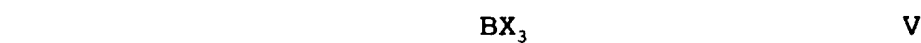
tai yhdiste, jonka kaava on



jossa R<sup>2</sup> on alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia, saatetaan reagoimaan vetyfluoriboraatin kanssa, jonka kaava on

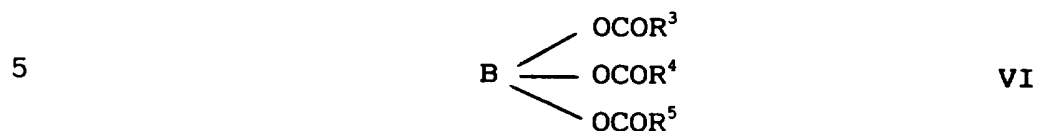


tai booritrihalogenidin kanssa, jonka kaava on



jossa X on fluori, kloori tai bromi, tai sen eetterillä

muodostetaan kompleksin kanssa, tai boorijohdannaisen kanssa, jonka kaava on



jossa  $R^3$ ,  $R^4$  ja  $R^5$  tarkoittavat alkyyliä, jossa on 1-5 hiiliatomia ja joka voi olla substituoitu halogeenilla, tai aryyliä, jossa on 6-10 hiiliatomia.

Yleisen kaavan V mukaisena yhdisteenä voidaan käyttää booritrifluoridia, booritribromidia tai booritrikloridia tai näiden yhdistelmää tai vesiliuosta. Edullisesti voidaan käyttää kompleksia, joka on muodostettu eetterialkoholilla (esim. booritrifluoridin kompleksi, joka on muodostunut tetrahydrofuraanin, dietyylieetterin, metanolin tai propanolin kanssa). Voidaan käyttää edullisesti liuosta, jossa on booritrihalogenidia, joka on muodostunut alifaattisen hiilivedyn (esim. dikloorimetaanin) kanssa tai karboksyylihapon (esim. etikkahapon, trifluorietikkahapon tai propionihapon) kanssa.

Kaavan IV mukaista boorihappoa, kaavan V mukaista booritrihalogenidia tai yleisen kaavan VI mukaista yhdistettä voidaan käyttää moolisuhteessa, joka on 1-50 - edullisesti 1-5 - suhteessa 1 mooliin kaavan II tai III mukaista yhdistettä. Edellä oleva moolisuhte on vain edullinen arvo; muita moolisuhteita voidaan käyttää yhtä hyvin.

Edellä olevat reaktiot voidaan suorittaa haluttaessa liuottimen läsnä ollessa. Liuottimena voidaan käyttää esim. vettä, ketoneja (esim. asetoni, metyylietyyliketoni), hiilivetyjä (esim. heksaani, bentseeni, tolueni), eettereitä (esim. dietyylieetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani), orgaanisia happoja (esim. etikkahappo, propionihappo, trifluorietikkahappo, jne.).

Reaktiot voidaan suorittaa haluttaessa huoneen lämpötilassa.

Nostettaessa reaktiolämpötilaa, reaktioaikaa voidaan lyhentää. Jotkut reaktiot voidaan suorittaa lämpötilassa, joka on huoneen lämpötilan ja 150°C:n välillä. Reaktiolämpötila riippuu myös käytettävästä liuottimesta.

5 Näin saatu yleisen kaavan I mukainen yhdiste saostuu reaktioseoksesta spontaanisti tai jäädytettäessä, ja se voidaan eristää tunnetuilla menetelmillä (esim. suodattamalla).

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

10 Esimerkki 1

Etyyli-6-fluori-1-(N-formyyli-N-metyyliamino)-7-kloori-4-okso-1,4-dihydrokinoliini-3-karboksylaattia, jota on 5 g, sekoitetaan 50-tilavuuspaino-%:ssa vetyfluoriboorihapon vesiliuoksessa, jota on 25 ml, 90-95°C:ssa 15 4 tunnin ajan. Puolentoista tunnin kuluttua alkaa kiteiden saostuminen. Reaktioseos jäädytetään huoneen lämpötilaan, sitten se laitetaan jääkaappiin ja annetaan kiteytyä yön yli. Seuraavana aamuna saostuneet kiteet suodatetaan ja pestään vedellä. Näin saadaan 4,55 g 6-fluori-7-kloori-1-20 (metyyliamino)-4-okso-1,4-dihydrokinoliini-3-karboksylihapon anhydridiä ja difluoriboorihappoa, saanto: 93,4 %. Sp. 277°C (hajoaminen).

Analyysi kaavalle  $C_{11}H_7BF_3ClN_2O_3$

lasketut C = 41,48 %, H = 2,21 %, N = 8,79 %;

25 saadut C = 41,59 %, H = 2,34 %, N = 8,58 %.

Esimerkki 2

6-fluori-7-kloori-1-metyyliamino-4-okso-1,4-dihydrokinoliini-3-karboksylihappoa, jota on 5 g, sekoitetaan 50-tilavuuspaino-%:ssa vetyfluoriboorihapon vesiliuoksessa, jota on 25 ml, 80-90°C:ssa 2 tuntia. 45 minuutin kuluttua alkaa saostua kiteitä. Ensin reaktioseos jäädytetään huoneen lämpötilaan ja sitten sen annetaan kiteytyä 2 tunnin ajan 0°C:ssa. Saostuneet kiteet suodatetaan ja pestään vedellä. Näin saadaan 4,95 g 6-fluori-7-kloori-1-metyyliamino-4-okso-1,4-dihydrokinoliini-3-karboksylihapon an-35

hydridiä ja difluoriboorihappoa, saanto 84,5 %. Sp. 277°C (hajoaminen). Näin saadun tuotteen seokseesa ei ole havaittavissa minkäänlaista sulamispisteen alenemista käytettäessä esimerkin 1 mukaisesti valmistettua yhdistettä minä tahansa määränä.

#### Esimerkki 3

Seosta, jossa on 1,42 g boorihappoa ja 10,7 g propionianhydridiä, sekoitetaan 100°C:ssa 15 minuuttia, minkä jälkeen reaktioseos kuumennetaan kiehumispisteeseen. 30 minuutin kuluttua reaktioseoksen lämpötila alennetaan 110°C:ksi ja lisätään 4,2 g 6-fluori-7-kloori-1-metyyliamino-4-okso-1,4-dihydrokinoliini-3-karboksylihappoa. Kiteiden saostuminen alkaa muutaman minuutin kuluttua. Reaktioseosta sekoitetaan 110°C:ssa 2 tuntia, jäädytetään 10°C:seen, minkä jälkeen kiteiseen suspensioon lisätään 20 ml vettä ja 20 ml etanolia. Reaktioseoksen annetaan kiteytyä jääkaapissa yön yli. Saostuneet kiteet suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan. Näin saadaan 6,12 g [6-fluori-7-kloori-1-metyyliamino-4-okso-1,4-dihydrokinoliini-3-karboksylihappo-booridipropionylioksi]-anhydridiä. Saanto 93,5 %, sp. 215°C (hajoaminen).

Analyysi kaavalle  $C_{17}H_{17}BFCIN_2O_7$

lasketut C = 47,86 %, H = 4,01 %, N = 6,56 %;

saadut C = 48,07 %, H = 3,87 %, N = 6,48 %.

#### Esimerkki 4

0,568 g boorihappoa ja 3,28 g etikkahappoanhydridiä saatetaan reagoimaan 1 mg:n kanssa sinkkikloridia, ja samanaikaisesti reaktiolämpötila kohoaa 40°C:seen. Valkoista suspensiota kuumennetaan hitaasti 100°C:seen ja lisätään 2 g [7-kloori-6-fluori-1,4-dihydro-1-(formyylimetyyliamino)-4-okso-3-kinoliinikarboksyylaatti], joka oli aikaisemmin liuotettu 10 ml:aan, tilavuuspainoltaan 96 % etikkahappoon. Reaktioseosta kuumennetaan edelleen 110°C:ssa 2 tuntia. Liuos jäädytetään huoneen lämpötilaan ja laimennetaan 40 ml:lla kylmää vettä. Saostuneet kiteet suodate-

taan ja pestään vedellä ja kylmällä absoluuttisessa etanolilla, ja kiteet kuivataan. Saadaan harmahtavan valkoista, kiteistä [6-fluori-7-kloori-1,4-dihydro-1-(metyyliamino)-4-okso-3-kinoliinikarboksyylaatti-0<sup>3</sup>,0<sup>4</sup>]-bis-(asetatti-0)-booria (1,75 g).

Hajoaminen: 272°C.

Emäliuoksen seistystä, siitä saostetaan vielä 0,45 g tuotetta.

Analyysi kaavalle C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>BClFN<sub>2</sub>O<sub>7</sub>

10 lasketut C = 45,55 % H=3,31 % N= 3,54 %;

saadut C = 45,2 % H=3,2 % N= 3,6 %.

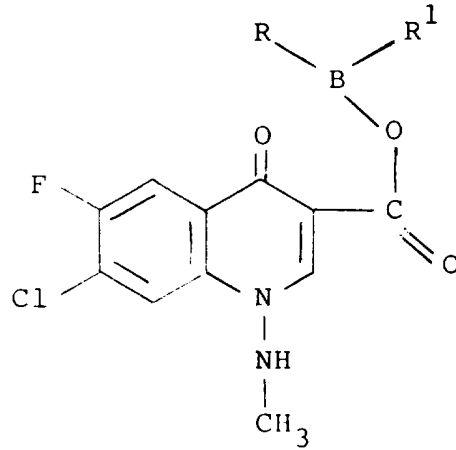


## Patenttivaatimukset

## 1. Yhdiste, jonka kaava on

5

10



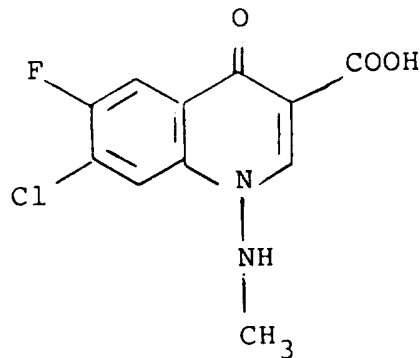
I

jossa R ja R<sup>1</sup> tarkoittavat alifaattista asyylioksiiryhmää,  
 jossa on 2-6 hiiliatomia ja joka voi olla substituoitu  
 halogeenilla, tai aromaattista asyylioksiiryhmää, jossa on  
 7-11 hiiliatomia.

2. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdis-  
 teen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdiste  
 jonka kaava on

20

25

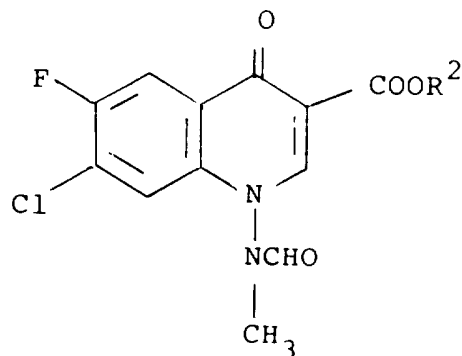


II

tai yhdiste, jonka kaava on

30

35



III

jossa  $R^2$  on alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia, saatetaan reagoimaan vetyfluoriboraatin kanssa, jonka kaava on



IV

5

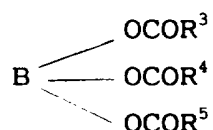
tai booritrihalogenidin kanssa, jonka kaava on



V

10 jossa X on fluori, kloori tai bromi, tai sen eetterillä muodostetun kompleksin kanssa, tai boorijohdannaisen kanssa, jonka kaava on

15



VI

20 jossa  $R^3$ ,  $R^4$  ja  $R^5$  tarkoittavat alkyylejä, jossa on 1-5 hiiliatomia ja joka voi olla substituoitu halogeenilla, tai aryylejä, jossa on 6-10 hiiliatomia.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että kaavan II tai III mukaisen yhdisteen ja kaavan IV mukaisen yhdisteen välinen reaktio suoritetaan vesipitoisessa väliaineessa.

25

4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että kaavan II tai III mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan V mukaisen yhdisteen kanssa liuottimen läsnä ollessa.

30

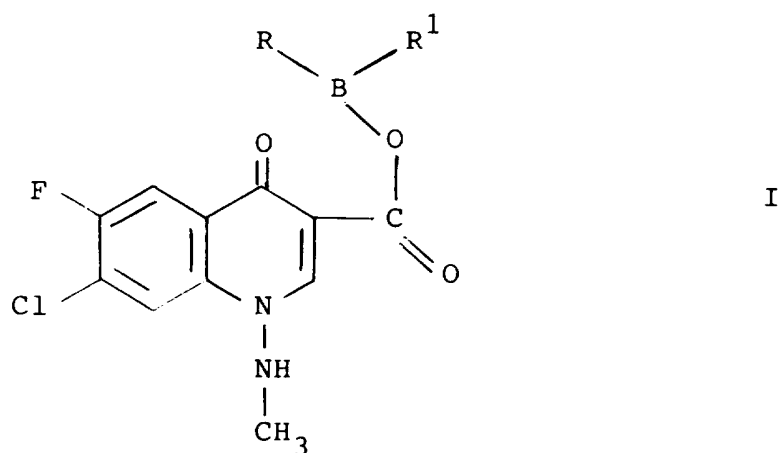
5. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että kaavan II tai III mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan VI mukaisen yhdisteen kanssa liuottimen läsnä ollessa.

## Patentkrav

## 1. Förening med formeln

5

10



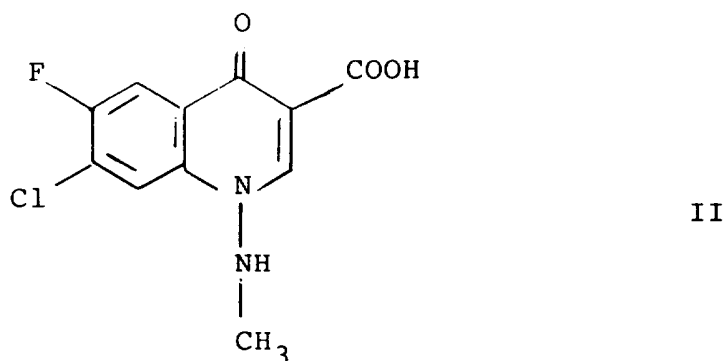
15

där R och R<sup>1</sup> betecknar en alifatisk acyloxigrupp med 2-6 kolatomer och som kan vara substituerad med halogen; eller en aromatisk acyloxigrupp med 7-11 kolatomer.

2. Förfarande för framställning av en förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln

20

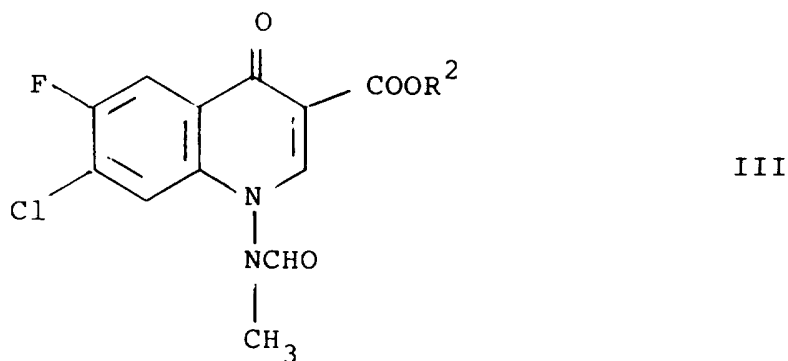
25



eller en förening med formeln

30

35



där  $R^2$  är alkyl med 1-4 kolatomer, omsätts med vätefluorborat med formeln



IV

5

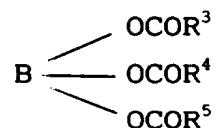
eller med en bortrihalogenid med formeln



V

10 där X är fluor, klor eller brom, eller med ett komplex därav bildat med en eter, eller med ett borderivat med formeln

15



VI

20 där  $R^3$ ,  $R^4$  och  $R^5$  betecknar alkyl med 1-5 kolatomer och som kan vara substituerad med halogen; eller aryl med 6-10 kolatomer.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e - t e c k n a t därav, att reaktionen mellan föreningen med formeln II eller III och föreningen med formeln IV utförs i ett vattenhaltigt medium.

25

4. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e - t e c k n a t därav, att föreningen med formeln II eller III omsätts med föreningen med formeln V i närvaro av ett lösningsmedel.

30

5. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e - t e c k n a t därav, att föreningen med formeln II eller III omsätts med föreningen med formeln VI i närvaro av ett lösningsmedel.