



FI000104821B



SUOMI - FINLAND  
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS  
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU  
PATENTSKRIFT

(10) FI 104821 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

14.04.2000

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

C07D 471/04 // (C07D 471/04, 221:00, 221:00)

(21) Patentihakemus - Patentansökning

941651

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

08.04.1994

(24) Alkuperä - Löpdag

08.10.1992

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

08.04.1994

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan

PCT/FR92/00937

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

10.10.1991 FR 9112479 P

(73) Haltija - Innehavare

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

(72) Keksijä - Uppfinnare

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

2 •Legrand, Jean-Jacques, 59, boulevard Saint-Marcel 75013 Paris, France, 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

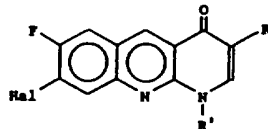
Menetelmä bentso[b]naftyridiini johdannaisten valmistamiseksi  
Förfarande för framställning av benso[b]naftyridinderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI B 92068 (C07D 471/04), EP A 379412 (C07D 471/04), EP A 379413 (C07D 471/04), EP A 379414 (C07D 471/04),  
Journal of Medicinal Chemistry 18(1975):10 p.1038-41

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää bentso[b]naftyridiiniin valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on:



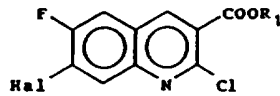
jossa R on karboksi-, alkylioksikarbonyyli-, syano-, karbamyyli-, alkylikarbamyyli-, bentsyylikarbamyyli-, hydroksietyyli-karbamyyli-, dialkyliaminoetylikarbamyyli- tai dialkylikarbamyyli-radikaali, jonka alkyliosat voivat mahdollisesti muodostaa sen tyyppiatomin kanssa, johon ovat sitoutuneet, 5 tai 6 atomin ketjun muodostaman heterorenkkaan, joka voi mahdollisesti sisältää toisen heteroatomin, joksi on valittu happi, rikki tai typpi ja joka on mahdollisesti substituoitu tyyppiatomista alkyli-radikaalilla, R' on H tai al-

kyyli-, fluorialkyyli-, karboksialkyyli-, sykloalkyyli-radikaali (3 - 6 C), fluorifenyyli-, difluorifenyyli-, alkylioksi- tai alkyliaminoradikaali, ja Hal on halogeeni, sekä niiden suolat, kun niitä on olemassa, menetelmälle on tunnusomaista, että: 1) kondensoidaan amini, jonka yleinen kaava on:

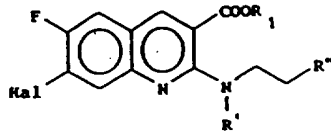


jossa R'' on alkylioksikarbonyyli-, syano-, karbamyyli-, alkylikarbamyyli-, bentsyylikarbamyyli-, hydroksetyyli-karbamyyli-, dialkyliaminoetylikarbamyyli tai dialkylikarbamyyli, jonka alkyliosat voivat mahdollisesti muodostaa sen tyyppiatomin kanssa, johon ovat sitoutuneet, 5 tai 6 atomin ketjun muodostaman heterorenkkaan, joka sisältää mahdollisesti toisen heteroatomin, joksi valitaan happi,

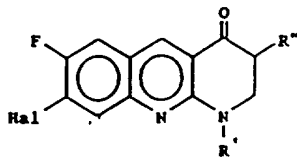
rikki tai typpi ja joka on mahdollisesti substituoitu typpiatomista alkyyli-radikaalilla, kloorifluorikinoliiniin, jonka yleinen kaava on:



jossa R<sub>1</sub> on alkyyli-radikaali, edellä mainituissa alkyyli-radikaaleissa on 1 - 4C ja ne ovat suoraketjuisia tai haaroittuneita. 2) tehdään rengasrakenteiseksi fluorikinoliini, jonka yleinen kaava on:

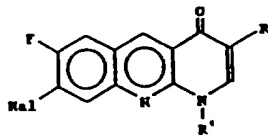


jossa R<sub>1</sub> on määritelty kuten edellä kohdassa 1), 3) hapetetaan 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-bentso[b]naftyridiini, jonka yleinen kaava on:

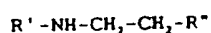


sitten mahdollisesti muutetaan saatu esteri hapoksi ja muutetaan se mahdollisesti suolaksi.

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av benso[b]naftyridiner med den allmänna formeln

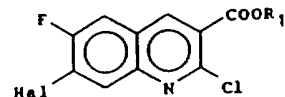


vari R är en karboxi-, alkyloxikarboxyl-, cyano-, karbamyl-, alkylkarmamyl-, bensylkarmamyl-, hydroxietylkarbamyl-, dialkylaminoetylkarbamyl- eller dialkylkarbamylradikal, vari eventuellt alkyl-delarna tillsammans med kväveatomen, vid vilken de är bundna kan bilda en 5- eller 6-komponentig heterocyklisk ring som eventuellt kan innehålla en ytterligare heteroatom, vilken valts bland syre, svavel eller kväve och som eventuellt substituerats vid kväveatomen med en alkylradikal, R' är en väteatom eller en alkyl-, fluoralkyl-, karboxialkyl-, cykloalkylradikal (med 3 - 6 kolatomer), fluorfenyl-, difluorfenyl-, alkyloxi- eller alkylaminoradikal, och Hal är en halogenatom, jämte salter därav då sådana förefinnes, varvid man 1) kondenserar en amin med den allmänna formeln:

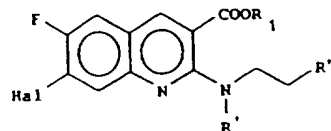


vari R'' är alkyloxikarboxyl, cyano, karbamyl, alkylkarbamyl, bensylkarbamyl, hydroxietylkarbamyl, dialkylaminoetylkarbamyl

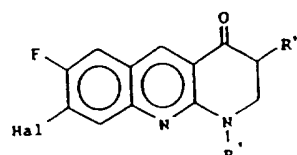
eller dialkylkarbamyl, vari eventuellt alkyl-delarna tillsammans med kväveatomen, vid vilken de är bundna, kan bilda en 5- eller 6-komponentig heterocyklisk ring, vilken eventuellt kan innehålla en ytterligare heteroatom som valts bland syre, svavel eller kväve och eventuellt är substituerad vid kväveatomen med en alkylradikal, till ett klorfluorkinolin med den allmänna formeln



vari R<sub>1</sub> är en alkylradikal och nämnda radikaler har 1 - 4 C-atomer och är rakkedjude eller förgrenade, 2) cykliserar fluorkinolinet med den allmänna formeln:



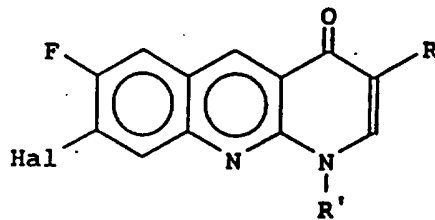
vari R<sub>1</sub> är såsom angivits i punkt 1, 3) oxiderar 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benso[b]naftyridinet med den allmänna formeln



och eventuellt omvandlar den erhållna estern till en syra och eventuellt omvandlar syran till ett salt.

**Menetelmä bentso[b]naftyridiinijohdannaisten valmistamiseksi**

Keksinnön kohteena on menetelmä bentso[b]naftyridiinijohdannaisten ja niiden suolojen valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on:



(I)

jossa R on karboksi-, alkyylioksidikarbonyyli-, syano-, karbamoyyli-, alkylikarbamoyyli-, bentsyylikarbamoyyli-, hydroksietyylikarbamoyyli, dialkyyliaminoetylikarbamoyyli- tai dialkylikarbamoyyliradikaali, jonka alkyliosat voivat mahdollisesti muodostaa sen typpiatomin kanssa, johon ovat sitoutuneet, 5- tai 6-jäsenenisen heterorengaan, joka voi mahdollisesti sisältää toisen heteroatomin, joksi on valittu happi, rikki tai typpi ja joka on mahdollisesti substituoitu typpiatomissa alkyyliradikaalilla, R' on vetätytomi tai alkyyli-, fluorialkyyli-, karboksialkyyli- tai sykloalkyyliradikaali (joka sisältää 3 - 6 hiiliatomia), fluorifenyyli-, difluorifenyyli-, alkyylioksi- tai alkyliaminoradikaali, ja Hal on halogeeniatomi.

Yleisen kaavan (I) mukaisia bentso[b]naftyridiinejä sekä niiden valmistusta ja käyttöä antibakteeristen aineiden valmistukseen on kuvattu US-patenttijulkaisuissa nro 4 970 213 ja 4 990 515.

Lisäksi julkaisuissa EP 379 412, 379 413, EP 379 414 ja FI 92 068 on kuvattu menetelmä bentsonaftyridiinien valmistamiseksi, jolloin muodostuu välituotteena epästabiili ketoesteri. Tämä ketoesteri johtaa myös vaikeasti poistettavien epäpuhtauksien muodostumiseen.

Julkaisussa J. Med. Chem. 18 (1975):10, s. 1038-41 on kuvattu menetelmä 4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappojohdannaisten valmistamiseksi, joissa on karboksyylihappojohdannaisryhmä 3-asemassa.

5 Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että suoritetaan seuraavat toimenpiteet:

1) amiini, jonka yleinen kaava on:

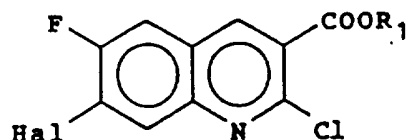


10

jossa R' on sama kuin edellä ja R'' on alkyylioksidikarbonyyli-, syano-, karbamoyyli-, alkylikarbamoyyli-, bentsyylikarbamoyyli-, hydroksietyylikarbamoyyli-, dialkyyliaminoetylikarbamoyyli tai dialkylikarbamoyyliradikaali, jonka alkyliosat voivat mahdollisesti muodostaa sen typpiatomin kanssa, johon ovat sitoutuneet, 5- tai 6-jäsenisen heterorenkaan, joka sisältää mahdollisesti toisen heteroatomin, joksi valitaan happi, rikki tai typpi ja joka on mahdollisesti substituoitu typpiatomissa alkyyliradikaalilla, kondensoidaan kloorifluorikinoliinin kanssa, jonka yleinen kaava on:

15

20



(II)

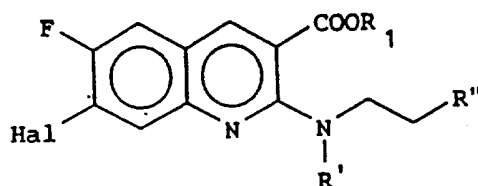
25

jossa Hal on sama kuin edellä ja R<sub>1</sub> on vetyatomi tai alkyyliradikaali, jolloin edellä mainitut alkyyliradikaalit ovat suoraketjuisia tai haaroittuneita ja sisältävät 1 - 4 hiiliatomia, jolloin saadaan kaavan (IV) mukainen fluori-

30

∴

kinoliini,

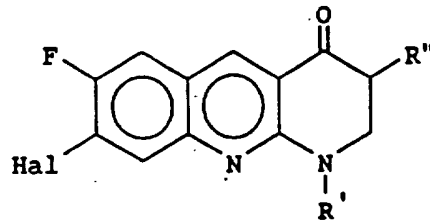


(IV)

35

2) syklistoidaan näin saatu fluorikinoliini (IV), jolloin saadaan kaavan (V) mukainen 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-bentso[b]-naftyridiini,

5



(V)

10 jossa Hal, R' ja R'' ovat samoja kuin edellä,

3) hapetetaan näin saatu kaavan (V) mukainen yhdiste, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen esteri, jossa R on alkyyliradikaali, minkä jälkeen näin saatu kaavan (I) mukainen esteri muutetaan mahdollisesti kaavan (I) mukaiseksi hapoksi, jossa R on vetyatomi, ja näin saatu happo muutetaan mahdollisesti suolaksi.

20 Tämän keksinnön mukainen uusi menetelmä on erityisen mielenkiintoinen sikäli, että sen avulla voidaan saada paremmat saannot ja että välttyään myös epästabiileilta välituotteilta.

Edellä mainituissa yleisissä kaavoissa tai jäljempänä esitetyissä kaavoissa alkyyliradikaalit ovat suora-

25 ketjuisia tai haaroittuneita ja sisältävät 1 - 4 hiiliatomeja. Lisäksi symboliksi Hal valitaan edullisesti kloori tai fluori.

Yleisen kaavan (III) mukaisen  $\beta$ -aminoesterin kondensointi suoritetaan yleisen kaavan (II) mukaiseen kinoliinijohdannaiseen, jonka happofunktio tarvittaessa suojataan esterin muodossa. Reaktio suoritetaan emäksisessä

30 ympäristössä orgaanisessa liuottimessa, kuten aromaattisessa hiilivedyissä (esimerkiksi toluenissa), amidissa (esimerkiksi dimetyyliformamidissa, N-metyylipyrrolidonissa), eetterissä (esimerkiksi tetrahydrofuraanissa), sulfoksidissa (esimerkiksi dimetyylisulfoksidissa), klooratussa

35 liuottimessa (esimerkiksi dikloorimetaanissa, di-

kloorietaanissa, klooribentseenissä) tai alkoholissa lämpötilassa, joka on  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ :n ja  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ :n välillä).

Käytetyiksi emäksiksi voidaan valita esimerkiksi alkalimetallikarbonaatteja (natrium- tai kaliumkarbonaatti), alkalimetallialkoholaatteja tai -hydridi (natriumhydridi).

On selvää, että siinä vaihtoehdossa, jossa symboli R' esittää karboksialkyyliradikaalia, viimeksimainittu suojataan ennen reaktiota. Suojaavan radikaalin poisto suoritetaan mieluiten hapetusvaiheen 3) jälkeen. Happofunktion suojaaminen ja vapauttaminen suoritetaan tavanomaisilla menetelmillä, jotka eivät muuta molekyylin muita osia. Se tapahtuu etenkin menetelmillä, jotka mainitaan jäljempänä olevissa viitteissä.

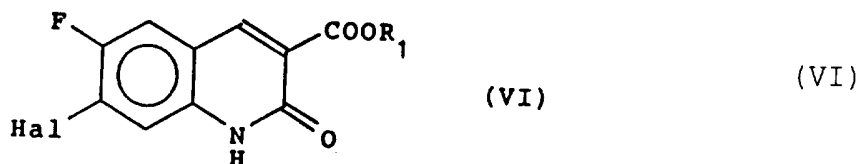
Yleisen kaavan (IV) mukaisten yhdisteiden syklointireaktio suoritetaan emäksisessä ympäristössä. Se suoritetaan edullisesti lämpötilassa, joka on  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ :n ja  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ :n välillä (ja mieluiten  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ :n ja  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ :n välillä) emäksen, kuten alkoholaatin (esimerkiksi natriummetylaatin, natriummetylaatin, kalium-t-butylaatin), alkalimetallihydridin (esimerkiksi natriumhydridin) tai vielä alkalimetallihydroksidin läsnä ollessa faasinsiirtoreaktiolla. Reaktio suoritetaan edullisesti aproottisessa polaarissa liuottimessa (esimerkiksi dimetyyliformamidissa, tetrahydrofuraanissa) tai alkoholissa (esimerkiksi etanolissa, metanolissa), glyymissä tai glykolissa (esimerkiksi etyleeniglykolissa). Kun suoritetaan faasinsiirtoreaktio, se suoritetaan edullisesti klooratussa liuottimessa, kuten metyleenikloridissa, emäksen ollessa vesifaasiin liuotettuna.

Hapettaminen suoritetaan vetyperoksidia sisältävällä vedellä, mahdollisesti kaliumjodidin läsnä ollessa orgaanisessa liuottimessa, kuten alkoholissa (esimerkiksi etanolissa)  $0 - 120\text{ }^{\circ}\text{C}$ :n lämpötilassa. On myös mahdollista suorittaa reaktio kaksifaasisessa liuoksessa vesi/kloorat-

tu liuotin (dikloorimetaani, dikloorietaani...) -seksessa.

Yleisen kaavan (II) mukaista kinoliinijohdannaista voidaan valmistaa US-patenttijulkaisussa nro 4 970 213 kuvatulla menetelmällä, jonka jälkeen suoritetaan mahdollisesti saadun yhdisteen esteröinti tavanomaisilla menetelmillä.

Yleisen kaavan (II) mukaista kinoliinijohdannaista voidaan valmistaa myös klooraamalla yleisen kaavan mukainen kinoliinijohdannainen:

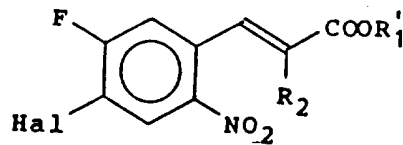


jossa  $R_1$  ja Hal ovat samoja kuin edellä.

Klooraus suoritetaan tunnettujen klooraavien aineiden avulla, jotka eivät vaikuta molekyylin muihin osiin. Käytetään etenkin fosforyylikloridin, sulfuryylikloridin tai fosforipentakloridin reaktiota 0 - 150 °C:n lämpötilassa. On selvää, että kun lähtöaineena käytetään yleisen kaavan (VI) mukaista kinoliinijohdannaista, jossa  $R_1$  on vetyatomi, on välttämätöntä suojata happofunktio ennen reaktiota. Kun halutaan valmistaa yleisen kaavan (II) mukaista happoa, jossa  $R_1$  on vetyatomi, 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).

Yleisen kaavan (VI) mukaista kinoliinijohdannaista voidaan valmistaa tekemällä rengasrakenteiseksi happamassa

ympäristössä nitrattu johdannainen, jonka yleinen kaava on:



(VII)

5

10

jossa Hal on sama kuin edellä, R<sub>1</sub> on sama kuin R<sub>1</sub> edellä, paitsi ettei se esitä vetyatomia, ja R<sub>2</sub> on sama kuin R<sub>1</sub> tai se esittää karbamyyl- tai syanoradikaalia, jonka jälkeen suoritetaan mahdollisesti happofunktion vapauttaminen, jos halutaan valmistaa kinoliinia, jossa R<sub>1</sub> on vetyatomi.

15

20

: 25

30

..

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. Siinä tapauksessa, että halutaan valmistaa yleisen kaavan (VI) mukaista happoa, on edullista suorittaa se vahvemmalla hapolla olosuhteissa, jossa esterin hydrolyysi suoritetaan yhtäaikaan; on myös edullista käyttää lähtöaineena yleisen kaavan (VII) mukaista yhdistettä, jossa R<sub>2</sub> on syano. On selvää, että siinä tapauksessa, että on valmistettu esteriä ja halutaan valmistaa yleisen kaavan (VI) mukaista happoa, jossa R<sub>1</sub> on vetyatomi, esterin hydrolyysi voidaan myös suorittaa rengasrakenteen muodostamisreaktion jälkeen millä tahansa tunnetulla menetelmällä hapon valmistamiseksi esteristä kaajoamatta molekyylin muihin osiin.

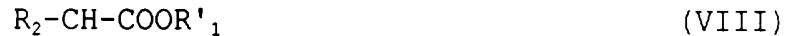
Tarvittaessa esterin hydrolyysi suoritetaan happamassa ympäristössä, esimerkiksi kloorivetyhapon, rikkihapon tai metaanisulfonihapon läsnä ollessa. Se voidaan suo-

...



rittää myös emäksisessä vesi-alkoholiliuoksessa (esimerkiksi natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi).

Yleisen kaavan (VII) mukaista nitrattua johdannais-  
ta voidaan valmistaa saattamalla malonihapon johdannainen,  
5 jonka yleinen kaava on:



jossa  $R'_1$  ja  $R_2$  ovat samoja kuin edellä, reagoimaan nitro-  
10 bentsaldehydijohdannaisen kanssa, jonka yleinen kaava on:

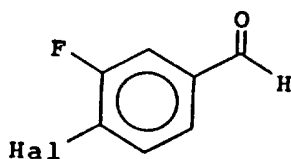


15

jossa Hal on sama kuin edellä.

Reaktio suoritetaan yleensä emäksisessä ympäristös-  
sä [esimerkiksi alkalimetallibikarbonaatin (natriumbikar-  
bonaatin), hydridin (natriumhydridin) tai alkoholaatin  
20 läsnä ollessa 0 - 150 °C:n lämpötilassa orgaanisessa li-  
uottimessa, kuten anhydridissä (esimerkiksi etikkahappo-  
anhydridissä) tai amidissa (esimerkiksi dimetyyliformami-  
dissa, N-metyylipyrrolidonissa) ja käyttämällä molekyy-  
liseulaa tai mitä tahansa muuta kuivausainetta tai vielä  
: 25 liuottimien seoksessa, kuten aproottinen polaarinen liuo-  
tin/etikkahappo-seoksessa (esimerkiksi dimetyyliformami-  
di/etikkahappoanhydridi, N-metyylipyrrolidoni/etikkahappo-  
anhydridi). On myös mahdollista suorittaa reaktio kaksi-  
faasisessa ympäristössä. Ei ole välttämätöntä eristää  
30 yleisen kaavan (VII) mukaista yhdistettä sen käyttämiseksi  
seuraavaan reaktioon.

Yleisen kaavan (IX) mukaista fluorinitrobentsalde-  
hydiä valmistetaan nitraamalla yleisen kaavan mukainen  
fluoribentsaldehydi:



(X)

5

jossa Hal on sama kuin edellä.

Reaktio suoritetaan edullisesti väkevällä typpi-  
happolla sulfotyyppihapposeoksen muodossa tai typpihappo/etik-  
kahappo-seoksella 0 - 90 °C:n lämpötilassa.

10

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

15

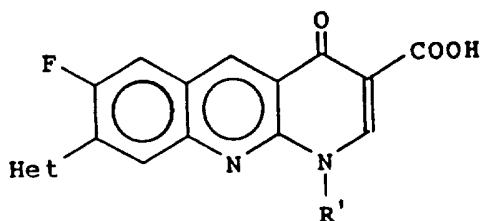
Keksinnön mukaan yleisen kaavan (I) mukaiset bent-  
sonaftyridiinijohdannaiset, joissa R on syano-, karbamyy-  
li-, alkyylikarbamyyli-, bentsyylikarbamyyli-, hydroksi-  
etyylisyylikarbamyyli-, dialkyyliaminoetyylisyylikarbamyyli tai di-  
alkyylikarbamyyli-  
radikaali, jonka alkyylisat voivat mah-  
dollisesti muodostaa sen typpi-  
atomin kanssa, johon ovat  
sitoutuneet, 5 tai 6 atomin ketjun muodostaman heteroren-  
kaan, joka sisältää mahdollisesti toisen heteroatomin,  
joksi valitaan happi, rikki tai typpi ja joka on mahdol-  
lisesti substituoitu typpi-  
atomista alkyyliradikaalilla,  
ovat uusia yhdisteitä.

20

25

Tämän keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetut  
yleisen kaavan (I) mukaiset bentso[b]naftyridiinijohdan-  
naiset ovat erityisen merkittäviä siksi, että niistä saa-  
daan erityisen aktiivisia antibakteeristen aineiden luok-  
kaan kuuluvia yhdisteitä, jotka määritellään yleisellä  
kaavalla:

30



(XI)

35

jossa joko R' (joka esittää alkyyli-, fluorialkyyli-, sykloalkyyli- tai alkyyliradikaalia, joka sisältää 3 - 6 hiiliatomia, alkyylioksi- tai alkyyliaminoradikaalia) ja Het (joka on tyyppiä sisältävä heterosyklilyliradikaali), ovat samoja kuin

5 asemassa -1 ja -8 olevat substituentit EP-patenttihakemuksessa nro 431 991 ja US-patentissa nro 5 004 745, tai R' on sama kuin edellä yleisessä kaavassa (I) ja Het on substituoitu 1-atsetidinyyliradikaali [-3 asemasta R<sub>2</sub>-radikaalilla, joka voi olla vetyatomi tai hydroksi-, amino-,

10 alkyyliaminoradikaali, jonka alkyyliosa on mahdollisesti substituoitu amino- tai hydroksiradikaalilla tai joka voi esittää dialkyyliaminoradikaalia, jonka alkyyliosat voivat mahdollisesti muodostaa sen typpiatomin kanssa, johon ovat sitoutuneet, 5 tai 6 atomin ketjun muodostavan heterorengaan, joka sisältää mahdollisesti toisen heteroatomin, joksi on valittu tyyppi, happi tai rikki, tai se voi esittää sykloalkyyliaminoradikaalia, joka sisältää 3 - 6 atomin ketjun, tai alkanoyyliaminoradikaalia, N-alkyyli-N-alkanoyyliamino- tai aminoalkyyli-fenyyliaminoradikaalia ja

15 on substituoitu -2 ja -3 asemasta radikaaleilla R<sub>3</sub> ja R<sub>4</sub>, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia ja esittävät vetyatomeita, 2 - 4 hiiliatomia sisältäviä alkyyli- tai alkenyyli- radikaaleja, fenyyliradikaaleja, halogeeniatomilla tai alkyyli-, alkyylioksi-, hydroksi-, nitro-, amino-, alkyyliamino-, dialkyyliamino- tai halogenoalkyyli- radikaalilla

20 substituotua fenyyliradikaalia, tai joka on substituoitu -2 asemasta R<sub>3</sub>- tai R<sub>4</sub>-radikaaleilla, jotka esittävät alkyyliradikaaleja], alkyyli- ja alkanoyyliradikaalit ovat suoraketjuisia tai haaroittuneita ja sisältävät 1 - 4 hiiliatomia.

25

30

Yleisen kaavan (XI) mukaisia 1,8-bentso[b]naftyridiini johdannaisia valmistetaan kondensoimalla heterorengas Het yleisen kaavan (I) mukaiseen bentso[b]naftyridiiniin tekemällä analogisesti EP-patenttihakemuksessa nro 431 991

35 ja US-patentissa nro 5 004 745 kuvatuille menetelmille,

sitten tarvittaessa muuttamalla saatu esteri, amidi tai nitriili yleisen kaavan (XI) mukaiseksi hapoksi. Yleisen kaavan (XI) mukaisten bentsonaftyridiinijohdannaisten vaikutuksia on kuvattu edellä mainituissa EP-patenttihakemuksessa ja US-patentissa. Yleisen kaavan (XI) 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.

Tämän keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettuja kaavan (I) mukaisia bentso[b]naftyridiinijohdannaisia voidaan myös puhdistaa fysikaalisilla menetelmillä, kuten kiteyttämällä tai kromatografiolla.

Kun radikaali R on karboksiradikaali, yleisen kaavan (I) mukaiset bentso[b]naftyridiinijohdannaiset voidaan muuttaa metallisuoloiksi tai additiosuoloiksi tyypeä sisältävillä emäksillä sinänsä tunnetuilla menetelmillä. Näitä suoloja voidaan valmistaa myös saattamalla metalliemäs (esimerkiksi alkali- tai maa-alkaliemäs), ammoniakki tai amiini reagoimaan keksinnön mukaisen yhdisteen kanssa sopivassa liuotuksessa, kuten alkoholissa, eetterissä tai vedessä tai vaihtoreaktiolla orgaanisen hapon suolan kanssa. Muodostunut suola saostuu mahdollisen konsentroidin jälkeen liuoksestaan, se erotetaan suodattamalla, dekantamalla tai lyofilisoimalla.

Esimerkkinä suoloista voidaan mainita suolat alkalimetallien kanssa (natrium, kalium, litium) tai maa-alkalimetallien kanssa (magnesium, kalsium), ammoniumsuola,

5           typeä sisältävien emästen suolat (etanoliamiini, dietanoliamiini, trimetyyliamiini, trietyyliamiini, metyyliamiini, propyyliamiini, di-isopropyyliamiini, NN-dimetyylietanoliamiini, bentsyyliamiini, disykloheksyyliamiini, N-bentsyylietenetyyliamiini, NN'-dibentsyylietenidiamiini, difenylenidiamiini, bentshydriyliamiini, kiniini, koliini, arginiini, lyysiini, leusiini, dibentsyyliamiini),  
10           sekä additiosuolat epäorgaanisten happojen kanssa (hydrokloridit, hydrobromidit, sulfaatit, nitraatit, fosfaatit) tai orgaanisten happojen kanssa (sukkinaatit, fumaratit, malaatit, metansulfonaatit, p-toluensulfonaatit, hydroksietyyliisulfonaatit).

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä sitä mitenkään rajoittamatta.

15           **Esimerkki 1**

3-etoksikarbonyyli-6,7-difluori-(N-metyyli-N- $\beta$ -etoksikarbonyylietyyli)-2-aminokinoliinin valmistus:

20           Liuokseen, jossa on 72 g 2-kloori-3-etoksikarbonyyli-6,7-difluorikinoliinia ja 45,1 g N-metyyli-N- $\beta$ -etoksikarbonyylietyyliamiinia 750 cm<sup>3</sup>:ssä toluenia, lisätään 56,2 g natriumkarbonaattia. Saatua suspensiota kuumennetaan noin 90 °C:ssa, sekoitetaan sitten 4 tuntia tässä lämpötilassa. Sitten reaktioseos jäädytetään noin 20 °C:seen, pestään sitten 3 kertaa 400 cm<sup>3</sup>:llä vettä. Orgaaninen faasi konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 kPa) noin 50 °C:ssa. Näin saadaan 94 g 3-etoksikarbonyyli-6,7-difluori-2-(N-metyyli-N- $\beta$ -etoksikarbonylietyyliamino)kinoliinia öljynä, jota käytetään enempää puhdistamatta seuraavissa vaiheissa.

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

35           Liuokseen, jossa on 26,6 g natriumetylaattia ja jota pidetään pystyjäähdyttäjän alla 900 cm<sup>3</sup>:ssä absoluuttista etanolia, lisätään 80 minuutin aikana liuos, jossa on 94 g 3-etoksikarbonyyli-6,7-difluori-(N-metyyli-N- $\beta$ -etok-

sikarbonyylietyyli)-2-aminokinoliinia 300 cm<sup>3</sup>:ssä absoluuttista etanolia. Saatua suspensiota sekoitetaan pystyjäähdyttäjän alla vielä 15 minuuttia. Sitten kaadetaan 30 minuutin aikana 38 cm<sup>3</sup> jääetikkaa. Reaktioseosta sekoitetaan 5 15 vielä minuuttia, sitten siihen kaadetaan 45 minuutin aikana pystyjäähdyttäjän alla 500 cm<sup>3</sup> vettä. Saatu suspensio jäädytetään noin 20 °C:seen. Sakka sentrifugoidaan noin 20 °C:ssa ja pestään 2 kertaa 300 cm<sup>3</sup>:llä vettä. Kosteaa yhdisteä kuivataan alennetussa paineessa (20 kPa) noin 10 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 1 000 cm<sup>3</sup>:ssä etanolia, lisätään sekoittaen noin 20 °C:ssa liuos, jossa on 3,78 g kaliumjodidia 20 20 cm<sup>3</sup>:ssä vettä. Suspensiota kuumennetaan 77 °C:ssa ja tässä lämpötilassa lisätään 60 minuutin aikana 30 cm<sup>3</sup> vettä, jossa on 33 % painosta vetyperoksidia. Sitten reaktioseosta pidetään pystyjäähdyttäjän alla vielä 30 minuuttia, sitten se jäädytetään noin 20 °C:seen. Tässä 25 lämpötilassa kaadetaan 5 minuutin aikana liuosta, jossa on 11,4 g natriumtiosulfaattia 50 cm<sup>3</sup>:ssä vettä. Saatu sakka kuivataan noin 20 °C:ssa ja pestään 2 kertaa 300 cm<sup>3</sup>: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:n lämpötilassa. 30

2-kloori-3-etoksikarbonyyli-6,7-difluorikinoliinia voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

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

3-etoksikarbonyyli-6,7-difluorikarbostyriiliä voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa on 56,5 g 3,4-difluori-6-nitro-bentsaldehydiä 92 cm<sup>3</sup>:ssä etikkahappoanhydridiä, lisätään sekoittaen kymmenen minuutin aikana 62,8 g etyylimalonaattia ja 51 g natriumbikarbonaattia. Suspensiota pidetään 1 tunti noin 20 °C:ssa, kuumennetaan sitten 3 tuntia noin 75 °C:n lämpötilassa. Tässä lämpötilassa kaadetaan 30 minuutin aikana 400 cm<sup>3</sup> jäätikkoa, sitten 65 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup>:llä jäätikkoa. Suodos ja happamat pesufaasit yhdistetään ja siihen lisätään 700 cm<sup>3</sup> vettä. Saatu sakka sentrifugoidaan noin 20 °C:ssa ja pestään 3 kertaa 500

cm<sup>3</sup>:llä vettä. Saatu kostea yhdiste kuivataan alennetussa paineessa (20 kPa) noin 50 °C:ssa. Näin saadaan 53,5 g 3-etoksikarbonyyli-6,7-difluorikarbostyriiliä kermanvärisenä kiinteänä aineena, joka sulaa 242 °C:ssa.

5           3,4-difluori-6-nitrobentsaldehydiä valmistetaan seuraavalla tavalla:

520 cm<sup>3</sup>:iin rikkihappoa, joka on jäädytetty noin 0 °C:seen, lisätään sekoittaen 30 minuutin aikana 60 cm<sup>3</sup> savuavaa typpihappoa. Saatuun liuokseen lisätään 30 minuutin  
10 aikana noin 0 °C:ssa 100 g 3,4-difluoribentsaldehydiä. Lämpötilan annetaan nousta noin 20 °C:seen ja sekoitetaan vielä 3 tuntia tässä lämpötilassa. 5 °C:seen jäädyttämisen jälkeen reaktioseos kaadetaan 30 minuutin aikana voimakkaasti sekoittaen 1 200 g:aan jäämurskaa. Lämpötilan  
15 annetaan nousta noin 20 °C:seen ja uutetaan 2 kertaa 600 cm<sup>3</sup>:llä tolueenia. Yhdistetyt orgaaniset uutokset pestään 3 kertaa 1 000 cm<sup>3</sup>:llä vettä ja konsentroidaan alennetussa paineessa (20 kPa) 50 °C:ssa. Näin saadaan 113 g 3,4-difluori-6-nitrobentsaldehydiä ruskeana öljynä, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa synteesissä.  
20

#### **Esimerkki 2**

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

Liuokseen, jossa on 10 g 2-kloori-3-etoksikarbonyyli-6,7-difluorikinoliinia ja 9,7 g N-etyyli-N-β-etoksikarbonyylietyyliamiinia 120 cm<sup>3</sup>:ssä tolueenia, lisätään 7,8 g natriumkarbonaattia. Saatua suspensiota kuumennetaan noin  
25 90 °C:ssa, sekoitetaan sitten 4 tuntia tässä lämpötilassa. Sitten reaktioseos jäädytetään noin 20 °C:seen, pestään 30 3 kertaa 100 cm<sup>3</sup>: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-β-etoksikarbonyylietyyli)-2-aminokinoliinia öljynä, jota käytetään enempää puhdistamatta seuraavassa vaiheessa.  
35



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

5 Liuokseen, jossa on 16,1 g natriumetylaattia ja jota pidetään pystyjäähdyttäjän alla 600 cm<sup>3</sup>:ssä absoluuttista etanolia, lisätään 60 minuutin aikana liuos, jossa on 68 g 3-etoksikarbonyyli-6,7-difluori-(N-metyyli-N-β-etoksikarbonyylietyyli)-2-aminokinoliinia 200 cm<sup>3</sup>:ssä absoluuttista etanolia. Saatua suspensiota sekoitetaan pystyjäähdyttäjän alla vielä 60 minuuttia. Sitten kaadetaan 10 30 minuutin aikana 20 cm<sup>3</sup> jääetikkaa. Reaktioseosta sekoitetaan vielä 15 minuuttia, sitten siihen kaadetaan 45 minuutin aikana pystyjäähdyttäjän alla 400 cm<sup>3</sup> vettä. Saatua suspensio jäähdytetään noin 20 °C:seen. Saatua sakka sentrifugoidaan noin 20 °C:ssa ja pestään kaksi kertaa 200 15 cm<sup>3</sup>:llä vettä. Kosteaa yhdiste 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.

20 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 1000 cm<sup>3</sup>:ssä etanolia, lisätään sekoittaen 25 noin 20 °C:ssa liuos, jossa on 1,7 g kaliumjodidia 10 cm<sup>3</sup>:ssä vettä. Suspensiota kuumennetaan 77 °C:ssa ja tässä lämpötilassa kaadetaan 30 minuutin aikana 12,7 cm<sup>3</sup> vettä, jossa on 33 % painosta vetyperoksidia. Sitten reaktioseosta pidetään pystyjäähdyttäjän alla vielä 30 minuuttia, 30 sitten se jäähdytetään noin 20 °C:seen. Tässä lämpötilassa kaadetaan 5 minuutin aikana liuos, jossa on 6 g natriumtiosulfaattia 20 cm<sup>3</sup>:ssä vettä. Saatua sakka sentrifugoidaan noin 20 °C:ssa ja pestään 2 kertaa 150 cm<sup>3</sup>:llä vettä. Saatua kostea yhdiste kuivataan alennetussa paineessa (20 kPa) 35 noin 50 °C:ssa. Eristetään 28,7 g 3-etoksikarbonyyli-7,8-

difluori-1-etyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyriidiiniä vaaleankeltaisena kiinteänä aineena, joka sulaa 270 °C:ssa.

### **Esimerkki 3**

5           3-etoksikarbonyyli-6,7-difluori-(N-syklopropyyli-N-β-etoksikarbonyylietyyli)-2-aminokinoliinin valmistus:

10           Liuokseen, jossa on 3,48 g 2-kloori-3-etoksikarbonyyli-6,7-difluorikinoliinia ja 3 g N-syklopropyyli-N-β-etoksikarbonyylietyyliamiinia 10 cm<sup>3</sup>:ssä tolueenia, lisätään 3 g kaliumkarbonaattia. Saatua suspensiota kuumennetaan pystyjäähdyttäjän alla, sekoitetaan sitten 15 tuntia tässä lämpötilassa. Sitten reaktioseos jäädytetään noin 20 °C:seen, sitten lisätään 30 cm<sup>3</sup> vettä ja 4,5 cm<sup>3</sup> etikkahappoa. Dekantoinnin jälkeen reaktioseos pestään 2 kertaa 10 cm<sup>3</sup>:llä vettä. Orgaaninen faasi konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 kPa) noin 50 °C:ssa. Näin saadaan 3,3 g 3-etoksikarbonyyli-6,7-difluori-(N-syklopropyyli-N-β-etoksikarbonyylietyyli)-2-aminokinoliinin raaka-

15           tuotetta öljynä, jota käytetään enempää puhdistamatta seuraavassa vaiheessa.

20

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

25           Liuokseen, jossa on 1,6 g natriumetylaattia, jota on pidetty pystyjäähdyttäjän alla 40 cm<sup>3</sup>:ssä absoluuttista etanolia, lisätään 60 minutin aikana 3-etoksikarbonyyli-6,7-difluori-(N-syklopropyyli-N-β-etoksikarbonyylietyyli)-2-aminokinoliinia liuotettuna 20 cm<sup>3</sup>:iin absoluuttista etanolia. Saatua liuosta sekoitetaan vielä 60 minuuttia pystyjäähdyttäjän alla. Sitten kaadetaan 10 minuutin aikana 2,6 cm<sup>3</sup> jääetikkaa. Reaktioseosta sekoitetaan vielä 15 minuuttia, kaadetaan sitten 5 minuutin aikana pystyjäähdyttäjän alla 26 cm<sup>3</sup> vettä. Saatu suspensio jäädytetään noin 20 °C:seen. Sakka sentrifugoidaan noin 20 °C:ssa ja pestään kaksi kertaa 10 cm<sup>3</sup>:llä vettä. Kosteaa yhdiste kuiva-

30

35

taan 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 raakatuotetta kiinteänä keltaisena aineena, joka sulaa

5 172 °C:ssa.

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

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 cm<sup>3</sup>:ssä etanolia, lisätään sekoittaen noin 20 °C:ssa liuos, jossa on 0,053 g kaliumjodidia 0,5 cm<sup>3</sup>:ssä vettä. Suspensiota kuumennetaan 77 °C:ssa ja tässä lämpötilassa kaadetaan 5 minuutin aikana 0,5 cm<sup>3</sup> 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 minuutin aikana 1,06 cm<sup>3</sup> 1N natriumtio-sulfaattiliuosta. Saatu sakka sentrifugoidaan noin 20 °C:ssa ja pestään 2 kertaa 10 cm<sup>3</sup>:llä vettä. Saatu kostea 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]naftyridiinin raakatuotetta okranvalkoisena kiinteänä aineena, joka sulaa 210 °C:ssa.

10

15

20

25 **Esimerkki 4**

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

Liuokseen, jossa on 16,3 g 2-kloori-3-etoksikarbonyyli-6,7-difluorikinoliinia ja 10 g N-metyyli-N-β-syanoetyyliamiinia 160 cm<sup>3</sup>:ssä tolueenia, lisätään 19,08 g natriumkarbonaattia. Saatua suspensiota kuumennetaan pystyjäähdyttäjän alla 4 tuntia tässä lämpötilassa. Sitten reaktioseos jäähdytetään noin 20 °C:seen, pestään sitten

30

35 3 kertaa 50 cm<sup>3</sup>: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-β-syanoetyyliamino)kinoliinia, jota käytetään enempää puhdistamatta seuraavissa vaiheissa.

5           3-syano-7,8-difluori-1-metyyli-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-bentso[b]naftyridiiniä valmistetaan seuraavalla tavalla:

10           Liuokseen, jossa on 8,74 g kaliumterbutylaattia 200 cm<sup>3</sup>: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-β-syanoetyyliamino)kinoliinia 50 cm<sup>3</sup>:ssä tetrahydrofuraania. Saatua suspensiota sekoitetaan koko ajan -10 °C:ssa vielä 30 minuuttia. Kaadetaan sitten 4 cm<sup>3</sup> jäätikkoa. Tetrahydrofuraani haihdutetaan alennetussa paineessa (20 kPa). Koko reaktioseos liuotetaan 200 cm<sup>3</sup>:iin vesipitoista alkoholiseosta etanoli/vesi (70/30 til/til). Saatu sakka suodatetaan, pestään 2 kertaa 50 cm<sup>3</sup>: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]naftyridiiniä kullankeltaisena kiinteänä aineena, joka sulaa 144 °C:ssa.

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

20           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 cm<sup>3</sup>:ssä etanolia, lisätään sekoittaen noin 20 °C:ssa liuos, jossa on 0,47 g kaliumjodidia 5 cm<sup>3</sup>:ssä vettä. Suspensiota kuumennetaan 77 °C:ssa ja tässä lämpötilassa kaadetaan 10 minuutin aikana 4 cm<sup>3</sup> vettä, jossa on 33 % painosta vetyperoksidia. Reaktioseosta pidetään pystyjäähdyttäjän alla vielä 30 minuuttia, sitten se jäädytetään noin 20 °C:seen. Tässä lämpötilassa kaadetaan 5 minuutin aikana 10 cm<sup>3</sup> 1N natriumtiosulfaattiliuosta. Saatu

sakka sentrifugoidaan noin 20 °C:ssa ja pestään 2 kertaa 20 cm<sup>3</sup>:llä vettä. Saatua 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.

#### **Esimerkki 5**

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

Liuokseen, jossa on 26 g 2-kloori-3-etoksikarbonyyli-6,7-difluorikinoliinia ja 25 g N-metyyli-N-β-(N',N'-dimetyyliaminokarbonyylietyyli)amiinia 300 cm<sup>3</sup>:ssä tolueenia, 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 cm<sup>3</sup>:llä vettä. Orgaaninen faasi konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa (20 kPa) noin 50 °C:ssa. Näin saadaan 35 g 3-etoksikarbonyyli-6,7-difluori-2-[N-metyyli-N-β-(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:

Liuokseen, jossa on 15,7 g kaliumterbutylaattia 150 cm<sup>3</sup>:ssä 0 °C:seen jäähdytettyä tetrahydrofuraania, lisätään 75 minuutin aikana liuos, jossa on 35 g 3-etoksikarbonyyli-6,7-difluori-N-metyyli-N-β-(N',N'-dimetyyliaminokarbonyylietyyli)-2-aminokinoliinia 150 cm<sup>3</sup>:ssä tetrahydrofuraania. Saatua suspensiota sekoitetaan sitten 0 °C:ssa vielä 30 minuuttia, lisätään sitten 8 cm<sup>3</sup> jäätikkää. Tetrahydrofuraani haihdutetaan alennetussa paineessa (20 kPa). Koko reaktioseos liuotetaan 200 cm<sup>3</sup>:iin vesipitoista alkoholi-seosta etanoli/vesi (70/30 til/til). Saatua sakka suodate-

taan, pestään 3 kertaa 100 cm<sup>3</sup>:llä vettä, kuivataan sitten vakuuissa (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.

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 cm<sup>3</sup>:ssä etanolia, lisätään sekoittaen noin 20 °C:ssa liuos, jossa on 1,35 g kaliumjodidia 10 cm<sup>3</sup>:ssä vettä. Suspensiota kuumennetaan 77 °C:ssa ja tässä lämpötilassa kaadetaan 20 minuutin aikana 25 cm<sup>3</sup> vettä, jossa on 33 % painosta vetyperoksidia. Reaktioseosta pidetään pystyjäähdyttäjän alla vielä 1 tunti 30 minuuttia, sitten se jäähdytetään noin 20 °C:seen. Tässä lämpötilassa kaadetaan 5 minuutin aikana 30 cm<sup>3</sup> 1N natriumtiosulfaattiliuosta. Saatua sakka sentrifugoidaan noin 20 °C:ssa ja pestään 2 kertaa 60 cm<sup>3</sup>:llä vettä. Saatua kostea yhdiste kuivataan alennetussa paineessa (20 kPa) noin 50 °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.

#### **Esimerkki 6**

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

Liuokseen, jossa on 4 g 2-kloori-3-etoksikarbonyyli-6,7-difluorikinoliinia ja 3 g N-metyyli-N-β-aminokarbonyylietyyliamiinia 40 cm<sup>3</sup>:ssä tolueenia, lisätään 4,4 g natriumkarbonaattia. Saatua suspensiota kuumennetaan pystyjäähdyttäjän alla, sekoitetaan sitten 2 tuntia 30 minuuttia tässä lämpötilassa. Sitten reaktioseos jäähdyte-

tään noin 20 °C:seen, pestään sitten 3 kertaa 25 cm<sup>3</sup>: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-β-aminokarbonyylietyyliamino)kinoliinia öljynä, jota käytetään enempää puhdistamatta seuraavissa vaiheissa.

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

Liukseen, jossa on 1,8 g kaliumterbutylaattia 50 cm<sup>3</sup>:ssä 0 °C:seen jäädytettyä tetrahydrofuraania, lisätään 30 minuutin aikana liuos, jossa on 4,23 g 3-etoksikarbonyyli-6,7-difluori-2-(N-metyyli-N-β-aminokarbonyylietyyliamino)kinoliinia 20 cm<sup>3</sup>:ssä tetrahydrofuraania. Saatua suspensiota sekoitetaan sitten 0 °C:ssa vielä 30 minuuttia, kaadetaan sitten 2 cm<sup>3</sup> jäätikkoa. Tetrahydrofuraani haihdutetaan alennetussa paineessa (20 kPa). Raaka reaktiotuote liuotetaan 10 cm<sup>3</sup>:iin vesipitoista alkoholiseosta etanoli/vesi (70/30 til/til). Saatu sakka suodatetaan, pestään 3 kertaa 10 cm<sup>3</sup>: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[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 cm<sup>3</sup>:ssä etanolia, lisätään sekoittaen noin 20 °C:ssa liuos, jossa on 0,1 g kaliumjodidia 1 cm<sup>3</sup>:ssä vettä. Suspensiota kuumennetaan 77 °C:ssa ja tässä lämpötilassa lisätään 5 minuutin aikana 1,5 cm<sup>3</sup> vettä, jossa on 33% painosta happea. Reaktioseosta pidetään pystyjäähdyttäjän alla vielä 1 tunti 30 minuuttia, sitten se jäädyte-

tään noin 20 °C:seen. Tässä lämpötilassa lisätään 5 minuutin aikana 1 cm<sup>3</sup> 1 N natriumtiosulfaattiliuosta. Saatu sakka sentrifugoidaan noin 20 °C:ssa ja pestään 2 kertaa 5 cm<sup>3</sup>: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.

#### Esimerkki 7

10 Tekemällä kuten edellä esimerkissä 5 kuvataan, valmistetaan seuraavat yhdisteet:

- N,N-dimetyyli-7,8-difluori-1-etyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridin-3-karboksamidi;
- N,N-dimetyyli-7,8-difluori-1-syklopropyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridin-3-karboksamidi;
- 15 - N,N-dietyyli-7,8-difluori-1-metyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridin-3-karboksamidi;
- N,N-dietyyli-7,8-difluori-1-etyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridin-3-karboksamidi;
- 20 - N,N-dietyyli-7,8-difluori-1-syklopropyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridin-3-karboksamidi;
- 1-(7,8-difluori-1-metyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridin-3-karbonyyli)pyrrolidiini;
- 1-(7,8-difluori-1-etyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridin-3-karbonyyli)pyrrolidiini;
- 25 - 1-(7,8-difluori-1-syklopropyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridin-3-karbonyyli)pyrrolidiini;
- 1-(7,8-difluori-1-metyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridin-3-karbonyyli)piperidiini;
- 30 - 1-(7,8-difluori-1-etyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridin-3-karbonyyli)piperidiini;
- 1-(7,8-difluori-1-syklopropyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridin-3-karbonyyli)piperidiini;
- 1-(7,8-difluori-1-metyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridin-3-karbonyyli)morfoliini;
- 35



- 1-(7,8-difluori-1-etyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso-  
[b]naftyridin-3-karbonyyli)morfoliini;
- 1-(7,8-difluori-1-syklopropyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-  
bentso[b]naftyridin-3-karbonyyli)morfoliini;
- 5 - 1-(7,8-difluori-1-metyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso-  
[b]naftyridin-3-karbonyyli)tiomorfoliini;
- 1-(7,8-difluori-1-etyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso-  
[b]naftyridin-3-karbonyyli)tiomorfoliini;
- 1-(7,8-difluori-1-syklopropyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-  
10 bentso[b]naftyridin-3-karbonyyli)tiomorfoliini;
- 1-(7,8-difluori-1-metyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso-  
[b]naftyridin-3-karbonyyli)-4-metyylipiperatsiini;
- 1-(7,8-difluori-1-etyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso-  
[b]naftyridin-3-karbonyyli)-4-metyylipiperatsiini;
- 15 - 1-(7,8-difluori-1-syklopropyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-  
bentso[b]naftyridin-3-karbonyyli)-4-metyylipiperatsiini;

Edellisissä esimerkeissä saatuja kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää kuten alla kuvataan:

**Käyttöesimerkki 1**

20 3-syano-7-fluori-1-metyyli-8-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridiiniä valmistetaan seuraavalla tavalla:

25 Suspensiota, jossa on 2,1 g 3-syano-7,8-difluori-1-metyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridiiniä 100 cm<sup>3</sup>:ssä dimetyylisulfoksidia, kuumennetaan 80 °C:ssa 2 cm<sup>3</sup>:n kanssa N-metyylipiperatsiinia. Reaktioseosta pidetään tässä lämpötilassa 8 tuntia. Saatu liuos jäädytetään huoneenlämpötilaan ja sitä sekoitetaan tässä lämpötilassa 15 tuntia. Muodostunut sakka suodatetaan, pestään 3 kertaan 20 cm<sup>3</sup>:llä vettä ja kuivataan vakuuissa (20 kPa) 30 50 °C:ssa.

Näin saadaan 2,6 g 3-syano-7-fluori-1-metyyli-8-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-4-okso-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]naftyridinkarboksyylihappoa valmistetaan seuraavalla tavalla:

Suspensiota, 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 cm<sup>3</sup>:ssä 12N kloorivetyhappoa. Reaktioseosta pidetään tässä lämpötilassa 15 tuntia. Saatu liuos jäähdytetään huoneenlämpötilaan. Kiteytynyt yhdiste suodatetaan, pestään vedellä, kunnes se on neutraali ja kuivataan alennessa 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]naftyridinkarboksyylihapon monohydrokloridia keltaisina kiteinä, jotka sulavat 290 °C:ssa (hajoamalla).

#### Käyttöesimerkki 2

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 cm<sup>3</sup>:ssä dimetyylisulfoksidia, kuumennetaan 5 tuntia sekoittaen noin 80 °C:ssa. Noin 20 °C:seen jäähdyttämisen jälkeen reaktioseokseen lisätään 100 cm<sup>3</sup> vettä; liukenematon aines sentrifugoidaan, pestään 2 kertaa 30 cm<sup>3</sup>:llä vettä ja 2 kertaa 30 cm<sup>3</sup>: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 keltaisena kiinteänä aineena, joka sulaa 275 °C:ssa.

Liuosta, jossa 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 cm<sup>3</sup>:ssä 6 N kloorivetyhapon vesiliuosta, kuumennetaan sekoittaen noin 95 °C:ssa 5 tunnin ajan. Noin 20 °C:seen jäähdyttämisen jälkeen liukenematon aines sentrifugoidaan, pestään 3 kertaa 20 cm<sup>3</sup>:llä vettä ja 2 kertaa 10 cm<sup>3</sup>:llä etanolia.

Saatu yhdiste suspendoidaan 30 cm<sup>3</sup>:iin vettä; lisätään 0,6 cm<sup>3</sup> 1 N kaliumhydroksidia ja sekoitetaan 1 tunti noin 20 °C:ssa. Liukenematon aines sentrifugoidaan, pestään 2 kertaa 20 cm<sup>3</sup>:llä vettä ja 2 kertaa 10 cm<sup>3</sup>:llä etanolia. 15 cm<sup>3</sup>: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-karboksylihappoa kiinteänä keltaisena aineena, joka hajoaa 354 °C:ssa.

### Käyttöesimerkki 3

Suspensiota, 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 cm<sup>3</sup>:ssä dimetyylisulfoksidia, kuumennetaan noin 80 °C:ssa 6 tuntia. Noin 20 °C:seen jäädyttämisen jälkeen reaktioseokseen lisätään 100 cm<sup>3</sup> vettä. Liukenematon aines sentrifugoidaan, pestään 2 kertaa 20 cm<sup>3</sup>:llä vettä ja 2 kertaa 20 cm<sup>3</sup>:llä etanolia.

Saatu yhdiste kromatografoidaan 20 g:lla silikageeliä (0,063 - 0,200 mm) suspendoituna seoksesta, jossa on 10 % dikloorimetaania metanolissa. Reaktion epäpuhtaudet poistetaan eluoimalla 500 cm<sup>3</sup>:llä tätä liuotinseosta. Haluttu yhdiste eluoidaan sitten 500 cm<sup>3</sup>:llä samaa liuotinseosta. Kuiviin konsentroidin jälkeen, joka suoritetaan alennetussa paineessa (20 kPa) noin 40 °C:ssa, kiinteä jäännös kiteytetään uudelleen 25 cm<sup>3</sup>:stä dimetyyliformamidia, sentrifugoidaan ja pestään 2 kertaa 30 cm<sup>3</sup>: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 kiinteänä keltaisena aineena, joka hajoaa 265 °C:ssa.

7-fluori-8-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-1-metyyli-4-okso-1,4-dihydro-1,8-bentso[b]naftyridin-3-karboksylihappoa valmistetaan käyttöesimerkissä 2 kuvatuissa olosuh-

teissa, 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 jäädyttämisen jälkeen reaktioseokseen lisätään 50 cm<sup>3</sup> vettä; liukenematon aines sentrifugoidaan ja pestään 2 kertaa 10 cm<sup>3</sup>:llä vettä.

5

Saatu yhdiste suspendoidaan 20 cm<sup>3</sup>:iin vettä, siihen lisätään 0,4 cm<sup>3</sup> 1 N kaliumhydroksidin vesiliuosta ja sekoitetaan 1 tunti noin 20 °C:ssa. Liukenematon aines sentrifugoidaan, pestään 3 kertaa 10 cm<sup>3</sup>:llä vettä, 2 kertaa 10 cm<sup>3</sup>:llä etanolia ja kiteytetään uudelleen 20 cm<sup>3</sup>:stä dime-tyyliformamidia.

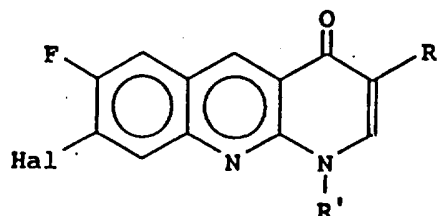
10

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-karboksyylihappoa kiinteänä keltaisena aineena, joka hajoaa 354 °C:ssa.

15

**Patenttivaatimukset**

1. Menetelmä bentso[b]naftyridiini johdannaisten ja niiden suolojen valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on:



(I)

jossa R on karboksi-, alkylioksidikarbonyyli-, syano-, karbamoyyli-, alkylikarbamoyyli-, bentsyylikarbamoyyli-, hydroksietyylikarbamoyyli, dialkyliaminoetyylikarbamoyyli- tai dialkylikarbamoyyliradikaali, jonka alkyliosat voivat mahdollisesti muodostaa sen typpiätomien kanssa, johon ovat sitoutuneet, 5- tai 6-jäsenisen heterorenkaan, joka voi mahdollisesti sisältää toisen heteroatomin, joksi on valittu happi, rikki tai typpi ja joka on mahdollisesti substituoitu typpiätomissa alkyyliradikaalilla, R' on vetätyylomi tai alkyyli-, fluorialkyyli-, karboksialkyyli- tai sykloalkyyliradikaali (joka sisältää 3 - 6 hiiliatomiä), fluorifenyyli-, difluorifenyyli-, alkylioksi- tai alkyliaminoradikaali, ja Hal on halogeeniatomi, t u n n e t t u siitä, että suoritetaan seuraavat toimenpiteet:

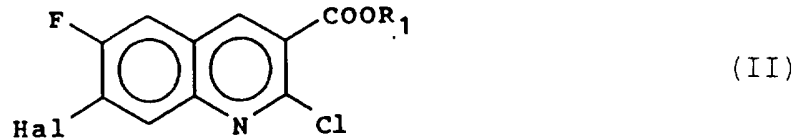
1) amiini, jonka yleinen kaava on:



jossa R' on sama kuin edellä ja R'' on alkylioksidikarbonyyli-, syano-, karbamoyyli-, alkylikarbamoyyli-, bentsyylikarbamoyyli-, hydroksietyylikarbamoyyli-, dialkyliaminoetyylikarbamoyyli tai dialkylikarbamoyyliradikaali, jonka alkyliosat voivat mahdollisesti muodostaa sen typpiätomien kanssa, johon ovat sitoutuneet, 5- tai 6-jäsenisen heterorenkaan, joka sisältää mahdollisesti toisen heteroatomin, joksi valitaan happi, rikki tai typpi ja

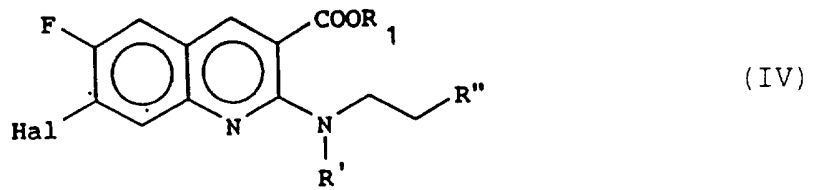
joka on mahdollisesti substituoitu typpiatomissa alkyyliradikaalilla, kondensoidaan kloorifluorikinoliinin kanssa, jonka yleinen kaava on:

5



10 jossa Hal on sama kuin edellä ja R<sub>1</sub> on vetyatomi tai alkyyliradikaali, jolloin edellä mainitut alkyyliradikaalit ovat suoraketjuisia tai haaroittuneita ja sisältävät 1 - 4 hiiliatomia, jolloin saadaan kaavan (IV) mukainen fluorkinoliini,

15

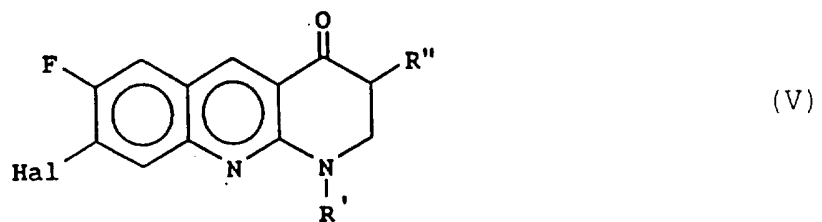


20

jossa R', R'', Hal ja R<sub>1</sub> ovat samat kuin edellä,

2) syklistoidaan näin saatu fluorkinoliini (IV), jolloin saadaan kaavan (V) mukainen 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-bentso[b]naftirydiini,

: 25



30

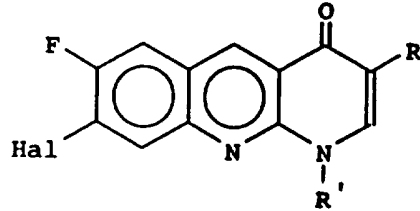
jossa Hal, R' ja R'' ovat samoja kuin edellä,

3) hapetetaan näin saatu kaavan (V) mukainen yhdiste, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen esteri, jossa R on alkyyliradikaali, minkä jälkeen näin saatu kaavan (I) mukainen esteri muutetaan mahdollisesti kaavan (I) mukaiseksi hapoksi, jossa R on vetyatomi, ja näin saatu happo muutetaan mahdollisesti suolaksi.

35

2. Bentsonaftyridiini johdannainen, jonka yleinen kaava on:

5



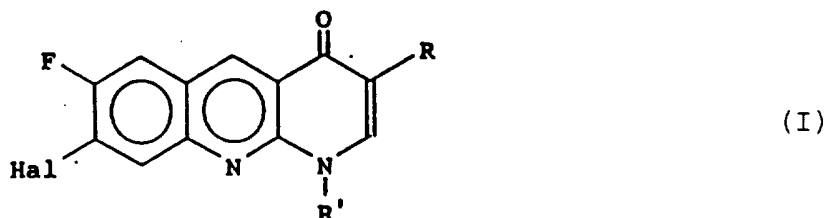
(I)

10 jossa R' ja Hal ovat samoja kuin patenttivaatimuksessa 1  
 ja R on syano-, karbamoyyli-, alkyylikarbamoyyli-, bent-  
 syylikarbamoyyli-, hydroksietyylikarbamoyyli-, dialkyy-  
 liaminoetyylikarbamoyyli tai dialkyylikarbamoyyliradikaali,  
 15 jonka alkyylisosat voivat mahdollisesti muodostaa sen  
 typpiatomin kanssa, johon ovat sitoutuneet, 5- tai 6-jä-  
 senisen heterorenkaan, joka sisältää mahdollisesti toisen  
 heteroatomin, joksi valitaan happi, rikki tai typpi ja jo-  
 ka on mahdollisesti substituoitu typpiatomissa alkyylira-  
 dikaalilla.

## Patentkrav

1. Förfarande för framställning av benso[b]naftyri-  
dinderivat med den allmänna formeln (I) och salter därav,

5



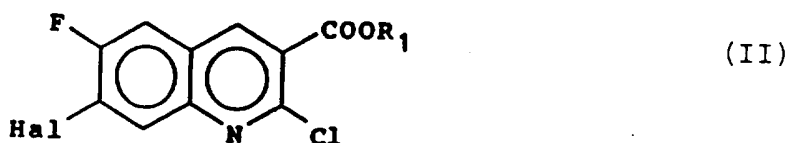
10 vari R är en karboxi-, alkyloxikarbonyl-, cyano-,  
karbamoyl-, alkylkarbamoyl-, bensylkarbamoyl-, hydro-  
xietylkarbamoyl-, dialkylaminoetylkarbamoyl- eller dial-  
kylkarbamoylradikal, vari alkyldelarna tillsammans med  
15 kväveatomen, vid vilken de är bundna, eventuellt kan bilda  
en 5- eller 6-ledad heterocyklisk ring, som eventuellt kan  
innehålla en ytterligare heteroatom, vilken valts bland  
syre, svavel eller kväve och som eventuellt vid kväveato-  
men substituerats med en alkylradikal, R' är en väteatom  
eller en alkyl-, fluoralkyl-, karboxialkyl- eller cykloal-  
20 kylradikal (med 3 - 6 kolatomer), en fluorfenyl-, difluor-  
fenyl-, alkyloxi- eller alkylaminoradikal, och Hal är en  
halogenatom, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

1) kondenserar en amin med den allmänna formeln

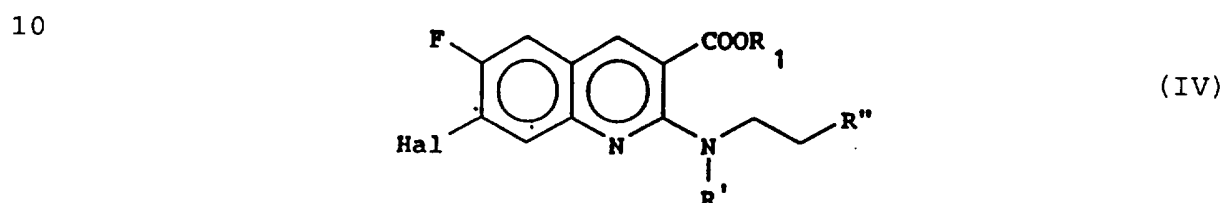
: 25 
$$R' - NH - CH_2 - CH_2 - R'' \quad (III)$$

vari R' är som ovan angivits och R'' är en alkyloxikar-  
bonyl-, cyano-, karbamoyl-, alkylkarbamoyl-, bensylkarba-  
moyl-, hydroxietylkarbamoyl-, dialkylaminoetylkarbamoyl-  
30 eller dialkylkarbamoylradikal, vari alkyldelarna tillsam-  
mans med kväveatomen, vid vilken de är bundna, eventuellt  
kan bilda en 5- eller 6-ledad heterocyklisk ring, vilken  
eventuellt innehåller en ytterligare heteroatom, som valts  
bland syre, svavel eller kväve och som eventuellt vid kvä-  
35 veatomen är substituerad med en alkylradikal, med ett  
klorfluorkinolin med den allmänna formeln



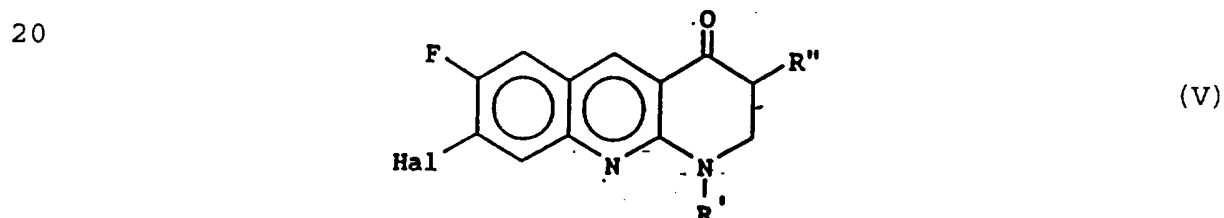


5 vari Hal är som ovan angivits och  $R_1$  är en väteatom eller en alkylradikal varvid ovannämnda alkylradikaler är rak-kedjade eller förgrenade och innehåller 1 - 4 kolatomer, varvid erhålls ett fluorkinolin med formeln (IV),



15 vari  $R'$ ,  $R''$ , Hal och  $R_1$  är som ovan angivits,

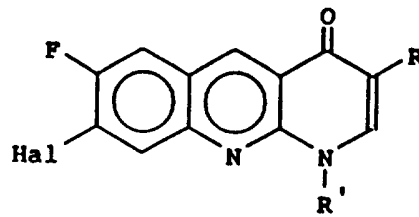
2) cykliserar det så erhållna fluorkinolitet med formeln (IV), varvid erhålls ett 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benso[b]naftyridin med den allmänna formeln (V):



25 vari Hal,  $R'$  och  $R''$  är som ovan angivits,

3) oxiderar den så erhållna föreningen med formeln (V), varvid erhålls en ester med formeln (I), vari R är en alkylradikal, varefter den så erhållna estern med formeln (I) eventuellt omvandlas till en syra med formeln (I),  
30 vari R är en väteatom, och den så erhållna syran eventuellt omvandlas till ett salt.

## 2. Bensonafthyridinderivat med den allmänna formeln



(I)

5

vari R' och Hal betecknar samma som i patentkrav 1 och R är en cyano-, karbamoyl-, alkylkarmoyl-, bensylkarmoyl-, hydroxietylkarbamoyl-, dialkylaminoetylkarbamoyl- eller dialkylkarmoylradikal, vari alkyldelarna tillsammans med kväveatomen, vid vilken de är bundna, eventuellt kan bilda en 5- eller 6-delad heterocyklisk ring, vilken eventuellt innehåller en ytterligare heteroatom, som valts bland syre, svavel eller kväve, och vilken eventuellt vid

15

kväveatomen substituerats med en alkylradikal.