



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1660582 A3

(51) 5 C 07 D 215/56 // A 61 K 31/47

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГКНТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

И ПАТЕНТУ

1

(21) 4356111/04
(22) 20.07.88
(31) Р 3724466 3
(32) 24.07.87
(33) DE
(46) 30.06.91 Бюл. № 24
(71) Байер АГ (DE)
(72) Рудольф Цербес и Михаэль Прейсс (DE)
(53) 547.831 9.07(088 8)
(56) Патент СССР № 1395139, кл. С 07 С 121/76, приоритет 29.09.84

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 1-ЦИКЛОПРОПИЛ-7-ХЛОР-6-ФТОР-1,4-ДИГИДРО-4-ОКСО-3-ХИНОЛИНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ
(57) Изобретение касается гетероциклических веществ, в частности получения 1-циклопропил-7-хлор-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбонической кислоты – полупродукта для синтеза активных веществ. Цель – интенсификация процесса при сохранении высокого выхода целевого вещества. Синтез ведут реакцией 2,4-дихлор-5-фторбензоилхлорида с соединением ф-лы, $R_2R_3N-CH=CH-C(O)-OR_1$, где R_1-R_3 (одина-

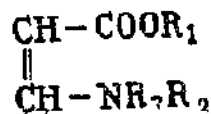
2

ковы или различны) – алкил (низший), которое в виде смеси с инертным органическим растворителем и основанием добавляют к указанному бензоилхлориду. Процесс ведут при 90–110°C или температуре кипения реакционной смеси. Затем ведут обработку полученного продукта пропиламином (для циклизации) в среде органического растворителя при 135–145°C. При этом лучше удалять низкокипящий растворитель перед добавлением циклопропиламина или после реакции с ним. Удаление растворителя ведут нагреванием до температуры циклизации после добавления инертного высококипящего растворителя. Далее ведут омыление полученного продукта с предварительным охлаждением реакционной смеси до 90–100°C и выделение целевого продукта осаждением с помощью кислоты. При этом все стадии процесса ведут без выделения промежуточных веществ. Эти условия сокращают длительность 1-й стадии с 5 ч до 75 мин и циклизации со 180 до 90 мин при аналогичном с известным выходе целевого продукта 4 з.п. ф-лы.

Изобретение относится к способам получения 1-циклопропил-7-хлор-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбонической кислоты (I), которая используется в качестве промежуточного продукта в синтезе фармацевтически активных хинолинкарбонических кислот.

Цель изобретения – интенсификация процесса при сохранении высокого выхода целевого продукта.

Поставленная цель достигается взаимодействием 2,4-дихлор-5-фторбензоилхлорида (II) с соединением



где R_1-R_3 одинаковы или различны и означают низший алкил, в среде низкокипящего органического растворителя в присутствии

РПО-КЗ

(19) SU (11) 1660582 A3

основания при 90–110°C или температуре кипения реакционной смеси с последующим взаимодействием полученного промежуточного продукта с циклопропиламином в среде инертного органического растворителя при 70–90°C с последующей циклизацией полученного промежуточного продукта в среде инертного высококипящего органического растворителя при 135–145°C в присутствии основания с последующим омылением и осаждением целевого продукта с помощью кислоты, причем процесс проводят без выделения промежуточных продуктов реакций.

Пример 1. 28,8 г сложного этилового эфира N,N-диметиламиноакриловой кислоты и 26 г N,N-диметилбензиламина в среде 71 мл толуола нагревают до 90°C и при этой температуре каплями добавляют в течение 60 мин 40 г 2,4-дихлор-5-фторбензоилхлорида. Затем дополнительно перемешивают в течение 15 мин и выпавший гидрохлорид N,N-диметиленбензиламина отделяют на нутч-филт্রে. Фильтрат упаривают в вакууме и остаток смешивают с 80 мл бутилгликоля. При 70–75°C добавляют каплями в течение 30 мин 13 г циклопропиламина и после добавления температуру реакционной смеси поддерживают при 100°C в течение 1 ч до конца выделения газа. К реакционной смеси добавляют 27,9 г поташа и 100 мл бутилгликоля и медленно нагревают до 135–145°C. При этом отгоняют около 40 мл низкокипящих компонентов. Температуру поддерживают в течение 1,5 ч. Затем охлаждают до 100–120°C и к реакционной смеси добавляют 130 мл воды. Дополнительно перемешивают в течение 15 мин при 90°C и при этой температуре добавляют каплями в течение 15 мин 27 мл уксусной кислоты. Содержимое колбы охлаждают и твердое вещество отделяют на нутч-филт্রে. Продукт промывают 27 мл воды и 50 мл метанола, отсасывают досуха и сушат в вакууме при 70°C в течение 24 ч. Получают 37 г (74,9% в пересчете на исходный бензоилхлорид) 1-циклопропил-7-хлор-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты, т.пл. 240–241°C.

Пример 2. 43,2 г сложного этилового эфира N,N-диметиламиноакриловой кислоты в 84 мл толуола нагревают до 100°C и добавляют 40 мл триэтиламина.

При температуре флегмы каплями добавляют в течение 30 мин 60 г 2,4-дихлор-5-фторбензоилхлорида и затем выпавший гидрохлорид триэтиламина отделяют на нутч-филт্রে. Дополнительно промывают 55 мл толуола и каплями добавляют к фильтрату в течение 20 мин при 70°C 16,2 г цик-

лопропиламина, после чего нагревают до 100°C до конца выделения газа. Затем добавляют 42 г поташа и 270 мл бутилгликоля и медленно нагревают до 135–145°C. При этом отгоняют около 180 мл толуола и низкокипящих компонентов. В течение 1,5 ч поддерживают температуру на уровне 135–145°C и после охлаждения реакционной смеси до 100°C добавляют 200 мл воды. Через 15 мин при 90°C добавляют каплями 40,5 мл уксусной кислоты и выпавшее твердое вещество отсасывают на нутч-филт্রে. Продукт дополнительно промывают 140 мл воды и 75 мл метанола, отсасывают досуха и сушат в вакууме в течение 24 ч при 70°C. Получают 58,5 г (79% в пересчете на исходный бензоилхлорид) 1-циклопропил-7-хлор-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты.

Пример 3. 44,7 г сложного этилового эфира N,N-диметиламиноакриловой кислоты и 17,1 г N,N'-диметилпиперазина в 95 мл циклогексана нагревают с обратным холодильником. В течение 1 ч каплями добавляют 62 г 2,4-дихлор-5-фторбензоилхлорида. Выпавший гидрохлорид диметилбензиламина отделяют на нутч-филт্রে и фильтрат упаривают досуха в вакууме. Остаток растворяют в 125 мл бутилгликоля и к раствору каплями добавляют 20,2 циклопропиламина при 90°C. После окончания выделения газа добавляют 43,4 поташа и 165 мл бутилгликоля и нагревают до 145°C в течение 1,5 ч. При этом сначала отгоняют незначительное количество низкокипящих компонентов. Через 1,5 ч. охлаждают до 100°C, реакционную смесь смешивают с 205 мл воды и дополнительно перемешивают в течение 15 мин при 95°C. Затем каплями добавляют 42 г уксусной кислоты, охлаждают до 30°C и выпавшее твердое вещество отгоняют на нутч-филт্রে. Фильтровальный осадок промывают 180 мл воды и 80 мл 80%-ного изопропанола и сушат в вакууме в течение ночи при 70°C. Получают 60,1 г (78,1% в пересчете на исходный бензоилхлорид) 1-циклопропил-7-хлор-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты.

Пример 4. 33,7 г сложного метилового эфира N,N-диметиламиноакриловой кислоты и 40,5 г N,N-диметилбензиламина в 95 мл толуола нагревают до 110°C. При температуре флегмы в течение 1 ч каплями добавляют 62 г 2,4-дихлор-5-фторбензоилхлорида и затем выпавший гидрохлорид диметилбензиламина отделяют на нутч-филт্রে.

Растворитель отгоняют в вакууме, добавляют 130 мл бутилгликоля и каплями добавляют в течение 20 мин при 90°C 20,2 г

циклопропиламина. После окончания выделения газа реакционную смесь смешивают с 43,4 г поташа и 150 мл бутилгликоля и медленно нагревают до 140°C, при этом отгоняют незначительное количество низкокипящего растворителя. Затем дополнительно перемешивают в течение 1,5 ч при 140°C. После охлаждения до 100°C к реакционной смеси добавляют 205 мл воды и перемешивают в течение 15 мин при 90°C. При слабом охлаждении добавляют 100 мл 30%-ной серной кислоты, твердое вещество отсасывают на нутч-фильтре и промывают 200 мл воды и 200 мл изопропанола. Твердое вещество сушат в вакууме при 70°C в течение ночи. Получают 59,4 г (77,2% в пересчете на исходный бензоилхлорид) 1-циклопропил-7-хлор-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты.

Пример 5. К 44,7 г сложного этилового эфира N,N-диметиламиноакриловой кислоты в 95 мл циклогексана добавляют 55,6 трибутиламина и в течение 1 ч при 85-95°C каплями добавляют 62 г 2,4-дихлор-5-фторбензоилхлорида. Затем к реакционной смеси добавляют 250 мл воды и отделяют водную солевую фазу. Водную фазу перемешивают вместе с 50 мл циклогексана и соединенные органические фазы упаривают досуха в вакууме, получаемом при помощи водоструйного насоса. Остаток поглощают в 125 мл бутилгликоля, нагревают до 70°C и в течение 15 мин каплями добавляют 20,2 г циклопропиламина. После окончания выделения газа добавляют следующие 160 мл бутилгликоля и 44 г поташа и реакционную смесь медленно нагревают до 140°C. После достижения 140°C дополнительно перемешивают в течение 1,5 ч, затем охлаждают до 100°C и к реакционной смеси добавляют 205 мл воды. По истечении 15 мин каплями добавляют 42 г уксусной кислоты в течение 10 мин и охлаждают до комнатной температуры. Осадок отделяют на нутч-фильтре и промывают водой и изопропанолом. После сушки в вакууме при 50°C в течение ночи получают 54,6 (71% в пересчете на исходный бензилхлорид) 1-циклопропил-7-хлор-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты.

Пример 6. 105 г трибутиламина и 86 г сложного метилового эфира N,N-диметиламиноакриловой кислоты в 148 мл толуола нагревают до 105°C и в течение 1 ч каплями добавляют 124 г 2,4-дихлор-5-фторбензоилхлорида. После охлаждения реакционной смеси до 50°C экстрагируют два раза водой по 250 мл. Органическую фазу сгущают в вакууме, получаемом при помо-

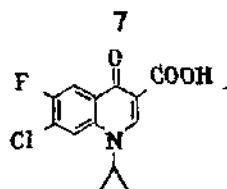
щи водоструйного насоса, и к остатку каплями добавляют 7,5 г циклопропиламина при внутренней температуре 70-75°C. При этом до конца реакции выделяется газообразный диметиламин. Реакционную смесь смешивают с 86,8 г поташа и 500 мл бутилгликоля и медленно нагревают до 135-145°C. При этом отгоняют незначительное количество низкокипящего растворителя. В течение 1,5 ч поддерживают температуру на уровне 135-145°C, а затем охлаждают до 100°C и добавляют 535 мл 10%-ной уксусной кислоты. Полученную суспензию охлаждают до комнатной температуры, твердое вещество отгоняют на нутч-фильтре и промывают 175 мл воды и 200 мл 80%-ного изопропанола. Продукт сушат в течение ночи в вакууме при 70°C. Получают 220 г (78,1% в пересчете на исходный бензоилхлорид) 1-циклопропил-7-хлор-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты.

Целевой продукт по примерам 1-6 имеет т.пл. 240-241°C, т.е. является высоко чистым. Первую стадию способа можно проводить в течение не более 75 мин (вместо 5 ч по известному способу) без ухудшения выхода конечного продукта благодаря тому, что бензоилхлорид добавляют к смеси сложного эфира акриловой кислоты, инертного низкокипящего органического растворителя и основания при 90-110°C или температуре ее кипения. Этот признак является существенным, так как при добавлении сложного эфира акриловой кислоты к смеси, содержащей бензоилхлорид, выход конечного продукта существенно снижается. Так, например, при повторении примера 1, за исключением того, что сложный этиловый эфир N,N-диметиламиноакриловой кислоты добавляют к нагретой до 90°C смеси, содержащей 2,4-дихлор-5-фторбензоилхлорид, выход целевого продукта составляет лишь 67,5%. Следовательно, с учетом исключения по предлагаемому способу потерь промежуточных веществ выход целевого продукта практически ниже уровня по известному способу.

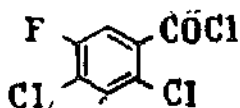
Дальнейшая интенсификация процесса обеспечивается за счет проведения стадии циклизации при 135-145°C в среде высококипящего органического растворителя. При этом циклизацию можно проводить в течение 90 мин, тогда как по известному способу она требует 180 мин.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

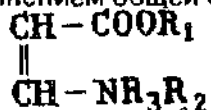
1. Способ получения 1-циклопропил-7-хлор-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолин-карбоновой кислоты формулы I



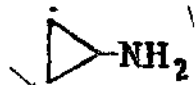
взаимодействием соединения формулы II



с соединением общей формулы III



где R_1 и R_3 одинаковы или различны и означают низший алкил, при нагревании в среде инертного низкокипящего органического растворителя в присутствии основания с последующим взаимодействием полученного при этом продукта с циклопропиламином формулы IV



в среде инертного органического растворителя при 70–100°C, циклизацией полученного при этом продукта в среде инертного органического растворителя при нагревании в присутствии основания с последующим омылением и осаждением целевого продукта с помощью кислоты, отличаю-

щийся с тем, что, с целью интенсификации процесса при сохранении высокого выхода целевого продукта, взаимодействие соединений формул (II) и (III) осуществляют добавлением соединения формулы (II) к смеси соединения формулы (III), инертного низкокипящего органического растворителя и основания при 90–110°C или температуре ее кипения, а циклизацию проводят в среде инертного высококипящего органического растворителя при 135–145°C, причем все стадии проводят без выделения соответствующего продукта реакции.

2. Способ по п. 1, отличающийся с тем, что низкокипящий растворитель удаляют перед добавлением циклопропиламина.

3. Способ по п. 1, отличающийся с тем, что низкокипящий растворитель удаляют после реакции с циклопропиламином.

4. Способ по п. 3, отличающийся с тем, что удаление осуществляют путем нагревания до температуры циклизации после добавления инертного высококипящего органического растворителя.

5. Способ по п. 1, отличающийся с тем, что перед омылением реакционную смесь охлаждают до температуры порядка 90–100°C.

Редактор А.Огар

Составитель А.Свиридова
Техред М.Моргентал

Корректор Т.Малец

Заказ 1859

Тираж 247

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101