



FI 000105400B



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 105400 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

15.08.2000

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

C07D 215/54, 471/04, C07C 205/44

(21) Patentihakemus - Patentansökning

941650

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

08.04.1994

(24) Alkupäivä - Löpdag

08.10.1992

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

08.04.1994

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan

PCT/FR92/00936

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

10.10.1991 FR 9112480 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Laboratoire Roger Bellon, 159, avenue Achille-Peretti, 92201 Neuilly-sur-Seine, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Daubie, Christophe, 2, square Adanson, 75005 Paris, RANSKA, (FR)

2 •Legrand, Jean-Jacques, 59, boulevard Saint-Marcel, 75013 Paris, RANSKA, (FR)

3 •Pemberton, Clive, 16 Sunflower Way, Harolp Wood, Romfold, Essex RM3 0XB, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab

Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Uudet 3-karboksyylihappo-fluorikinoliini johdannaiset, niiden valmistus ja niiden käyttö bentsonaftyridiini johdannaisien valmistukseen

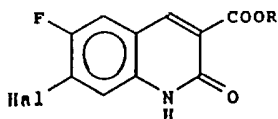
Nya 3-karboxylsyra-fluorkinolinderivat deras framställning och deras användning för framställning av bentsonaftyridinderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP A 236140 (C 07D 215/38), EP A 379412 (C 07D 471/04)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee uusia yleisen kaavan (I)



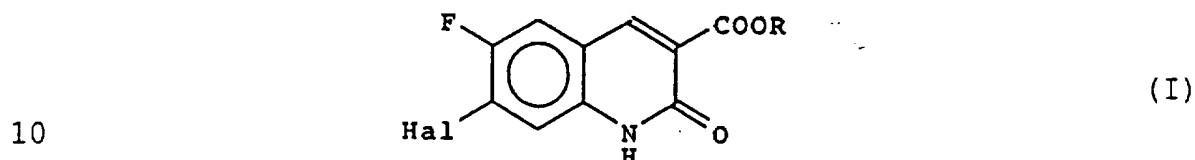
(I)

mukaisia fluorkinolin-3-karboksyylihappojohdannaisia, jossa kaavassa R on vetyatomi tai alkyyli radikaali ja Hal on vetyatomi, sekä sen suojoja, silloin kun niitä on, niiden valmistusta ja käyttöä synteesin välituotteena.

Uppfinningen avser nya fluorkinolin-3-karbonyraderivat med den allmänna formeln (I), var R är en väteatom eller en alkylradikal och Hal är en halogenatom, samt existerande salter jämte framställning av nämnda derivat och deras användning som syntes mellanprodukter.

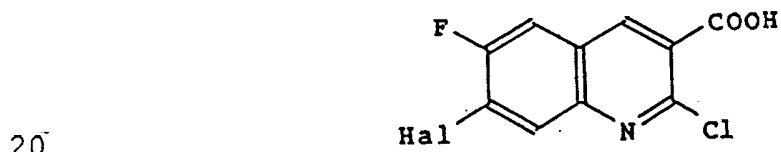
Uudet 3-karboksyylihappo-fluorikinoliinijohdannaiset, niiden valmistus ja niiden käyttö bentsonaftyridiinijohdannaisien valmistukseen

5 Tämän keksinnön kohteena on 3-karboksyylihappo-fluorikinoliinijohdannainen, jonka yleinen kaava on:



jossa R on suoraketjuinen tai haaroittunut C₁-C₄-alkyyli-
dikaali ja Hal on halogeeniatomi, sekä sen metallisuolat
tai additiosuolat tyypeä sisältävien emästen kanssa.

15 US-patenttjulkaisussa nro 4 970 213 on kuvattu
6-fluorikinoliinikarboksyylihappoja, joiden rakenne on:



jossa Hal on fluori- tai klooriatomi ja jotka ovat hyödyllisiä
välituotteina valmistettaessa 1,8-bentsonaftyridiinejä,
joilla on antimikrobinen vaikutus.

25 FR-patenttihakemuksessa nro 2 225 166 on kuvattu
kondensoitujen pyrimidiinien valmistusta 2-amino-kinolin-
3-karboksamidivälituotteen (tai vastaavan esterin tai hap-
pon) kautta tai vielä toisena vaihtoehtona 2-kloori-3-ki-
nolinalkyylikarboksylaattivälituotteen kautta.

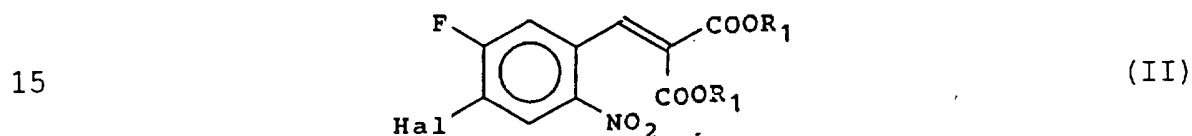
30 EP-julkaisussa 236 140 on kuvattu karbostyriilijoh-
dannaisia, jotka on substituoitu atsidoryhmällä tai tyypeä
sisältävällä ryhmällä ja alkyyli-, alkyylioksi-, hydroksi-,
halogeeniradikaaleilla...

35 EP-julkaisuissa 379 412, 379 413 ja 379 414 sekä
FI-patentissa 92 068 on kuvattu menetelmä bentsonaftyri-
diinijohdannaisien valmistamiseksi.

Tämän keksinnön mukaiset uudet kinoliinijohdannaiset ovat myös hyödyllisiä valmistettaessa antimikrobisia 1,8-bentsonaftyridiinijohdannaisia, mutta niiden avulla saadaan paremmat saannot kuin mainituissa tunnetuissa menetelmissä ja välttytään käyttämästä prosessia, jossa väli-

5 tuotteina syntyy epästabiileja yhdisteitä.
Yleisessä kaavassa (I) symboli Hal on edullisesti kloori tai fluori.

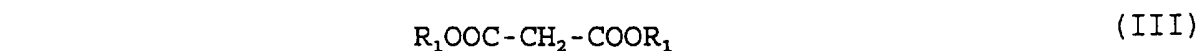
Keksinnön kohteena on myös menetelmä kaavan (I) mukaisten kinoliinijohdannaisten valmistamiseksi. Menetelmälle on tunnusomaista, että yleisen kaavan (II) mukainen nitrattu johdannainen:



20 suljetaan renkaaksi pelkistävässä happamassa liuoksessa, jolloin Hal on sama kuin patenttivaatimuksessa 1 ja R₁ on sama kuin R patenttivaatimuksessa 1 ja mahdollisesti saatu yhdiste muutetaan suolakseen.

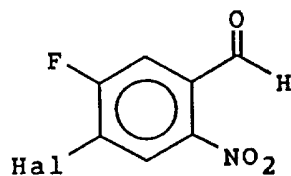
25 Käsittely happamassa ympäristössä suoritetaan raudan läsnä ollessa 0 - 130 °C:n lämpötilassa millä tahansa orgaanisella tai epäorgaanisella hapolla, joka ei muuta molekyylin muita osia. Se tehdään esimerkiksi etikkahapolla tai muurahaishapolla, se on myös mahdollista suorittaa laimealla kloorivetyhapolla tai laimealla rikkihapolla vesi-alkoholiliuoksessa. On selvää, että haluttu yhdiste vaikuttaa hapon valintaan.

30 Yleisen kaavan (II) mukaista nitrattua johdannaista voidaan valmistaa saattamalla malonihapon johdannainen, jonka yleinen kaava on:



jossa R_1 on sama kuin edellä, reagoimaan nitrobentsaldehydijohdannaisen kanssa, jonka yleinen kaava on:

5



(IV)

jossa Hal on sama kuin edellä.

Reaktio suoritetaan yleensä emäksisessä ympäristössä [esimerkiksi alkalimetallibikarbonaatin (natriumbikarbonaatin), hydridin (natriumhydridin) tai alkoholaatin läsnä ollessa 0 - 150 °C:n lämpötilassa orgaanisessa liuottimessa, kuten anhydridissä (esimerkiksi etikkahappoanhydridissä) tai amidissa (esimerkiksi dimetyyliformamidissa, N-metyylipyrrolidonissa) ja käyttämällä molekyyli-seulaa tai mitä tahansa muuta kuivausainetta tai vielä liuottimien seoksessa, kuten aproottinen polaarinen liuotin-/etikkahappo-seoksessa (esimerkiksi dimetyyliformamidi-/etikkahappoanhydridi, N-metyylipyrrolidoni/etikkahappoanhydridi). On myös mahdollista suorittaa reaktio kaksifaasisessa ympäristössä. Ei ole välttämätöntä eristää yleisen kaavan (II) mukaista yhdistettä sen käyttämiseksi seuraavaan reaktioon.

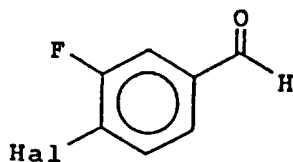
15

20

25

Yleisen kaavan (IV) mukaista fluorinitrobentsaldehydiä valmistetaan nitraamalla yleisen kaavan mukainen fluoribentsaldehydi:

30



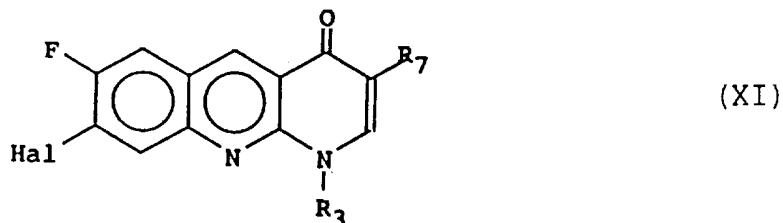
(V)

jossa Hal on sama kuin edellä.

Reaktio suoritetaan edullisesti väkevällä typpihapolla sulfotyyppihapposeoksen muodossa tai typpihapo/etikkahappo-seoksella 0 - 90 °C:n lämpötilassa.

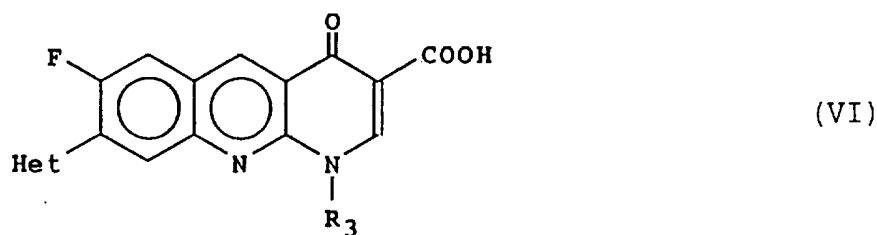
4-kloori-3-fluoribentsaldehydiä voidaan valmistaa EP-patenttihakemuksessa nro 289 942 kuvatulla menetelmällä.

Keksinnön kohteena on myös kaavan (I) mukaisen kinoliinijohdannaisen käyttö bentsonaftyridiinijohdannaisen valmistamiseen, jonka yleinen kaava on:



jossa Hal on sama kuin edellä, R₃ esittää vetyatomia tai alkyyli-, fluorialkyyli-, karboksialkyyli- tai sykloalkyyli-
 15 liradikaalia, joka sisältää 3 - 6 hiiliatomia, fluori-
 fenyyl-, difluorifenyyl-, alkyylioksi- tai alkyylia-
 minoradikaalia ja R₇ on alkyylioksidikarbonyyli-, syano-,
 karbamoyyli-, alkyylidikarbamoyyli-, bentsyylikarbamoyyli-,
 20 hydroksietyylikarbamoyyli-, dialkyyliminoetyylidikarbamoyyli-
 tai dialkyylidikarbamoyyliradikaali, jonka alkyyliosat
 voivat muodostaa sen tyypiatomin kanssa, johon ovat sitou-
 tuneet, 5- tai 6-jäsenisen heterorenkaan, joka sisältää
 mahdollisesti toisen heteroatomin, joksi valitaan happi-,
 rikki- tai tyypiatomi ja joka on mahdollisesti substituoi-
 25 tu tyypiatomissa alkyyliradikaalilla, jolloin alkyyliradi-
 kaalit ovat suoraketjuisia tai haaroittuneita ja sisältä-
 vät 1 - 4 hiiliatomia.

Yleisen kaavan (I) mukaiset uudet fluorikinoliinijohdannaiset ovat hyödyllisiä synteessin välituotteina valmistettaessa 1,8-bentso[b]naftyridiinijohdannaisia,
 30 joiden yleinen kaava on:



jossa joko R_3 (joka esittää alkyyli-, fluorialkyyli-, sykloalkyyli- tai alkyyliradikaalia, joka sisältää 3 - 6 hiiliatomia, alkyylioksi- tai alkyyliaminoradikaalia) ja Het (joka on

5 typpeä sisältävä heterosyklyyliradikaali), ovat samoja kuin asemassa -1 ja -8 olevat substituentit EP-patentti-

10 hakemuksessa nro 431 991 ja US-patenttijulkaisussa nro 5 004 745, tai R_3 on vetyatomi tai alkyyli-, fluorialkyyli-,

15 karboksialkyyli- tai sykloalkyyli- tai alkyyliradikaali, joka sisältää 3 - 6 hiiliatomia, fluorifenyyli-, difluorifenyyli-,

20 alkyylioksi- tai alkyyliaminoradikaali ja Het on substituoitu 1-atsetidinyyliradikaali [3-asemassa R_4 -radikaalilla, joka voi olla vetyatomi tai hydroksi-, amino-,

25 alkyyliaminoradikaali, jonka alkyyliosa on mahdollisesti substituoitu amino- tai hydroksiradikaalilla tai joka voi esittää dialkyyliaminoradikaalia, jonka alkyyliosat voivat mahdollisesti muodostaa sen typpi-

30 atomin kanssa, johon ovat sitoutuneet, 5- tai 6-jäsenisen heterorenkaan, joka sisältää mahdollisesti toisen heteroatomin, joksi on valittu

35 typpi, happi tai rikki, tai se voi esittää sykloalkyyliaminoradikaalia, joka sisältää 3 - 6 atomin ketjun, tai alkanoyyliaminoradikaalia, N-alkyyli-N-alkanoyyliamino-

40 tai aminoalkyyli- tai alkanoyyliaminoradikaalia ja on substituoitu 2- ja 3-asemassa radikaaleilla R_5 ja R_6 , jotka ovat samantyyppisiä tai erilaisia ja esittävät vetyatomeita, 2 - 4 hiili-

45 atomia sisältäviä alkyyli- tai alkenyyli- tai alkyyliradikaaleja, fenyyliradikaaleja, halogeeniatomilla tai alkyyli-, alkyylioksi-, hydroksi-, nitro-, amino-, alkyyliamino-, di-

50 alkyyliamino- tai halogenoalkyyli- tai alkyyliradikaalilla substituotua fenyyliradikaalia, tai joka on substituoitu 2-asemassa

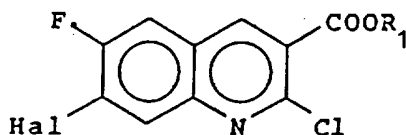
55 R_5 - tai R_6 -radikaaleilla, jotka esittävät alkyyliradikaaleja], jolloin edellä mainitut alkyyli- ja alkanoyyliradikaalit ovat suoraketjuisia tai haaroittuneita ja sisältävät 1 - 4 hiiliatomia.

Nämä bentsonaftyridiinijohdannaiset ovat hyödyllisiä antimikrobisina aineina.

Tämän keksinnön mukaiset kinoliinijohdannaiset ovat myös hyödyllisiä valmistettaessa edellä määriteltyjä yleisen kaavan (XI) mukaisia välituotteita, jotka ovat yleisen kaavan (VI) mukaisten bentsonaftyridiinijohdannaisten prekursoreita.

Yleisen kaavan (VI) mukaisia 1,8-bentso[b]naftyridiinejä voidaan valmistaa keksinnön mukaisista yhdisteistä seuraavasti:

Valmistetaan kloorifluoriesteriä, jonka yleinen kaava on:



(VII)

15

jossa Hal ja R ovat samoja kuin edellä, klooraamalla yleisen kaavan (I) mukaista fluorikinoliinikarboksyylihappojohdannaista.

20

Klooraus suoritetaan tunnettujen klooraavien aineiden avulla, jotka eivät vaikuta molekyylin muihin osiin. Käytetään etenkin fosforyylikloridin, sulfuryylikloridin tai fosforipentakloridin reaktiota 0 - 150 °C:n lämpötilassa.

25

Kun halutaan valmistaa yleisen kaavan (VII) mukaisista esteristä vastaavaa happoa, saadun esterin hydrolyysi suoritetaan millä tahansa tunnetulla menetelmällä, joka ei kajoa molekyylin muihin osiin. Suojaaminen ja suojaavan radikaalin poistaminen voidaan suorittaa millä tahansa sopivalla ryhmällä, jonka liittäminen tai poistaminen ei koske molekyylin muihin osiin. Reaktiot suoritetaan etenkin menetelmillä, joita on kuvattu kirjoissa T.W. GREEN, Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley Interscience Publication (1981) tai Mc OMIE, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973).

30
35

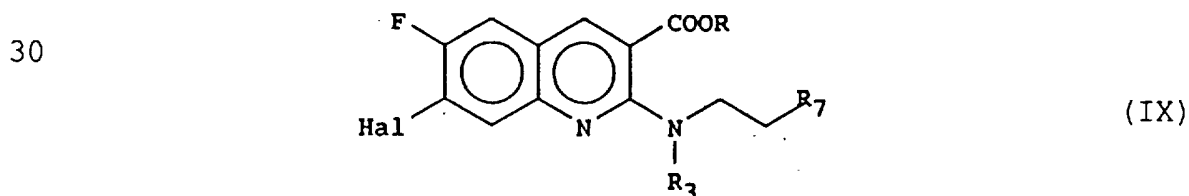
Yleisen kaavan (VI) mukaista bentsonaftyridiinijohdannaista voidaan valmistaa yleisen kaavan (VII) mukaisesti kloorifluorikinoliinikarboksyylilihaposta, jossa R on vetätyatomi, analogisesti menetelmälle, joka on kuvattu EP-patenttihakemuksessa nro 431 991 ja US-patenttijulkaisussa nro 5 004 745 tai US-patenttijulkaisussa nro 4 970 213.

Yleisen kaavan (VI) mukaista bentsonaftyridiinijohdannaista voidaan myös valmistaa käyttämällä lähtöaineena yleisen kaavan (VII) mukaista esteriä tekemällä seuraavasti:

Amiini, jonka yleinen kaava on:



jossa R_3 on sama kuin edellä ja R_7 on alkyylioksykarbonyyli-, syano-, karbamyyl-, alkylikarbamyyl-, bentsyylikarbamyyl-, hydroksietyylikarbamyyl-, dialkyyliaminoetyylkarbamyyl- tai dialkyylkarbamyyliradikaali, jonka alkyylisosat voivat mahdollisesti muodostaa sen typpiatomin kanssa, johon ovat sitoutuneet, 5 tai 6 atomin muodostaman heterorenkaan, joka sisältää mahdollisesti toisen heteroatomin, joksi valitaan happi-, rikki- tai typpiatomi ja joka on mahdollisesti substituoitu typpiatomista alkyyliradikaalilla, (alkyyliradikaalit ovat suoraketjuisia tai haaroittuneita ja sisältävät 1 - 4 hiiliatomia), kondensoidaan yleisen kaavan (VII) mukaiseen kloorifluorikinoliiniin, jossa R on alkyyliradikaali, niin että saadaan fluoriesteri, jonka yleinen kaava on:



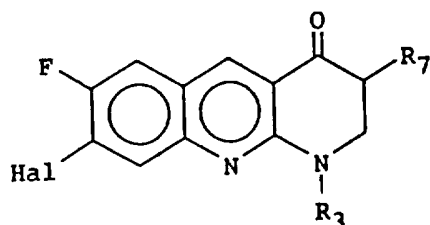
jossa Hal, R, R_3 ja R_7 ovat samoja kuin edellä.

Kondensointi suoritetaan emäksisessä ympäristössä orgaanisessa liuottimessa, kuten aromaattisessa hiilivedyissä (esimerkiksi toluenissa), amidissa (esimerkiksi dimetyyliformamidissa, N-metyylipyrrolidonissa), eetterissä (esimerkiksi tetrahydrofuraanissa), sulfoksidissa (esimerkiksi dimetyylisulfoksidissa), klooratussa liuottimessa (esimerkiksi dikloorimetaanissa, dikloorietaanissa, klooribentseenissä) tai alkoholissa lämpötilassa, joka on -10 °C:n ja 120 °C:n välillä.

Käytetyiksi emäksiksi voidaan valita esimerkiksi alkaalimetallikarbonaatteja (natrium- tai kaliumkarbonaatti), alkoholaatteja tai alkaalimetallihydridi (natriumhydridi).

On selvää, että siinä vaihtoehdossa, jossa symboli R₃ esittää karboksialkyyliradikaalia, viimeksi mainittu suojataan ennen reaktiota. Suojaavan ryhmän poistaminen suoritetaan mieluiten hapetusreaktion jälkeen alla kuvastusta yleisen kaavan (XI) mukaisesta bentsonaftyridiini johdannaisesta. Happofunktion suojaaminen ja sen vapauttaminen suoritetaan tavanomaisilla menetelmillä, jotka eivät kajoa molekyylin muihin osiin. Ne suoritetaan etenkin edellä mainittujen menetelmien mukaisesti.

Yleisen kaavan (IX) mukainen fluorikinoliini tehdään rengasrakenteiseksi emäksisessä ympäristössä yleisen kaavan 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-bentso[b]naftyridiinin valmistamiseksi:



(X)

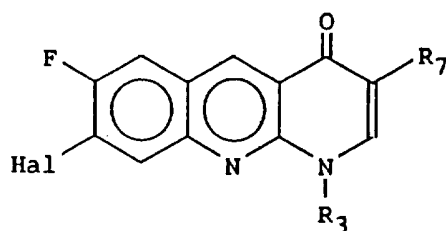
jossa Hal, R₃ ja R₇ ovat samoja kuin edellä.

Reaktio suoritetaan lämpötilassa, joka on -70 °C:n ja 120 °C:n välillä emäksen, kuten alkoholaatin (esimer-

kiksi natriumetylaatin, natriummetylaatin, kalium-t-buty-
laatin), alkaalimetallihydridin (esimerkiksi natriumhydri-
din) tai vielä alkaalimetallihydroksidin läsnä ollessa
faasinsiirtoreaktiolla. Reaktio suoritetaan edullisesti
5 polaarisessa aprottisessa liuottimessa (esimerkiksi dime-
tyyliformamidissa, tetrahydrofuraanissa) tai alkoholissa
(esimerkiksi etanolissa, metanolissa) glymissä tai glyko-
lissa (esimerkiksi etyleeniglykolissa). Kun suoritetaan
faasinsiirtoreaktio, se suoritetaan edullisesti kloratussa
10 liuottimessa, kuten metyleenikloridissa, emäksen ollessa
vesifaasiin liuotettuna.

Yleisen kaavan (X) mukainen 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-
bentso[b]naftyridiini hapetetaan 1,8-bentso[b]naftyridii-
nin valmistamiseksi, jonka yleinen kaava on:

15



(XI)

20

jossa Hal, R₃ ja R₇ ovat samoja kuin edellä.

Hapettaminen suoritetaan vetyperoksidia sisältä-
vällä vedellä, mahdollisesti kaliumjodidin läsnä ollessa
25 orgaanisessa liuottimessa, kuten alkoholissa (esimerkiksi
etanolissa) 0 - 120 °C:n lämpötilassa. On myös mahdollista
suorittaa reaktio kaksifaasisessa ympäristössä vesi/kloo-
rattu liuotin (dikloorimetaani, dikloorietaani...) -seok-
sessa.

Heterorengas Het kondensoidaan yleisen kaavan (XI)
30 mukaiseen 1,8-bentso[b]naftyridiiniin tai vastaavaan hap-
poon yleisen kaavan (VI) mukaisen bentsonaftyridiinijoh-
dannaisen valmistamiseksi suorittamalla reaktio analogi-
sesti tai menetelmien mukaisesti, joita on kuvattu EP-pa-
tenttihakemuksessa nro 431 991 ja US-patenttijulkaisussa
35 nro 5 004 745, sitten tarvittaessa muuttamalla saatu este-

ri, amidi tai nitrili yleisen kaavan (VI) mukaiseksi hapoksi.

Yleisen kaavan (VI) mukaiset bentsonaftyridiinijohdannaiset ovat antimikrobisia aineita, joiden vaikutukset on kuvattu edellä mainituissa EP-patenttihakemuksessa ja US-patenttjulkaisussa. Yleisen kaavan (VI) mukaisilla bentsonaftyridiinijohdannaisilla, joissa Het on atsetidinyyliradikaali, on myös antibakteerisia ominaisuuksia. Niillä on hämmästyttävä vaikutus in vitro ja in vivo grampositiivisiin bakteereihin ja myös gram-negatiivisiin bakteereihin. Ne vaikuttavat in vitro konsentraatioissa, jotka ova välillä 0,06 - 4 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ Staphylococcus aureus IP 8203 -kantaan ja konsentraatioissa 0,25 - 20 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ Escherichia coli NIHJ JC2 -kantaan. In vivo ne vaikuttavat hiirten kokeellisiin infektioihin, jotka on aiheutettu Staphylococcus aureus IP 8203 -kannalla annoksina, jotka ovat 10 - 200 mg/kg oraalisesti.

Keksinnön mukaisia uusia yhdisteitä sekä yhdisteitä, joita niistä saadaan, voidaan mahdollisesti puhdistaa fysikaalisilla menetelmillä, kuten kiteyttämällä tai kromatografialla.

Yleisen kaavan (I) mukaisia uusia välituotteita vastaavat hapot voidaan muuttaa metallisuoloiksi tai additiosuoloiksi tyypeä sisältävillä emäksillä sinänsä tunnetuilla menetelmillä. Näitä suoloja voidaan valmistaa saatamalla metalliemäs (esimerkiksi maa-alkaali- tai alkaalimetalliemäs), ammoniakki tai amiini reagoimaan kyseisen hapon kanssa sopivassa liuottimessa, kuten alkoholissa, eetterissä tai vedessä tai vaihtoreaktiolla orgaanisen hapon suolan kanssa. Muodostunut suola saostuu mahdollisen konsentroidin jälkeen liuoksestaan, se erotetaan suodattamalla, dekantoimalla tai lyofilisoimalla.

Esimerkkinä suoloista voidaan mainita suolat alkaalimetallien kanssa (natrium, kalium, litium) tai maa-al-

kaalimetallien kanssa (magnesium, kalsium), ammoniumsuola, tyypeä sisältävien emästen suolat (etanoliamiini, dietanoliamiini, trimetyyliamiini, trietyyliamiini, metyyliamiini, propyyliamiini, di-isopropyyliamiini, NN-dimetyylietanoliamiini, bentsyyliamiini, disykloheksyyliamiini, N-bentsyyllifenetyyliamiini, NN'-dibentsyylietyleenidiamiini, difenyleenidiamiini, bentshydryyliamiini, kiniini, koliini, arginiini, lysiini, leusiini, dibentsyyliamiini), sekä additiosuolat epäorgaanisten happojen kanssa (hydrokloridit, hydrobromidit, sulfaatit, nitraatit, fosfaatit) tai orgaanisten happojen kanssa (sukkinaatit, fumaraatit, malaatit, metaanisulfonaatit, p-toluensulfonaatit, hydroksietyylisulfonaatit).

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä sitä mitenkään rajoittamatta.

Esimerkki

Liuokseen, jossa on 56,5 g 3,4-difluori-6-nitrobentsaldehydiä 92 cm³:ssä etikkahappoanhydridiä, lisätään sekoittaen kymmenen minuutin aikana 62,8 g etyyylimalonaattia ja 51 g natriumbikarbonaattia. Susensiota pidetään 1 tunti noin 20 °C:ssa, kuumennetaan sitten 3 tuntia noin 75 °C:n lämpötilassa. Tässä lämpötilassa kaadetaan 30 minuutin aikana 400 cm³ jääetikkaa, sitten 65 cm³ vettä. Lämpötilan annetaan stabiloitua noin 50 °C:ssa ja sekoitetaan vielä 30 minuuttia tässä lämpötilassa. Reaktioseokseen lisätään 39 g rautajauhetta pienissä erissä 2 tunnin aikana. Lämpötila nousee noin 85 °C:seen ja suspensiota pidetään vielä 1 tunti tässä lämpötilassa. Muodostuneet rautasuolat sentrifugoidaan noin 80 °C:ssa, pestään sitten 2 kertaa 150 cm³:llä jääetikkaa. Suodos ja happamat pesufaasit yhdistetään ja siihen lisätään 700 cm³ vettä. Saatu sakka sentrifugoidaan noin 20 °C:ssa ja pestään 3 kertaa 500 cm³:llä vettä. Saatu kostea yhdiste kuivataan alennetussa paineessa (20 kPa) noin 50 °C:ssa. Näin saadaan 53,5 g

3-etoksikarbonyyli-6,7-difluorikarbostyriiliä kermanväri-
senä kiinteänä aineena, joka sulaa 242 °C:ssa.

3,4-difluori-6-nitrobentsaldehydiä valmistetaan
seuraavalla tavalla:

5 520 cm³:iin rikkihappoa, joka on jäädytetty noin 0
°C:seen, lisätään sekoittaen 30 minuutin aikana 60 cm³ sa-
vuavaa typpihappoa. Saatuun liuokseen lisätään 30 minuutin
aikana noin 0 °C:ssa 100 g 3,4-difluoribentsaldehydiä.
Lämpötilan annetaan nousta noin 20 °C:seen ja sekoitetaan
10 vielä 3 tuntia tässä lämpötilassa. 5 °C:seen jäädyttämi-
sen jälkeen reaktioseos kaadetaan 30 minuutin aikana voi-
makkaasti sekoittaen 1 200 g:aan jäämurskaa. Lämpötilan
annetaan nousta noin 20 °C:seen ja uutetaan 2 kertaa 600
cm³:llä tolueenia. Yhdistetyt orgaaniset uutokset pestään
15 3 kertaa 1 000 cm³:llä vettä ja konsentroidaan alennetussa
paineessa (20 kPa) 50 °C:ssa. Näin saadaan 113 g 3,4-di-
fluori-6-nitrobentsaldehydiä ruskeana öljynä, jota käyte-
tään sellaisenaan seuraavissa synteeseissä. 3,4-difluori-
6-nitrobentsaldehydin puhdistetulla näytteellä on seuraa-
vat ominaispiirteet:

Kp (6,66 Pa) = 46 °C

NMR-spektri (400 MHz, DMSO, T = 298 °K)

10,20 ppm (1H, 1s); 8,5 ppm (1H, 1q); 8,05 ppm (1H, 1q)

25 Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää seu-
raavalla tavalla:

Käyttöesimerkki 1

200 cm³:iin fosforyylikloridia lisätään 10 minuutin
aikana sekoittaen 20 °C:ssa 50 g 3-etoksikarbonyyli-6,7-
difluorikarbostyriiliä. Suspensiota kuumennetaan noin
30 70 °C:n lämpötilassa ja sitä pidetään tässä lämpötilassa
3 tunnin ajan. Noin 10 °C:seen jäädyttämisen jälkeen saa-
tu liuos kaadetaan sekoittaen seokseen, jossa on 1 000 cm³
vettä ja 1 000 g jäämurskaa. Lämpötilan annetaan nousta
noin 20 °C:seen, ja seos uutetaan 2 kertaa 500 cm³:llä di-
35 kloorimetaania. Yhdistetyt orgaaniset uutokset pestään

1 000 cm³:llä vettä, 1 000 cm³:llä vettä, johon on lisätty natriumbikarbonaattia, kunnes pH = 7, kuivataan natriumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 kPa) noin 40 C:ssa. Näin saadaan
5 45,6 g 2-kloori-3-etoksikarbonyyli-6,7-difluorikinoliinia kiinteänä beigenvärisenä aineena, joka sulaa 108 °C:ssa ja jota käytetään enempää puhdistamatta seuraavissa vaiheissa. 2-kloori-3-etoksikarbonyyli-6,7-difluorikinoliini muutetaan 2-kloori-6,7-difluorikinolin-3-karboksyylipoksi tavanomaisilla menetelmillä ja näin voidaan saada
10 1,8-bentso[b]naftyridiinijohdannaisia, joita on kuvattu US-patenttijulkaisussa nro 4 970 213.

Käyttöesimerkki 2

3-etoksikarbonyyli-6,7-difluori-(N-metyyli-N-b-etoksikarbonyylietyyli)-2-aminokinoliinin valmistus:
15

Liuokseen, jossa on 72 g 2-kloori-3-etoksikarbonyyli-6,7-difluorikinoliinia, jota on valmistettu kuten käyttöesimerkissä 1 kuvattiin, ja 45,1 g N-metyyli-N-b-etoksikarbonyylietyyliamiinia 750 cm³:ssä tolueenia, lisätään
20 56,2 g natriumkarbonaattia. Saatua suspensiota kuumentaan noin 90 °C:ssa, sekoitetaan sitten 4 tuntia tässä lämpötilassa. Sitten reaktioseos jäädytetään noin 20 °C:seen, pestään sitten 3 kertaa 400 cm³:llä vettä. Organinen faasi konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 kPa) noin 50 °C:ssa. Näin saadaan 94 g 3-etoksikarbonyyli-6,7-difluori-(N-metyyli-N-b-etoksikarbonyylietyyli)-2-aminokinoliinia öljynä, jota käytetään enempää puhdistamatta seuraavissa vaiheissa.
25

3-etoksikarbonyyli-7,8-difluori-1-metyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-bentso[b]naftyridiinin valmistus:
30

Liuokseen, jossa on 26,6 g natriumetylaattia ja jota pidetään pystyjäähdyttäjän alla 900 cm³:ssä absoluuttista etanolia, lisätään liuos, jossa on 94 g 3-etoksikarbonyyli-6,7-difluori-(N-metyyli-N-b-etoksikarbonyylietyyli)-2-aminokinoliinia 300 cm³:ssä absoluuttista etanolia. Saa-
35

tua suspensiota sekoitetaan pystyjäähdyttäjän alla vielä 15 minuuttia. Sitten kaadetaan 30 minuutin aikana 38 cm³ jääetikkaa. Reaktioseosta sekoitetaan 15 vielä minuuttia, sitten siihen kaadetaan 45 minuutin aikana pystyjäähdyttäjän alla 500 cm³ vettä. Saatu suspensio jäähdytetään noin 20 °C:seen. Sakka sentrifugoidaan noin 20 °C:ssa ja pestään 2 kertaa 300 cm³:llä vettä. Kosteaa yhdiste kuivataan alennetussa paineessa (20 kPa) noin 60 °C:ssa. Eristetään 71,5 g 3-etoksikarbonyyli-7,8-difluori-1-metyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-bentso[b]naftyridiiniä kiinteänä keltaisena aineena, joka sulaa 188 °C:ssa.

3-etoksikarbonyyli-7,8-difluori-1-metyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridiinin valmistus:

Suspensioon, jossa on 71 g 3-etoksikarbonyyli-7,8-difluori-1-metyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-bentso[b]naftyridiiniä 1000 cm³:ssä etanolia, lisätään sekoitteen noin 20 °C:ssa liuos, jossa on 3,78 g kaliumjodidia 20 cm³:ssä vettä. Suspensiota kuumennetaan 77 °C:ssa ja tässä lämpötilassa lisätään 60 minuutin aikana 30 cm³ vettä, jossa on 33% painosta vetyperoksidia. Sitten reaktioseosta pidetään pystyjäähdyttäjän alla vielä 30 minuuttia, sitten se jäähdytetään noin 20 °C:seen. Tässä lämpötilassa kaadetaan 5 minuutin aikana liuosta, jossa on 11,4 g natriumtiosulfaattia 50 cm³:ssä vettä. Saatu sakka sentrifugoidaan noin 20 °C:ssa ja pestään 2 kertaa 300 cm³:llä vettä. Saatu kostea yhdiste kuivataan alennetussa paineessa (20 kPa) noin 60 °C:ssa. Eristetään 73 g 3-etoksikarbonyyli-7,8-difluori-1-metyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridiiniä, joka sulaa yli 270 °C:ssa.

30 Käyttöesimerkki 3

3-etoksikarbonyyli-6,7-difluori-(N-etyyli,N-b-etoksikarbonyylietyyli)-2-aminokinoliinin valmistus:

Liuokseen, jossa on 10 g 2-kloori-3-etoksikarbonyyli-6,7-difluorikinoliinia, jota on valmistettu kuten käyttöesimerkissä 1 kuvattiin ja 9,7 g N-etyyli-N-b-etoksikar-

bonyylietyyliamiinoa 120 cm³:ssä tolueenia, lisätään 7,8 g natriumkarbonaattia. Saatua suspensiota kuumennetaan noin 90 °C:ssa, sekoitetaan sitten 4 tuntia tässä lämpötilassa. Sitten reaktioseosta jäädytetään noin 20 °C:ssa, pestään
5 3 kertaa 100 cm³:llä vettä. Orgaaninen faasi konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 kPa) noin 50 °C:ssa. Näin saadaan 13 g 3-etoksikarbonyyli-6,7-difluori-(N-etyyli-N-b-etoksikarbonyylietyyli)-2-aminokinoliinia öljynä, jota käytetään enempää puhdistamatta seuraaviin vaiheisiin.
10

3-etoksikarbonyyli-7,8-difluori-1-etyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-bentso[b]naftyridiinin valmistus:

Liuokseen, jossa on 16,1 g natriumetylaattia ja jota pidetään pystyjäädyttäjän alla 600 cm³:ssä absoluuttista etanolia, kaadetaan 60 minuutin aikana liuos, jossa
15 on 68 g 3-etoksikarbonyyli-6,7-difluori-(N-metyyli-N-b-etoksikarbonyylietyyli)-2-aminokinoliinia 200 cm³:ssä absoluuttista etanolia. Saatua suspensiota sekoitetaan pystyjäädyttäjän alla vielä 60 minuuttia. Sitten kaadetaan
20 30 minuutin aikana 20 cm³ jäätikkää. Reaktioseosta sekoitetaan 15 vielä minuuttia, sitten siihen kaadetaan 45 minuutin aikana pystyjäädyttäjän alla 400 cm³ vettä. Saatu suspensio jäädytetään noin 20 °C:seen. Saatu sakka sentrifugoidaan noin 20 °C:ssa ja pestään kaksi kertaa 200
25 cm³:llä vettä. Kosteaa yhdisteä kuivataan alennetussa paineessa (20 kPa) noin 50 °C:ssa. Eristetään 52,4 g 3-etoksikarbonyyli-7,8-difluori-1-etyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-bentso[b]naftyridiiniä kiinteänä keltaisena aineena, joka sulaa 152 °C:ssa.

3-etoksikarbonyyli-7,8-difluori-1-etyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridiinin valmistus:

Suspensioon, jossa on 33 g 3-etoksikarbonyyli-7,8-difluori-1-etyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-bentso[b]naftyridiiniä 1 000 cm³:ssä etanolia, lisätään sekoitetaan noin 20 °C:ssa liuos, jossa on 1,7 g kaliumjodidia
35

10 cm³:ssä vettä. Suspensiota kuumennetaan 77 °C:ssa ja tässä lämpötilassa kaadetaan 30 minuutin aikana 12,7 cm³ vettä, jossa on 33% painosta vetyperoksidia. Sitten reaktioseosta pidetään pystyjäähdyttäjän alla vielä 30 minuuttia, sitten se jäähdytetään noin 20 °C:seen. Tässä lämpötilassa kaadetaan 5 minuutin aikana liuosta, jossa on 6 g natriumtiosulfaattia 20 cm³:ssä vettä. Saatu sakka kuivataan noin 20 °C:ssa ja pestään 2 kertaa 150 cm³:llä vettä. Saatu kostea yhdiste kuivataan alennetussa paineessa (20 kPa) noin 50 °C:ssa. Eristetään 28,7 g 3-etoksikarbonyyli-7,8-difluori-1-etyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridiiniä vaaleankeltaisena kiinteänä aineena, joka sulaa 270 °C:ssa.

Käyttöesimerkki 4

15 3-etoksikarbonyyli-6,7-difluori-(N-syklopropyyli,N-b-etoksikarbonyylietyyli)-2-aminokinoliinin valmistus:

Liuokseen, jossa on 3,48 g 2-kloori-3-etoksikarbonyyli-6,7-difluorikinoliinia, jota valmistettiin kuten käyttöesimerkissä 1 kuvattiin, ja 3 g N-syklopropyyli-N-b-etoksikarbonyylietyyliamiinia 10 cm³:ssä tolueenia, lisätään 3 g kaliumkarbonaattia. Saatua suspensiota kuumennetaan pystyjäähdyttäjän alla, sekoitetaan sitten 15 tuntia tässä lämpötilassa. Sitten reaktioseos jäähdytetään noin 20 °C:seen, sitten lisätään 30 cm³ vettä ja 4,5 cm³ etikkahappoa. Dekantoinnin jälkeen reaktioseos pestään 2 kertaa 10 cm³:llä vettä. Orgaaninen faasi konsentroidaan kiviin alennetussa paineessa (20 kPa) noin 50 °C:ssa. Näin saadaan 3,3 g 3-etoksikarbonyyli-6,7-difluori-(N-syklopropyyli-N-b-etoksikarbonyylietyyli)-2-aminokinoliinin raakatuotetta öljynä, jota käytetään enempää puhdistamatta seuraavissa vaiheissa.

35 3-etoksikarbonyyli-7,8-difluori-1-syklopropyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-bentso[b]naftyridiinin valmistus:

Liuokseen, jossa on 1,6 g natriumetylaattia, jota on pidetty pystyjäähdyttäjän alla 40 cm³:ssä absoluuttista etanolia, lisätään 60 minutin aikana 3-etoksikarbonyyli-6,7-difluori-(N-syklopropyyli-N-b-etoksikarbonyylietyyli)-
5 2-aminokinoliinia liuotettuna 20 cm³:iin absoluuttista etanolia. Saatua liuosta sekoitetaan vielä 60 minuuttia pystyjäähdyttäjän alla. Sitten kaadetaan 10 minuttin aikana 2,6 cm³ jäätikkoa. Reaktioseosta sekoitetaan vielä 15 minuuttia, kaadetaan sitten 5 minuttin aikana pystyjäähdyttäjän alla 26 cm³ vettä. Saatu suspensio jäähdytetään noin
10 20 °C:seen. Sakka sentrifugoidaan noin 20 °C:ssa ja pestään kaksi kertaa 10 cm³:llä vettä. Kosteaa yhdiste kuivataan alennetussa paineessa (20 kPa) noin 60 °C:ssa. Eristetään 1,25 g 3-etoksikarbonyyli-7,8-difluori-1-syklopropyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-bentso[b]naftyridiinin
15 raakatuotetta kiinteänä keltaisena aineena, joka sulaa 172 °C:ssa.

3-etoksikarbonyyli-7,8-difluori-1-syklopropyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridiinin valmistus

20 Suspensioon, jossa on 1 g 3-etoksikarbonyyli-7,8-difluori-1-syklopropyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-bentso[b]naftyridiiniä 14 cm³:ssä etanolia, lisätään sekoittaen noin 20 °C:ssa liuos, jossa on 0,053 g kaliumjodidia 0,5 cm³:ssä vettä. Suspensiota kuumennetaan 77 °C:ssa
25 ja tässä lämpötilassa kaadetaan 5 minuttin aikana 0,5 cm³ vettä, jossa on 33 % painosta vetyperoksidia. Sitten reaktioseosta pidetään pystyjäähdyttäjän alla vielä 60 minuuttia, sitten se jäähdytetään noin 20 °C:seen. Tässä lämpötilassa kaadetaan 5 minuttin aikana 1,06 cm³ 1N natriumtiosulfaattiliuosta. Saatu sakka sentrifugoidaan noin 20 °C:ssa ja pestään 2 kertaa 10 cm³:llä vettä. Saatu kostea
30 yhdiste kuivataan alennetussa paineessa (20 kPa) noin 60 °C:ssa. Eristetään 0,7 g 3-etoksikarbonyyli-7,8-difluori-1-syklopropyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyri-

diinin raakatuotetta okranvalkoisena kiinteänä aineena, joka sulaa 210 °C:ssa.

Käyttöesimerkki 5

5 3-etoksikarbonyyli-6,7-difluori-2-(N-metyyli-N-b-syanoetyyliamino)kinoliinia valmistetaan seuraavalla tavalla:

10 Liuokseen, jossa on 16,3 g 2-kloori-3-etoksikarbonyyli-6,7-difluorikinoliinia, jota valmistettiin käyttöesimerkissä 1 kuvatulla tavalla ja 10 g N-metyyli-N-b-syanoetyyliamiinia 160 cm³:ssä tolueenia, lisätään 19,08 g natriumkarbonaattia. Saatua suspensiota kuumennetaan pestyjäähdyttäjän alla 4 tuntia tässä lämpötilassa. Sitten reaktioseos jäädytetään noin 20 °C:seen, pestään sitten 3
15 kertaa 50 cm³:llä vettä. Orgaaninen faasi konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 kPa) noin 50 °C:ssa. Näin saadaan 19,17 g 3-etoksikarbonyyli-6,7-difluori-2-(N-metyyli-N-b-syanoetyyliamino)kinoliinia öljynä, jota käytetään enempää puhdistamatta seuraavissa vaiheissa.

20 3-syano-7,8-difluori-1-metyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-bentso[b]nafytridiiniä valmistetaan seuraavalla tavalla:

25 Liuokseen, jossa on 8,74 g kaliumterbutylaattia 200 cm³:ssä -10 °C:seen jäädytettyä tetrahydrofuraania, kaadetaan 60 minuutin aikana liuos, jossa on 19,17 g 3-etoksikarbonyyli-6,7-difluori-2-(N-metyyli-N-b-syanoetyyliamino)kinoliinia 50 cm³:ssä tetrahydrofuraania. Saatua suspensiota sekoitetaan koko ajan -10 °C:ssa vielä 30 minuuttia. Kaadetaan sitten 4 cm³ jäätikkoa. Tetrahydrofuraani haihdutetaan alennetussa paineessa (20 kPa). Koko reaktioseos
30 liuotetaan 200 cm³:iin vesipitoista alkoholiseosta etanoli/vesi (70/30 til/til). Saatu sakka suodatetaan, pestään 2 kertaa 50 cm³:llä vettä, kuivataan sitten alennetussa paineessa (20 kPa). Eristetään 16,1 g 3-syano-7,8-difluori-1-metyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-bentso[b]nafty-

ridiiniä kullankeltaisena kiinteänä aineena, joka sulaa 144 °C:ssa.

3-syano-7,8-difluori-1-metyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridiiniä valmistetaan seuraavalla tavalla:

Suspensioon, jossa on 8,6 g 3-syano-7,8-difluori-1-metyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-bentso[b]naftyridiiniä 350 cm³:ssä etanolia, lisätään sekoittaen noin 20 °C:ssa liuos, jossa on 0,47 g kaliumjodidia 5 cm³:ssä vettä. Suspensiota kuumennetaan 77 °C:ssa ja tässä lämpötilassa kaadetaan 10 minuutin aikana 4 cm³ vettä, jossa on 33 % painosta vetyperoksidia. Reaktioseosta pidetään pystyjäähdyttäjän alla vielä 30 minuuttia, sitten se jäähdytetään noin 20 °C:seen. Tässä lämpötilassa kaadetaan 5 minuutin aikana 10 cm³ 1N natriumtiosulfaattiliuosta. Saatu sakka sentrifugoidaan noin 20 °C:ssa ja pestään 2 kertaa 20 cm³:llä vettä. Saatu kostea yhdiste kuivataan alennetussa paineessa (20 kPa) noin 50 °C:ssa. Eristetään 8 g 3-syano-7,8-difluori-1-metyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridiiniä vaaleankeltaisena kiinteänä aineena, joka sulaa 380 °C:ssa.

3-syano-7-fluori-1-metyyli-8-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridiiniä valmistetaan seuraavalla tavalla:

Suspensiota, jossa on 2,1 g 3-syano-7,8-difluori-1-metyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridiiniä 100 cm³:ssä dimetyylisulfoksidia, kuumennetaan 80 °C:ssa 2 cm³:n kanssa N-metyylipiperatsiinia. Reaktioseosta pidetään tässä lämpötilassa 8 tuntia. Saatu liuos jäähdytetään huoneenlämpötilaan ja sekoitetaan tässä lämpötilassa 15 tuntia. Muodostunut sakka suodatetaan, pestään 3 kertaa 20 cm³:llä vettä ja kuivataan vakuuissa (20 kPa) 50 °C:ssa. Näin saadaan 2,6 g 3-syano-7-fluori-1-metyyli-8-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-4-okso-1,4-dihydro-1,8-

bentso[b]naftyridiiniä keltaisena sakkana, joka sulaa 335 °C:ssa.

7-fluori-1-metyyli-8-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridin-3-karboksyylihappoa valmistetaan seuraavalla tavalla:

Suspensio, jossa on 2 g 3-syano-7-fluori-1-metyyli-8-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridiiniä kuumennetaan pystyjäähdyttäjän alla 40 cm³:ssä 12N kloorivetyhappoa. Reaktioseosta pidetään tässä lämpötilassa 15 tuntia. Saatu liuos jäähdytetään huoneenlämpötilaan. Yhdiste, joka kiteytyy, suodatetaan, pestään vedellä neutraaliksi ja kuivataan alennetussa paineessa (20 kPa) 50 °C:ssa. Näin saadaan 1,5 g 7-fluori-1-metyyli-8-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridin-3-karboksyylihapon monohydrokloridia keltaisina kiteinä, jotka sulavat 290 °C:ssa (hajomalla).

Käyttöesimerkki 6

3-etoksikarbonyyli-6,7-difluori-2-[N-metyyli-N-b-(N',N'-dimetyyliaminokarbonyylietyyli)amino]kinoliinia valmistetaan seuraavalla tavalla:

Liuoksen, jossa on 26 g 2-kloori-3-etoksikarbonyyli-6,7-difluorikinoliinia, jota oli valmistettu käyttöesimerkissä 1 kuvatulla tavalla, ja 25 g N-metyyli-N-b-(N',N'-dimetyyliaminokarbonyylietyyli)amiinia 300 cm³:ssä toluenia, lisätään 31 g natriumkarbonaattia. Saatua suspensiota kuumennetaan pystyjäähdyttäjän alla 2 tuntia 30 minuuttia tässä lämpötilassa. Reaktioseosta jäähdytetään sitten noin 20 °C:ssa, pestään sitten 3 kertaa 100 cm³:llä vettä. Orgaaninen faasi konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 kPa) noin 50 °C:ssa. Näin saadaan 35 g 3-etoksikarbonyyli-6,7-difluori-[N-metyyli-N-b-(N',N'-dimetyyliaminokarbonyylietyyli)amino]kinoliinia öljynä, jota käytetään enempää puhdistamatta seuraavissa vaiheissa.

N,N-dimetyyli-7,8-difluori-1-metyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-bentso[b]naftyridin-3-karboksamidia valmistetaan seuraavalla tavalla:

5 Liukseen, jossa on 15,7 g kaliumterbutylaattia 150 cm³:ssä 0 °C:seen jäädytetyä tetrahydrofuraania, lisätään 75 minuutin aikana liuos, jossa on 35 g 3-etoksikarbonyyli-6,7-difluori-N-metyyli-N-b-(N',N'-dimetyyliaminokarbonyylietyyli)-2-aminokinoliinia 150 cm³:ssä tetrahydrofuraania. Saatua suspensiota sekoitetaan sitten 0 °C:ssa vielä 10 30 minuuttia, lisätään sitten 8 cm³ jäätikkoa. Tetrahydrofuraani haihdutetaan alennetussa paineessa (20 kPa). Koko reaktioseos liuotetaan 200 cm³:iin vesipitoista alkoholi-
15 seosta etanoli/vesi (70/30 til/til). Saatu sakka suodetaan, pestään 3 kertaa 100 cm³:llä vettä, kuivataan sitten alennetussa paineessa (20 kPa). Eristetään 25 g N,N-dimetyyli-7,8-difluori-1-metyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-bentso[b]naftyridin-3-karboksamidia sitruunankeltaisena kiinteänä aineena, joka sulaa 206 °C:ssa.

20 N,N-dimetyyli-7,8-difluori-1-metyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridin-3-karboksamidia valmistetaan seuraavalla tavalla:

Suspensioon, jossa on 25 g N,N-dimetyyli-7,8-difluori-1-metyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-bentso[b]naftyridin-3-karboksamidia 1 000 cm³:ssä etanolia, lisätään 25 sekoittaen noin 20 °C:ssa liuos, jossa on 1,35 g kaliumjodidia 10 cm³:ssä vettä. Suspensiota kuumennetaan 77 °C:ssa ja tässä lämpötilassa kaadetaan 20 minuutin aikana 25 cm³ vettä, jossa on 33% painosta vetyperoksidia. Reaktioseosta pidetään pystyjäähdyttäjän alla vielä 1 tunti 30 minuuttia, sitten se jäädytetään noin 20 °C:seen. Tässä lämpötilassa kaadetaan 5 minuutin aikana 30 cm³ 1N natriumtiosulfaattiliuosta. Saatu sakka sentrifugoidaan noin 20 °C:ssa ja pestään 2 kertaa 60 cm³:llä vettä. Saatu kostea yhdiste kuivataan alennetussa paineessa (20 kPa) noin 50 35 °C:ssa. Eristetään 19,5 g N,N-dimetyyli-7,8-difluori-1-

metyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridin-3-karboksamidia vaaleankeltaisena kiinteänä aineena, joka sulaa 324 °C:ssa.

5 Suspensiota, jossa on 2,96 g 7,8-difluori-N,N-dimetyyli-4-okso-1-metyyli-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridin-3-karboksamidia, 1,12 g 1-metyylipiperatsiinia ja 1,55 g kaliumkarbonaattia 100 cm³:ssä dimetyylisulfoksidia, kuumennetaan 5 tuntia sekoittaen noin 80 °C:ssa. Noin 20 °C:seen jäädyttämisen jälkeen reaktioseokseen lisätään 10 100 cm³ vettä; liukenematon aines sentrifugoidaan, pestään 2 kertaa 30 cm³:llä vettä ja 2 kertaa 30 cm³:llä etanolia.

Näin saadaan 2,3 g N,N-dimetyyli-7-fluori-1-metyyli-8-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridin-3-karboksamidia kiinteänä keltaisena 15 aineena, joka hajoaa 275 °C:ssa.

Liuos, jossa on 0,5 g N,N-dimetyyli-7-fluori-1-metyyli-8-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridin-3-karboksamidia 10 cm³:ssä 6 N kloorivetyhapon vesiliuosta, kuumennetaan sekoittaen noin 20 95 °C:ssa 5 tuntia. Noin 20 °C:seen jäädyttämisen jälkeen liukenematon aine sentrifugoidaan, pestään 3 kertaa 20 cm³:llä vettä ja 2 kertaa 10 cm³:llä etanolia.

Saatu yhdiste suspendoidaan 30 cm³:iin vettä; lisätään 0,6 cm³ 1 N kaliumhydroksidiliuosta ja sekoitetaan 25 1 tunti noin 20 °C:ssa. Liukenematon aine sentrifugoidaan, pestään 2 kertaa 20 cm³:llä vettä ja 2 kertaa 10 cm³:llä etanolia. 15 cm³:stä dimetyyliformamidia tapahtuneen uudelleenkiteyttämisen jälkeen saadaan 0,15 g 7-fluori-1-metyyli-8-(4-metyyli-1-piperatsinyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridin-3-karboksyylihappoa keltaisena kiinteänä aineena, joka hajoaa 354 °C:ssa. 30

Käyttöesimerkki 7

3-etoksikarbonyyli-6,7-difluori-2-(N-metyyli-N-b-aminokarbonyylietyyliamino)kinoliinia valmistetaan seuraavalla tavalla: 35

5 Liuokseen, jossa on 4 g 2-kloori-3-etoksikarbonyyli-6,7-difluorikinoliinia, jota on valmistettu kuten käyttöesimerkissä 1 kuvataan, ja 3 g N-metyyli-N-b-aminokarbonyylietyyliamiinia 40 cm³:ssä tolueenia, lisätään
10 4,4 g natriumkarbonaattia. Saatua suspensiota kuumennetaan pystyjäähdyttäjän alla, sekoitetaan sitten 2 tuntia 30 minuuttia tässä lämpötilassa. Sitten reaktioseos jäähdytetään noin 20 °C:seen, pestään sitten 3 kertaa 25 cm³:llä vettä. Orgaaninen faasi konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 kPa) noin 50 °C:ssa. Näin saadaan 4,7 g 3-etoksikarbonyyli-6,7-difluori-2-(N-metyyli-N-b-aminokarbonyylietyyliamino)kinoliinia öljynä, jota käytetään enempää puhdistamatta seuraavissa vaiheissa.

15 3-karboksamidi-7,8-difluori-1-metyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-bentso[b]naftyridiiniä valmistetaan seuraavalla tavalla:

20 Liuokseen, jossa on 1,8 g kaliumterbutylaattia 50 cm³:ssä 0 °C:seen jäähdytettyä tetrahydrofuraania, lisätään 30 minuutin aikana liuos, jossa on 4,23 g 3-etoksikarbonyyli-6,7-difluori-2-(N-metyyli-N-b-aminokarbonyylietyyliamino)kinoliinia 20 cm³:ssä tetrahydrofuraania. Saatua suspensiota sekoitetaan sitten 0 °C:ssa vielä 30 minuuttia, kaadetaan sitten 2 cm³ jäätikkää. Tetrahydrofuraani haihdutetaan alennetussa paineessa (20 kPa). Raaka reaktiotuote
25 liuotetaan 10 cm³:iin vesipitoista alkoholiseosta etanoli/vesi (70/30 til/til). Saatu sakka suodatetaan, pestään 3 kertaa 10 cm³:llä vettä, kuivataan sitten alennetussa paineessa (20 kPa). Eristetään 1,6 g 3-karboksamidi-7,8-difluori-1-metyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-bentso-
30 [b]naftyridiiniä kiinteänä keltaisena aineena, joka sulaa 182 °C:ssa.

3-karboksamidi-7,8-difluori-1-metyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridiiniä valmistetaan seuraavalla tavalla:

Suspensioon, jossa on 1,3 g 3-karboksamidi-7,8-difluori-1-metyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-bentso[b]-naftyridiiniä 25 cm³:ssä etanolia, lisätään sekoittaen noin 20 °C:ssa liuos, jossa on 0,1 g kaliumjodidia 1 cm³:ssä vettä. Suspensiota kuumennetaan 77 °C:ssa ja tässä lämpötilassa lisätään 5 minuutin aikana 1,5 cm³ vettä, jossa on 33 % painosta happea. Reaktioseosta pidetään pystyjäähdyttäjän alla vielä 1 tunti 30 minuuttia, sitten se jäähdytetään noin 20 °C:seen. Tässä lämpötilassa lisätään 5 minuutin aikana 1 cm³ 1 N natriumtiosulfaattiliuosta. Saatu sakka sentrifugoidaan noin 20 °C:ssa ja pestään 2 kertaa 5 cm³:llä vettä. Saatu kostea yhdiste kuivataan alennetussa paineessa (20 kPa) noin 50 °C:ssa. Eristetään 1,1 g 3-karboksamidi-7,8-difluori-1-metyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridiiniä oranssinvärisenä kiinteänä aineena, joka sulaa 318 °C:ssa.

Suspensio, jossa on 1,3 g 7,8-difluori-1-metyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridin-3-karboksamidia, 0,54 g 1-metyylipiperatsiinia ja 0,75 g kaliumkarbonaattia 25 cm³:ssä dimetyylisulfoksidia, kuumennetaan noin 80 °C:ssa 6 tuntia. Noin 20 °C:seen jäähdyttämisen jälkeen reaktioseokseen lisätään 100 cm³ vettä. Liukenematon aine sentrifugoidaan, pestään 2 kertaa 20 cm³:llä vettä ja 2 kertaa 20 cm³:llä etanolia.

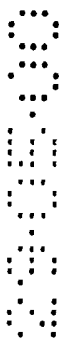
Saatu yhdiste kromatografoidaan 20 g:lla silikageeliä (0,063 - 0,200 mm), joka on suspendoitu 10%:seen dikloorimetaaniin metanolissa. Reaktion epäpuhtaudet poistetaan eluomalla 500 cm³:llä tätä liuotinseosta. Haluttu yhdiste eluoidaan sitten 500 cm³:llä samaa liuotinseosta. Kuiviin konsentroinnin jälkeen, joka suoritetaan alennetussa paineessa (20 kPa) noin 40 °C:ssa, jäännös kiteytetään uudelleen 25 cm³:stä dimetyyliformamidia, sentrifugoidaan ja pestään 2 kertaa 30 cm³:llä etanolia noin 70 °C:ssa.

Näin saadaan 0,6 g 7-fluori-1-metyyli-8-(4-metyyli-1-piperatsin)-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridin-3-karboksamidia keltaisena kiinteänä aineena, joka hajoaa 265 °C:ssa.

5 7-fluori-8-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1-metyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridin-3-karboksylihappoa valmistetaan käyttöesimerkin 2 mukaisissa olosuhteissa, mutta käyttämällä lähtöaineena 0,3 g 7-fluori-1-metyyli-8-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridin-3-karboksamidia. Noin 20 °C:seen
10 jäädyttämisen jälkeen lisätään 50 cm³ vettä; liukenematon aine sentrifugoidaan ja pestään 2 kertaa 10 cm³:llä vettä.

Saatu yhdiste suspendoidaan 20 cm³:iin vettä, lisätään 0,4 cm³ 1 N kaliumhydroksidiliuosta ja sekoitetaan
15 1 tunti noin 20 °C:ssa. Liukenematon aine sentrifugoidaan, pestään 3 kertaa 10 cm³:llä vettä, 2 kertaa 10 cm³:llä etanolia ja kiteytetään uudelleen 20 cm³:llä dimetyyliformamiidia.

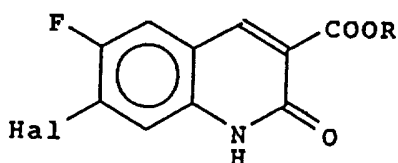
Näin saadaan 0,17 g 7-fluori-1-metyyli-8-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridin-3-karboksylihappoa kiinteänä keltaisena aineena,
20 joka hajoaa 354 °C:ssa.



Patenttivaatimukset

1. 3-karboksyylihappo-fluorikinoliinijohdannainen, jonka yleinen kaava on:

5



(I)

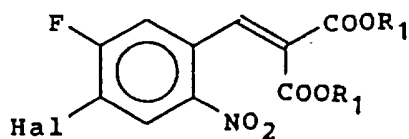
10 jossa R on suoraketjuinen tai haaroittunut C₁-C₄-alkyyli-
dikaali ja Hal on halogeeniatomi, sekä sen metallisuolat
tai additiosuolat tyyppiä sisältävien emästen kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen 3-karboksyylihap-
po-fluorikinoliinijohdannainen, t u n n e t t u siitä,
15 että symboli Hal on kloori tai fluori.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että se on 3-etoksikarbonyyli-6,7-dif-
luorikarbostyriili.

4. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen kino-
liinijohdannaisen valmistamiseksi, t u n n e t t u sii-
tä, että yleisen kaavan (II) mukainen nitrattu johdannai-
nen

25



(II)

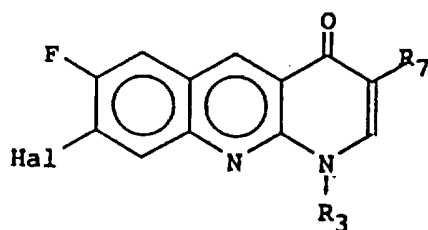
30

suljetaan renkaaksi pelkistävässä happamassa liuoksessa,
jolloin Hal on sama kuin patenttivaatimuksessa 1 ja R₁ on
sama kuin R patenttivaatimuksessa 1, ja mahdollisesti saa-
tu yhdiste muutetaan suolakseen.

35

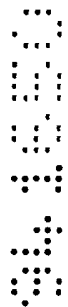
5. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen kinoliinijohdan-
naisen käyttö bentsonaftyridiinijohdannaisen valmistami-
seen, jonka yleinen kaava on:

5



(XI)

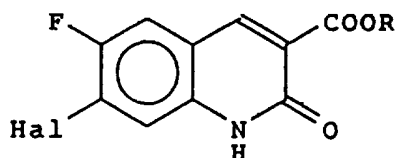
jossa Hal on sama kuin patenttivaatimuksessa 1, R_3 esittää
 vetyatomia tai alkyyli-, fluorialkyyli-, karboksialkyyli-
 10 tai sykloalkyyiliradikaalia, joka sisältää 3 - 6 hiiliato-
 mia, fluorifenyyli-, difluorifenyyli-, alkyylioksi- tai
 alkyliaminoradikaalia ja R_7 on alkyylioksikarbonyyli-,
 syano-, karbamoyyli-, alkylikarbamoyyli-, bentsyylikarba-
 moyyli-, hydroksietyylikarbamoyyli-, dialkyliaminoetyyli-
 15 karbamoyyli- tai dialkylikarbamoyyliradikaali, jonka al-
 kyyliosat voivat muodostaa sen typpiatomin kanssa, johon
 ovat sitoutuneet, 5- tai 6-jäsenen heterorengas, joka
 sisältää mahdollisesti toisen heteroatomin, joksi valitaan
 happi-, rikki- tai typpi-atomit, ja joka on mahdollisesti
 20 substituoitu typpiatomissa alkyyliradikaalilla, jolloin
 alkyyliradikaalit ovat suoraketjuisia tai haaroituneita
 ja sisältävät 1 - 4 hiiliatomeja.



Patentkrav

1. 3-karboxylsyra-fluorkinolinderivat med den allmänna formeln

5



(I)

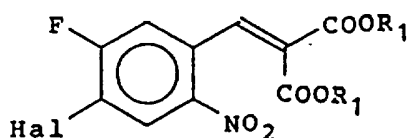
10 vari R är en rakkedjad eller förgrenad C₁-C₄-alkylradikal och Hal är en halogenatom, samt metallsalter eller additionssalter därav med kvävehaltiga baser.

15 2. 3-karboxylsyra-fluorkinolinderivat enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att symbol Hal är klor eller fluor.

3. Förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att den är 3-etoxikarbonyl-6,7-difluorkarbo-
bostyryl.

20 4. Förfarande för framställning av ett kinolinderivat enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man i en reducerande sur lösning cykliserar ett nitre-
rat derivat med den allmänna formeln (II):

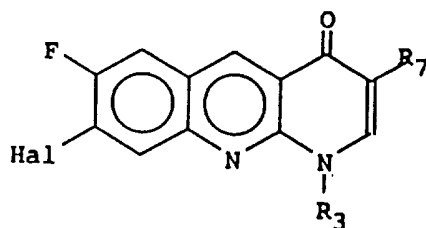
25



(II)

30 vari Hal är som angivits i patentkrav 1 och R₁ är identisk med R i patentkrav 1, och eventuellt omvandlar den erhållna föreningen till ett salt därav.

5. Användning av ett kinolinderivat enligt patentkrav 1 för framställning av ett bensonafthyridinderivat med den allmänna formeln



5

(XI)

vari Hal är som angivits i patentkrav 1, R_3 betecknar en väteatom eller en alkyl-, fluoralkyl-, karboxialkyl-, cykloalkylradikal med 3 - 6 kolatomer, en fluorfenyl-, difluorfenyl-, alkyloxi- eller alkylaminoradikal och R_7 är en alkyloxikarbonyl-, cyan-, karbamoyl-, alkylkarmoyl-, bensylkarmoyl-, hydroxietylkarbamoyl-, dialkylaminoethylkarbamoyl- eller dialkylkarmoylradikal, vari alkyldelarna tillsammans med kväveatomen, vid vilken de är bundna, kan bilda en 5- eller 6-ledad heterocyklisk ring, vilken eventuellt innehåller en ytterligare heteroatom som valts bland en syre-, svavel- eller kväveatom och som eventuellt vid kväveatomen substituerats med en alkylradikal, varvid alkylradikalerna är rakkedjade eller förgrenade och innehåller 1 - 4 kolatomer.

