



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO 484578	10 A1
21	22 FECHA DE PRESENTACION 28-9-79	

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO SHO 53-120216	29 de septiembre de 1978	JAPON

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D215/00 / A61K 31/47	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE CARBOXI-QUINOLINAS SUSTITUIDOS.
--

71 SOLICITANTE (S) KYORIN SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA.
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Tsutomu Irikura., Seigo Suzue., Akira Ito., Hiroshi Koga.
--

72 INVENTOR (ES)

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos valiosos como agentes antibacteriales. Mas particularmente, se refiere a derivados de carboxi-quinolinas, sus hidratos y las sales de adición de los mismos con ácidos o con álcalis.

5 Agentes antibacteriales tales como el ácido nalidixico se han revelado como altamente eficaces en la terapia de infecciones debidas a bacterias gram-negativas, pero tales agentes presentan el serio inconveniente de que son ineficaces frente a varias especies de bacterias, por ejemplo la mayor parte
10 de las bacterias gram-positivas y pseudomonas aeruginosa, cuya infección ha aumentado progresivamente durante las dos últimas décadas y es una de las infecciones que debe ser extremadamente quimioterapiada. Los compuestos de la presente invención son particularmente valiosos debido a que poseen una actividad
15 antibacterial potente tanto contra las bacterias gram-positivas cuanto contra las bacterias gram-negativas, incluyendo pseudomonas aeruginosa.

Los nuevos compuestos de la presente invención son derivados de carboxi-quinolinas, sus hidratos o las sales de
20 adición de los mismos con ácidos o con álcalis.

Los productos de la presente invención se preparan por calentamiento de derivados de piperazina con derivados
1-sustituido-6,7-dihalogeno-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílicos en un disolvente no reactivo, por ejemplo agua, alcohol, piridina, picolina, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o
25 similares o en ausencia de un disolvente y/o por hidrólisis con ácido clorhídrico acuoso o álcali acuoso.

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar la invención.

30 EJEMPLO 1 - Se calentó una mezcla de 1-etil-1,4-dihidro-6-fluor-

5 -7-(1-piperazinil)-4-oxo-1,8-naftilidina-3-carboxilato de etilo (0,17 g), hidróxido sódico (0,06 g) y agua (0,5 ml) bajo agitación a una temperatura comprendida entre 80 y 90°C durante 40 minutos. La mezcla de la reacción se evaporó bajo vacío y el residuo se recrystalizó en una mezcla de ácido clorhídrico concentrado y etanol, dando 0,08 g de hidrocioruro del ácido 1-etil-1,4-dihidro-6-fluor-7-(1-piperazinil)-4-oxo-1,8-naftilidina-3-carboxílico.

P.f. superior a 300°C.

10 IR_v ^{KBr} _{max} cm⁻¹: 1.720 (COOH); 1.628 (CO).

MS m/e: 320 (M⁺ -HCl), 276 (M⁺ -HCl-CO₂).

15 Otras características, realizaciones preferidas y utilidades de los compuestos según la presente invención están detalladamente descritas en la solicitud de patente japonesa no. sho 53-120216 cuya prioridad reivindica la presente solicitud.

20 EJEMPLO 2 - Se calentó una mezcla de ácido 1-etil-6-fluor-7-(1-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (0,96 g) (3 milimoles), yoduro de etilo (0,94 g) (6 milimoles), trietilamina (0,6 g) (6 milimoles) y 10 ml de agua, a una temperatura comprendida entre 70 y 80°C durante 2,5 horas bajo agitación. Tras refrigeración la mezcla de reacción se evaporó bajo vacío, y el residuo se disolvió en diclorometano, se lavó, se secó con SO₄Na₂ anhidro y el disolvente se eliminó. El residuo se recrystalizó en CHCl₃-benceno para obtener 0,75 g (72 %) del ácido 1-etil-6-fluor-7-(4-etil-1-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico. P.f. 251-253°C, análisis (C₁₈H₂₂O₃N₃F.1/4H₂O)

	C	H	N
25 Calculado:	61,44	6,45	11,94
30 Encontrado:	61,49	6,24	11,70

EJEMPLO 3 - Se calentó una mezcla de 1-(2-cloroetil)-6-fluor-
-7-(4-acetil-1-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-car-
boxilato de etilo (65 mg) (0,153 milimoles), NaOH (0,10 g),
H₂O (1 ml) y etanol (1 ml) a una temperatura comprendida entre
5 95 y 100°C durante 4 horas bajo agitación.

Tras refrigeración, la mezcla de reacción se acidifi-
có con ácido acético y se evaporó bajo vacío. El residuo se
recristalizó en etanol para obtener 48 mg de hidrocioruro del
ácido 1-vinil-6-fluor-7-(1-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidro-qui-
10 nolina-3-carboxílico. P.f. no inferior a 300°C.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1.720 (COOH), 1.625 (CO).

MS m/e: 317 (M⁺ -HCl), 273 (M⁺ -HCl-CO₂).

EJEMPLO 4 - Se calentó una mezcla de ácido 1-vinil-6-fluor-7-
cloro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (0,89 g) (3,3 mi-
15 limoles), N-metilpiperazina (1,7 g) (17 milimoles) y 2 ml de
piridina a una temperatura comprendida entre 135 y 145°C duran-
te 12 horas.

Tras refrigeración la mezcla de reacción se evaporó
bajo vacío, se acidificó con ácido acético y se eliminó la ma-
20 teria no disuelta por filtración. El filtrado se neutralizó
con solución acuosa de sosa cáustica, se extrajo con CHCl₃, se
lavó, se secó con SO₄Na₂ anhidro, y el disolvente se eliminó.
El residuo se disolvió en HCl, y se agregó etanol. La solución
se enfrió con hielo. El precipitado se filtró, se lavó con eta-
25 nol, y se secó para obtener un polvo ligeramente amarillo de
0,05 g de hidrocioruro del ácido 1-vinil-6-fluor-7-(4-metil-1-
-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico. P.f.
no inferior a 300°C.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1.720 (COOH), 1.630 (CO).

30 MS m/e: 331 (M⁺ HCl), 287 (M⁺ -HCl-CO₂).

EJEMPLO 5 - Se calentó una mezcla de ácido 1-(2-fluoretil)-6-fluor-7-cloro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (0,87 g) (3 milimoles), piperidina (1,3 g) (15 milimoles) y 4 ml de piridina a una temperatura comprendida entre 135 y 145°C durante 12 horas. Tras refrigeración la mezcla de reacción se evaporó bajo vacío, el residuo se acidificó con ácido acético, la materia no disuelta se filtró, el filtrado se neutralizó en solución acuosa de sosa cáustica. El precipitado se filtró, se lavó, se secó y se disolvió en HCl diluido, con adición de etanol y se enfrió con hielo. El precipitado se filtró, se lavó con etanol y se secó. Se recrystalizó en etanol para obtener 0,30 g (27 %) de hidrocloreuro del ácido 1-(2-fluoretil)-6-fluor-7-(1-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico en polvo. P.f. 292°C (descomposición).

15 Análisis $C_{16}H_{17}O_3N_3F_2 \cdot HCl \cdot H_2O$

	C	H	N
Calculado:	49,05	5,15	10,72
Encontrado:	48,91	4,91	10,68

EJEMPLO 6 - Se calentó una mezcla de ácido 1-(2-fluoretil)-6-fluor-7-cloro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (0,72 g) (2,5 milimoles), N-metilpiperadina (1,25 g) (12,5 milimoles) y 2 ml de piridina a una temperatura comprendida entre 135 y 145°C durante 10 horas. Tras refrigeración la mezcla se evaporó bajo vacío. El residuo se acidificó con ácido acético. La materia no disuelta se filtró. El filtrado se neutralizó con solución acuosa de sosa cáustica. El precipitado se filtró, se lavó y se secó. Se recrystalizó en etanol, obteniéndose 0,50 g (57 %) de ácido 1-(2-fluoretil)-6-fluor-7-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico. P.f. 256-258°C.

30 Análisis $C_{17}H_{19}O_3N_3F$

	C	H	N
Calculado:	58,11	5,45	11,96
Encontrado:	58,13	5,47	11,95

5 EJEMPLO 7 - Se preparó una mezcla de ácido 1-etil-1,4-dihidro-6-fluor-7-(4-(p-nitrobencil)-1-piperazinil)-4-oxoquinolina-3-carboxílico (2,0 g), Pd/C al 5 por ciento (0,40 g) y 50 ml de ácido acético glacial, para absorber la cantidad teórica de hidrógeno (296 ml), se eliminó el catalizador y el filtrado se evaporó bajo vacío. El residuo se recristalizó en HCl concentrado-etanol para obtener 1,4 g (64 %) de hidrocloruro del ácido 1-etil-7-(4-(p-aminobencil)-1-piperazinil)-1,4-dihidro-6-fluor-4-oxoquinolina-3-carboxílico. P.f. 220-223°C (descomposición).

15 Análisis $C_{23}H_{25}O_3N_4F \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$

	C	H	N
Calculado:	54,55	5,57	11,06
Encontrado:	54,72	5,47	10,98

20 EJEMPLO 8 - Se calentó una mezcla de ácido 1-etil-7-cloro-1,4-dihidro-6-fluor-4-oxoquinolina-3-carboxílico (0,80 g), 2-cxopiperazina (3,0 g) y 4 ml de piridina durante 18 horas. La solución de reacción se evaporó bajo vacío combinada con una solución acuosa de sosa cáustica a pH 10, se refrigeró con hielo para eliminar materia sin disolver, que se lavó con una pequeña cantidad de solución acuosa de NaOH. El producto filtrado se suspendió en agua, se acidificó con ácido acético, se filtró y se lavó. El producto se disolvió en solución acuosa de NaOH, se acidificó con ácido acético. El precipitado se filtró, se lavó y se secó para obtener 0,32 g (32 %) de ácido 1-etil-1,4-dihidro-6-fluor-7-(3-oxo-1-piperazinil)-4-oxoquinolina-3-carboxílico. P.f. no inferior a 300°C.

25

30

Análisis $C_{16}H_{16}O_4N_3F \cdot 1/2H_2O$

	C	H	N
Calculado:	56,14	5,01	12,27
Encontrado:	56,32	4,79	12,27

5 EJEMPLO 9 - Acido 1-etil-6-cloro-7-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico,

Análisis $C_{17}H_{20}O_3N_3Cl$

	C	H	N
Calculado:	58,37	5,76	12,01
Encontrado:	58,05	5,66	11,87

10

EJEMPLO 10 - Acido 1-etil-6-cloro-7-(4-etil-1-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico. P.f. 245-248°C

Análisis $C_{18}H_{22}O_3N_3Cl$.

	C	H	N
Calculado:	59,42	6,09	11,55
Encontrado:	59,21	6,10	11,57

15

EJEMPLO 11 - Acido 1-etil-6-cloro-7-(4-bencil-1-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico. P.f. 232°C.

Análisis $C_{23}H_{34}O_3N_3Cl$

	C	H	N
Calculado:	64,86	5,68	9,87
Encontrado:	64,93	5,68	9,86

20

EJEMPLO 12 - Acido 1-etil-7-cloro-7-(4-trifluoracetil-1-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico. P.f. 297-298°C (descomposición).

25

Análisis $C_{18}H_{17}N_3O_4Cl F_3$

	C	H	N
Calculado:	50,07	3,97	9,73
Encontrado:	50,01	3,95	9,51

30

EJEMPLO 13 - Acido 1-etil-6-cloro-7-(4-etoxicarbonilmetil-1-pi-

perazininil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico. P.f. 230 - 232°C.

Análisis $C_{20}H_{24}N_3O_5Cl$

	C	H	N
5	Calculado: 56,94	5,73	9,96
	Encontrado: 57,05	5,78	9,95

EJEMPLO 14 - Acido 1-metil-6-cloro-7-(4-carboximetil-1-piperazininil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico. P.f. 262-264°C (descomposición).

10 Análisis $C_{18}H_{20}N_3O_5Cl \cdot 1/2H_2O$

	C	H	N
	Calculado: 53,67	5,25	10,42
	Encontrado: 53,76	5,06	10,29

EJEMPLO 15 - Acido 1-etil-6-cloro-7-(4-ftalizil-1-piperazininil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico. P.f. 279-280°C (descomposición).

15 Análisis $C_{24}H_{22}N_3O_5Cl$

	C	H	N
	Calculado: 61,61	4,74	8,98
20	Encontrado: 61,50	4,69	8,98

EJEMPLO 16 - Hidrocloruro del ácido 1-etil-7-(1-piperazininil)-8-fluor-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico. P.f. no inferior a 300°C.

25 Análisis $C_{16}H_{18}O_3N_3F \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$

	C	H	N
	Calculado: 52,68	5,52	11,52
	Encontrado: 52,55	5,32	11,45

EJEMPLO 17 - 1-Etil-6-fluor-7-(1-piperazininil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo. O.f. 182-184°C.

30 Análisis $C_{18}H_{22}O_3N_3F$

	C	H	N
Calculado:	62,23	6,38	12,10
Encontrado:	62,02	6,34	11,97

5 EJEMPLO 18 - Hidrocloruro del ácido 1-metil-6-fluor-7-(1-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico. P.f. no inferior a 300°C.

Análisis $C_{15}H_{16}O_3N_3F.HCl.1/4H_2O$

	C	H	N
Calculado:	52,03	5,09	12,14
Encontrado:	52,23	4,99	12,03

10 EJEMPLO 19 - Hidrocloruro del ácido 1-propil-6-fluor-7-(1-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico. P.f. 293-296°C (descomposición).

Análisis $C_{17}H_{20}O_3N_3F.HCl.1/4H_2O$

	C	H	N
Calculado:	54,55	5,79	11,23
Encontrado:	54,58	5,72	11,01

15 EJEMPLO 20 - Acido 1-bencil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)quinolina-3-carboxílico. P.f. 250-253°C.

20 Análisis $C_{21}H_{20}O_3N_3F$

	C	H	N
Calculado:	66,13	5,29	11,02
Encontrado:	66,02	5,18	10,95

25 EJEMPLO 21 - Hidrocloruro del ácido 1-alil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)quinolina-3-carboxílico. P.f. 290-293°C (descomposición).

Análisis $C_{17}H_{18}O_3N_3F.HCl$

	C	H	N
Calculado:	55,51	5,21	11,42
Encontrado:	55,16	5,19	11,30

30

EJEMPLO 22 - Hidrocloruro del ácido 1-etil-6-bromo-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)quinolina-3-carboxílico. P.f. no inferior a 300°C.

Análisis $C_{16}H_{18}N_3O_3Br.HCl$

	C	H	N
Calculado:	46,12	4,60	10,08
Encontrado:	46,08	4,69	10,37

EJEMPLO 23 - Acido 1-etil-6-bromo-1,4-dihidro-7-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxoquinolina-3-carboxílico. P.f. 273-275°C (descomposición).

Análisis $C_{17}H_{20}N_3O_3Br$

	C	H	N
Calculado:	51,79	5,11	10,66
Encontrado:	51,70	5,16	10,92

EJEMPLO 24 - Acido 1-etil-6-fluor-7-(4-nitroso-1-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico. P.f. 278-280°C (descomposición).

Análisis $C_{16}H_{17}O_4N_4F.1/3H_2O$

	C	H	N
Calculado:	54,23	5,03	15,81
Encontrado:	54,30	4,88	15,58

EJEMPLO 25 - Hidrocloruro del ácido 1-(2-hidroxietil)-6-fluor-7-(1-piperazinil)-4-oxo-1,4-dehidroquinolina-3-carboxílico. P.f. no inferior a 300°C.

Análisis $C_{16}H_{18}O_4N_3F.HCl.1/2H_2O$

	C	H	N
Calculado:	50,46	5,03	11,03
Encontrado:	50,21	5,18	10,68

EJEMPLO 26 - Acido 1-(2-hidroxietil)-6-fluor-7-(4-acetil-1-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico. P.f. 286 -

290°C (descomposición).

IR) $\frac{\text{KBr}}{\text{max}}$ cm^{-1} : 1.725 (COOH), 1.625 (CO).

MS m/e: 377 (M^+), 333 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2$).

5 EJEMPLO 27 - Acido 1-etil-1,4-dihidro-6-fluor-7-(4-(p-nitroben-
cil)-1-piperazinil)-4-oxoquinolina-3-carboxílico. P.f. 230-231
°C.

Análisis $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}_4\text{F}$

	C	H	N
Calculado:	60,79	5,10	12,33
10 Encontrado:	60,96	5,30	12,43

EJEMPLO 28 - Acido 1-etil-1,4-dihidro-6-fluor-4-oxo-7-(4-ita-
lizil-1-piperazinil)quinolina-3-carboxílico. P.f. 285-286°C

(descomposición).

Análisis $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}$

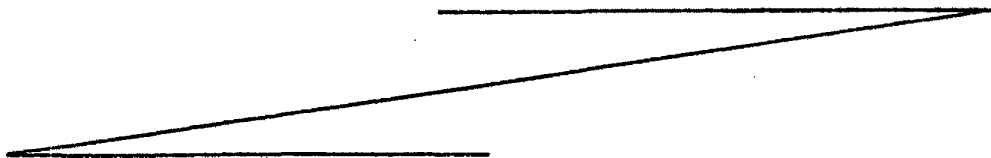
	C	H	N
Calculado:	63,85	4,91	9,31
15 Encontrado:	63,90	4,86	9,19

EJEMPLO 29 - Acido 1-etil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-ace-
til-1-piperazinil)quinolina-3-carboxílico. P.f. 300°C.

Análisis $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4\text{F} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$

	C	H	N
Calculado:	59,09	5,65	11,49
20 Encontrado:	58,99	5,65	11,36

25 Descrita suficientemente la naturaleza del invento,
así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse
constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son sus-
ceptibles de modificaciones de detalles, en cuanto no alteren
su principio fundamental.



484.548

- 12 -

REIVINDICACIONES

5 1.- Procedimiento para la obtención de derivados de carboxi-quinolinas sustituidos, en particular el ácido 1-etil-
-1,4-dihidro-6-fluor-7-(1-piperazinil)-4-oxo-1,8-naftilidina-3-
10 -carboxílico, sus hidratos y sus sales de adición de ácido, así como su hidrocioruro, caracterizado porque comprende calentar derivados de piperazina con derivados 1-sustituido-6,7-dihalógeno-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílicos en un disolvente no reactivo y/o por hidrólisis con ácido clorhídrico acuoso e álcali acuoso a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la del punto de ebullición de la mezcla.

15 2.- Procedimiento para la obtención de derivados de carboxi-quinolinas sustituidos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 12 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 25 OCT. 1978

KYORIN SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

J. N. GOMEZ ACEBO Y PARRA
a. p. Firmado: J. Suarez Diaz