



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) Nr. 163568

(51) Int. Cl.⁵ C 07 D 401/04

(83)

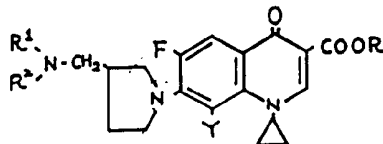
(21) Patentsøknad nr.	854522	(86) Internasjonal søknad nr.	-
(22) Inngivelsesdag	12.11.85	(86) Internasjonal inngivelsesdag	-
(24) Løpedag	12.11.85	(85) Videreføringsdag	-
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.		(41) Alment tilgjengelig fra	14.05.86
		(44) Utlegningsdag	12.03.90
(71)(73) Søker/Patenthaver	KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD., No. 5, Kanda Surugadai 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, JP.	(72) Oppfinner	TSUTOMU IRIKURA, Nerima-ku, Tokyo, SEIGO SUZUE, Kuki-shi, Saitama-ken, KEIJI HIRAI, Kuki-shi, Saitama-ken, TAKAYOSHI ISHIZAKI, Kitakatwushika-gun, Saitama-ken, JP.

(74) Fullmektig Oslo Patentkontor A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 13.11.84, JP, nr. 59-239124.

(54) Oppfinnelsens benevnelse **ANALOGIFREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV
TERAPEUTISK AKTIVE KINOLONKARBOKSYLSYREDERIVATER.**

(57) Sammendrag Antibakterielt virksomme kinolonkarboksylsyrederivater med den følgende formel,

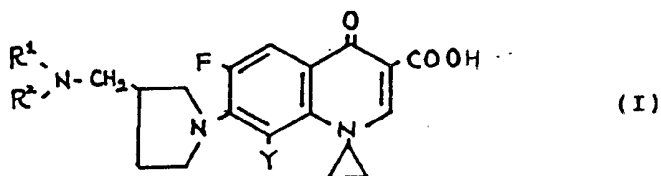


hvor R, R¹, og R² hver uavhengig er hydrogen eller lavere alkyl og Y er hydrogen eller halogen, hydratene og de farmasøytisk akseptable salter derav, samt en fremgangsmåte ved fremstilling av disse derivater.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Denne oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte ved fremstilling av visse nye nyttige kinolonkarboksylsyrederivater som har antibakteriell virkning.

5 Denne oppfinnelse frembringer forbindelser med formel (I),



hvor R^1 og R^2 hver uavhengig er hydrogen eller en lavere alkylgruppe og Y er hydrogen eller halogen, og de farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav.

15

Siden nalidiksinsyren, hvilken har vært anvendt ved behandling av urinveisinfeksjoner med gram-negative bakterier ble innført i 1963, har det vært arbeidet intenst på den videre utvikling av kinolonkarboksylsyreanaloger.

20

Slik ble det nylig funnet en bemerkelsesverdig antibakteriell virkning mot ikke bare gram-negative men også gram-positive bakterier i noen forbindelser (f.eks. norfloksasin). Dog er deres aktivitet mot gram-positive bakterier meget mindre enn mot gram-negative bakterier.

25

Helt nylig har det derfor vært utviklet medikamenter som har relativt sterk virkning mot gram-positive bakterier, men som har vist seg å være i besittelse av svakere aktivitet mot gram-negative bakterier enn de tidligere kjente forbindelser (f.eks. norfloksasin, ciprofloksasin og produktet i eksempelet 11 i norsk patentsøknad nr. 83.3206, 1-etyl-7-(3-etylaminometyl-1-pyrrolidinyl)-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolin-karboksylsyre).

35

Som et resultat av forskningen er det nå overraskende funnet at nye derivater av kinolonkarboksylsyren representert ved formel (I) har sterk virkning mot gram-positive bakterier

163568

2

uten avtagning i virkning mot gram-negative bakterier sammenlignet med de kjente analoger og er derfor overlegen til kommersielle prepareringer og medikamenter i in vitro og in vivo antibakteriell virkning mot både gram-negative og gram-positive bakterier.

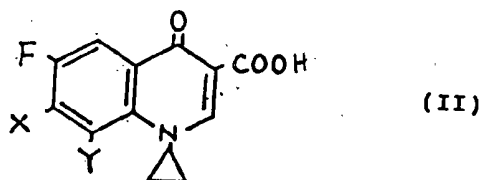
Særlig 8-klor- og 8-bromforbindelsene i henhold til foreliggende oppfinnelse er verdifulle i human og veterinær medisin p.g.a. deres større aktivitet og bredere spektrum mot både aerobe og anaerobe bakterier.

Mens forbindelsene i henhold til foreliggende oppfinnelse har en sterk virkning mot bakterier, er deres toksisitet mot pattedyrceller meget svak.

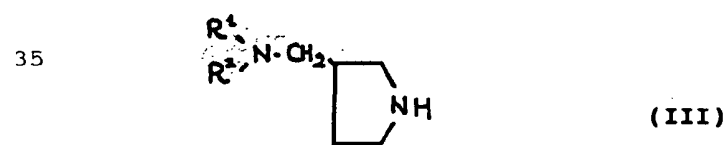
De foreliggende forbindelser absorberes godt og distribueres i vevet når de administreres oralt til dyr.

De foreliggende forbindelser er derfor aktive ved lave doser mot både gram-positive og gram-negative bakterier og utgjør derfor verdifulle midler ved behandlingen av smittsomme sykdommer i mennesker, dyr eller planter.

Forbindelsene med formel (I) fremstilles ved å omsette en forbindelse med formel (II)



hvor X er et halogenatom, og Y er de samme som definert ovenfor, med en forbindelse med formel (III),



hvor R^1 og R^2 er som definert ovenfor. Reaksjonen utføres fortrinnsvis ved å oppvarme de to reaktanter i et løsningsmiddel såsom vann, alkoholer, acetonitril, dimetylformamid (DMF), dimetylsulfoksyd (DMSO), heksametylfosfortriamid, pyridin, pikolin og lignende, eller i fravær av løsningsmiddelet med hvis nødvendig en syreakseptor såsom en uorganisk eller organisk akseptor, f.eks. et alkalimetallkarbonat såsom kaliumkarbonat eller et tertiæramin, såsom trietylamin, diazabicyklobase ved romtemperatur til 200°C, fortrinnsvis ved romtemperatur opptil 160°C, mer foretrukket ved romtemperatur opptil 120°C i 1 til flere timer. Det er fordelaktig å anvende et svakt overskudd (1 til 5 mol) av den sekundære amin med formel (III) pr. mol av forbindelsen med formel (II) og at det anvendes et løsningsmiddel slik at blandingen forblir homogen etter oppløsning av forbindelsen med formel (II) (2 til 10-ganger volum pr. volumet av forbindelsen med formel (III)).

Hydrolysen utføres ved å behandle den lavere alkylesteren av en forbindelse med formel (I) med en alkalimetallhydroksydoppløsning såsom natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd eller en mineralsyre såsom saltsyre, svovelsyre i vann, vandig alkohol eller et egnet løsningsmiddel.

Videre kan forbindelsene med formel (I) omdannes hvis ønsket til de farmasøytisk akseptable salter ved behandling med syre eller alkali. Syren kan være en organisk eller uorganisk syre såsom f.eks. saltsyre, svovelsyre, fosforsyre, metansulfonsyre, eddiksyre, oksalsyre eller melkesyre. Alkalisaltene kan f.eks. være natrium, kalium, magnesium, kalsium, aluminium, cerium, krom, kobolt, kobber, jern, sink, platina og sølvsalter.

De følgende eksempler skal ytterligere illustrere oppfinnelsen.

163568

4

Eksempel 1. Sluttprodukt

7-(3-aminometyl-1-pyrrolidiny1)-1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolinkarboksy1syrehydroklorid

5

En blanding av etyl 1-cyklopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolinkarboksy1at (0,3 g), 1,8-diazabicyklo (5,4,0)-7-undecen (DBU, 0,15 g) og 3-aminometylpyrrolidin (0,14 g) i acetonitril (5 ml) ble kokt under tilbakeløp med røring i 3,5 timer. Etter avkjøling ble blandingen helt på isvann (50 ml) og ekstrahert tre ganger med kloroform (50 ml). Ekstraktene ble vasket med vann, tørket over vannfritt natriumsulfat og fordampet for å frembringe som rest, etyl 7-(3-aminometyl-1-pyrrolidiny1)-1-cyklopropyl-6,8-difluor-4-okso-3-kinolinkarboksy1at.

Til denne rest ble det tilsatt 1N-natriumhydroksydoppløsning (6 ml) og blandingen ble rørt ved 100°C i en time. Etter avkjøling ble blandingen nøytralisert ved tilsetning av eddiksyre og fordampet. Rensing av resten ved silikagel-kolonnekromatografi (CHCl₃ : MeOH : kon.NH₄OH=10 : 3 : 3) ga tittelforbindelsen (54 mg) som blekgule krystaller, smp. 248-250°C, etter rekrystallisering fra aceton-HCl (1 %).

Analyse (%) for C₁₈H₁₉F₂N₃O₃.HCl.1/3 H₂O; Beregnet (funnet): C, 53,27 (53,40); H, 5,13 (4,98); N, 10,35 (0,35).

Eksempel 2. Sluttprodukt

1-cyklopropyl-7-(3-etylaminometyl-1-pyrrolidiny1)-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolinkarboksy1syrehydroklorid

En blanding av etyl 1-cyklopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolinkarboksy1at (0,3 g), DBU (0,15 g) og 3-etylaminometylpyrrolidin (0,13 g) i acetonitril (5 ml) ble tilbakeløpskokt under røring i 3,5 timer. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingens helt i isvann (25 ml) og ekstrahert med kloroform (50 ml). Ekstraktet ble vasket med

vann, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert. Til resten, etylcyklopropyl-7-(3-etylaminometyl-1-pyrrolidinyl)-6,8-difluor-4-okso-3-kinolinkarboksylat, ble til-
satt 1N-natriumhydroksydoppløsning (6 ml) og blandingen ble
5 rørt ved 70 til 80°C i en time. Etter avkjøling ble blandingen nøytralisert ved tilsetning av eddiksyre og konsentrert. Resten, etter rensing ved kiselgel kolonnekromatografi (CHCl₃ : MeOH : kon.NH₄OH=10 : 10 : 3), ble oppløst i
10 metanol inneholdende saltsyre. Oppløsningen ble konsentrert til tørrhet og det faste stoff ble rekrystallisert fra metanol til å gi tittelforbindelsen (0,11 g), smp. 258-260°C.

15 Analyse (%) for C₂₀H₂₃F₂N₃O₃.HCl; Kalk. (Funnet): C, 56,14 (55,75); H, 5,65 (5,57); N, 9,82 (9,81).

Eksempel 3. Sluttprodukt.

20 7-(3-aminometyl-1-pyrrolidinyl)-1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolinkarboksylsyre
En blanding av 1-cyklopropyl-6,7,8-triflor-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolinkarboksylsyre (1,2 g), DBU (0,15 g) og 3-aminometylpyrrolidin (0,45 g) i vannfritt acetonitril (10 ml) ble rørt under tilbakeløp i 1,5 time og så ved romtemperatur i 9,5 timer. Det dannede presipitat ble filtrert og
25 omkrysallisert fra diklormetan-metanol (1:1). Tittelforbindelsen (0,88 g), smp. 235-236°C, ble erholdt som farveløse prizmer.

30 Analyse (%) for C₁₈H₁₉F₂N₃O₃; Beregnet (Funnet): C, 59,50 (59,45); H, 5,27 (5,17); N, 11,56 (11,53).

Eksempel 4. Sluttprodukt

35 1-cyklopropyl-7-(3-etylaminometyl-1-pyrrolidinyl)-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolinkarboksylsyre hydroklorid.

163568

6

En blanding av 1-cyklopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolinkarboksylysyre (1,2 g), DBU (0,65 g) og 3-etylaminometylpyrrolidin (0,57 g) i vannfritt acetonitril (10 ml) ble rørt under tilbakesløp i 1,5 timer og så ved romtemperatur i 9,5 timer. Det dannede presipitatet ble filtrert og oppløst i metanol inneholdende saltsyre. Opp-løsningen ble konsentrert og resten ble omkrystallisert fra vann-etanol til å gi tittelforbindelsen (0,7 g) som blekgule prismer, smp. 256-258,5°C.

10

Analyse (%) for $C_20H_{23}F_2N_3O_3 \cdot HCl$; Kalkulert (Funnet): C, 56,14 (56,04); H, 5,65 (5,64); N, 9,82 (9,74).

Eksempel 5. Sluttprodukt

15

7-(3-aminometyl-1-pyrrolidinyl)-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolinkarboksylysyre

20

En blanding av 7-klor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolinkarboksylysyre (0,5 g) og 3-aminometylpyrrolidin (0,55 g) i -pikolin (18 ml) ble tilbakesløpskoker i 3 timer under røring. Etter avkjøling ble det tilsatt til blandingen konsentrert vandig ammoniakk. Den resulterende blanding ble konsentrert til å gi resten, til hvilket acetonitril (50 ml) ble tilsatt. Presipitatet ble filtrert, vasket suksessivt med etanol-eter (1:1) og eter og omkrystallisert fra metanol til å gi tittelforbindelsen (0,12 g) som blek gule prismer, smp. 241-246°.

25

30

Analyse (%) for $C_{18}H_{20}FN_3$; Beregnet (Funnet): C, 62,60 (62,30); H, 5,84 (5,71); N, 12,17 (12,11).

Eksempel 6. Sluttprodukt

35

1-cyklopropyl-7-(3-etylaminometyl-1-pyrrolidinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolinkarboksylysyrehydroklorid

En blanding av 7-klor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-

okso-3-kinolinkarboksylysyre (0,6 g) og 3-etylaminometylpyrrolidin (0,81 g) i -pikolin (15 ml) ble tilbakeløpskøkt i 2 timer under røring. Etter avkjøling, konsentrert vandig ammoniakk (20 ml) ble tilsatt til reaksjonsblandingen.

- 5 Blandingen ble konsentrert og resten ble oppløst i en blanding av konsentrert saltsyre og metanol. Fjerning av løsningsmiddelet ga et fast stoff som ble omkrystallisert fra vann-metanol-etylacetat (1 : 1 : 1) til å gi tittelforbindelsen (125 mg) som farveløse prizmer, smp. 282-285°C
- 10 (spaltning).

Analyse, (%) for $C_2OH_2_4FN_3O_3.HCl$, Beregnet (Funnet): C, 58,10 (58,18); H, 6,19 (6,38); N, 10,16 (10,20).

- 15 Eksempel 7. Sluttprodukt

1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-(3-metylaminometyl-1-pyrrolidinyl)-4-okso-3-kinolin-karboksylysyrehydroklorid

- 20 En blanding av 1-cyklopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolinkarboksylysyre (0,6 g), 3-metylaminometylpyrrolidin (0,28 g) og DBU (0,33 g) i acetonitril (5 ml) ble rørt under tilbakeløp i en time og så ved romtemperatur i 8 timer. Reaksjonsblandingen ble behandlet på samme måte
- 25 som beskrevet i eksempel 5. Tittelforbindelsen ble erholdt som blekgule prizmer (0,46 g), smp. 269-273°C (spaltning) etter omkrystallisering fra metanol.

- 30 Analyse (%) for $C_{19}H_2_1F_2N_3O_3.HCl$, Beregnet (Funnet): C, 55,14 (54,91); H, 5,36 (5,31); N, 10,15 (10,10).

Eksempel 8. Sluttprodukt

- 35 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(3-metylaminometyl-1-pyrrolidinyl)-4-okso-3-kinolinkarboksylysyrehydroklorid

En blanding av 7-klor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,-dihydro-4-okso-3-kinolinkarboksylysyre (0,6 g) og 3-metylaminometyl-

163568

8

pyrrolidin (0,75 g) i -pikolin (4-ml) ble rørt under tilbake-
løp i 50 minutter og så ved romtemperatur i 3 timer.
Reaksjonsblandingen ble behandlet på samme måte som vist i
eksempel 7. Tittelforbindelsen ble erholdt som blekgule
5 prismes (290 mg), smp. 265°C (spaltning) etter omkrystalliser-
ing fra vann.

Analyse (%) for $C_{10}H_{12}F_2N_3O_3 \cdot HCl \cdot 1/5 H_2O$, Beregnet (Funnet):
C, 57,13 (57,04); H, 5,90 (5,83); N, 10,52 (10,36).

10

Eksempel 9. Sluttprodukt

1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-okso-7-(3-n-propyl-
aminometyl-1-pyrrolidinyl)-3-kinolin-karboksylysyrehydroklo-
15 rid

En oppløsning av etyl 1-cyklopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-di-
hydro-4-okso-3-kinolinkarboksylylat (0,3 g) og 3-n-propylami-
no-metylpyrrolidin (0,55 g) i DMF (10 ml) ble rørt ved 80-
20 90°C i 2 timer. Etter avkjøling ble blandingen helt på
isvann, alkalisert ved tilsetning av vandig kaliumkarbonat-
oppløsning og ekstrahert med kloroform. Kloroformekstraktet
ble tørket over vannfritt natriumsulfat og så konsentrert.
Så, resten, etyl 1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-
25 okso-7-(3-n-propylaminometyl-1-pyrrolidinyl)-3-kinolin-
karboksylylat i vandig 1N natriumhydroksydoppløsning (10 ml)
ble oppvarmet til tilbakeløp i en time og så nøytralisert
ved å tilsette eddiksyre til å gi et krystallinsk presipi-
tat som ble oppsamlet ved filtrering og omkrystallisert fra
30 etanol-vann-acetonitril. Produktet ble oppløst i metanol
inneholdende saltsyre og oppløsningen ble konsentrert. Den
resulterende rest ble omkrystallisert fra metanol til å gi
tittelforbindelsen (47 mg) som fine brune krystaller, smp.
270-278°C (spaltning).

35

Analyse (%) for $C_{21}H_{25}F_2N_3O_3 \cdot HCl \cdot 4/5 H_2O$, Beregnet (Funnet):
C, 55,28 (55,13); H, 6,10 (5,76); N, 9,21 (9,13).

Eksempel 10. Sluttprodukt

1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-(3-isopropylamino-
metyl-1-pyrrolidiny)-4-okso-3-kinolinkarboksylysyrehydro-
5 klorid

En blanding av etyl 1-cyklopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-di-
hydro-4-okso-3-kinolinkarboksylylat (0,15 g) og 3-isopropyl-
aminometylpyrrolidin (0,27 g) i DMF (109 ml) ble rørt ved
10 80-90° i 2 timer. Etter avkjøling ble blandingen fortynnet
med isvann, alkalisert ved å tilsette vandig kaliumkar-
bonatopløsning og ekstrahert med kloroform. Kloroform-
mekstraktet ble tørket over vannfritt natriumsulfat og så
konsentrert. Den resulterende rest, etyl 1-cyklopropyl-6,8-
15 difluor-1,4-dihydro-7-(3-isopropylaminometyl-1pyrrolidiny)-
4-okso-3-kinolinkarboksylylat i vandig 1N-natriumhydroksyd-
opløsning ble oppvarmet til tilbaketilgang i en time. Blandin-
gen ble nøytralisert ved å tilsette eddiksyre og kon-
sentrert. Resten ble rensert ved kiselgel kolonnekromatografi
20 (CHCl₃ : MeOH : kon.NH₄OH=10 : 10 : 3). Produktet ble
oppløst i metanol inneholdende hydrokloridsyre. Fjerning av
oppløsningsmiddelet ga tittelforbindelsen som ble omkry-
stallisert fra metanol til å gi fine brune krystaller (15
mg), smp. 265-271°C (spaltning).

25

Analyse (%) for C₂₁H₂₅F₂N₃O₃.HCl-1/2 H₂O, Beregnet (Funnet):
C, 55,94 (56,04); H, 6,04 (5,85); N, 9,32 (9,31).

Eksempel 11. Sluttprodukt

30

8-klor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(3-metylaminome-
tyl-1-pyrrolidiny)-4-okso-3-kinolinkarboksylysyre hydro-
klorid.

35

En blanding av 8-klor-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihyd-
ro-4-okso-3-kinolinkarboksylysyre (0,4 g), 3-metylaminomet-
ylpyrrolidin (0,17 g) og DBU (0,2 g) i acetonitril (4 ml)
ble tilbaketilgangskokt i 2 timer og fikk stå over natten i

163568

10

løpet av hviken tid en krystall ble separert. Krystallen, fri form av tittelforbindelsen, ble oppsamlet ved filtrering og veide 0,5 g. Produktet ble oppløst i en blanding av konsentrert hydrokloridsyre og metanol. Fjerning av oppløsningsmiddelet ga tittelforbindelsen som ble omkrystallisert fra etanol til å gi gule prismer (0,3 g), smp. 206-210°C (spaltning).

Analyse (%) for $C_{19}H_{21}ClFN_3O_3 \cdot HCl \cdot 1/3 H_2O$, Beregnet (Funnet): C, 52,30 (52,05); H, 5,24 (5,03); N, 9,63 (9,45).

I dette eksempelet er utgangsmaterialet også nytt og det syntetiseres ved følgende fremgangsmåte.

15

20

25

30

35

Referanseeksempel 1.

N-(3-klor-4-fluorfenyl)acetamid

- 5 Til 3-klor-4-fluranilin (100 g) ble langsomt tilsatt eddik-
anhydrid (200 ml). Etter at den hadde fått stå i 30 minut-
ter ble reaksjonsblandingen het i vann (1 liter). Det re-
sulterende presipitat ble oppsamlet ved filtrering og om-
krystalliserte fra vandig etanol til å gi tittelforbindel-
10 sen (119,4 g), smp. 118-119°C.

Referanseeksempel 2.

N-(3-klor-4-fluor-6-nitrofenyl)-acetamid

- 15 Til en oppløsning av N-(3-klor-4-fluorfenyl)acetamid (55 g)
i konsentrert svovelsyre (165 ml) ble tilsatt dråpevis
konsentrert nitrinsyre (d 1,42, 154 ml) ved 5-10°C i
løpet av en time med røring i et issaltbad. Etter røring i
20 en time ved den samme temperatur, ble reaksjonsblandingen
helt i isvann. Det resulterende presipitat ble oppsamlet
ved filtrering, tilstrekkelig vasket med vann og omkrystal-
lisert fra acetonitril til å gi tittelforbindelsen (48,9 g)
som gule nåler, smp. 114-115°C.

25

Analyse (%) for $C_8H_6ClFN_2O_3$, Beregnet (Funnet): C,
41,31 (41,48); H, 2,60 (2,52); N, 12,04 (12,13).

Referanseeksempel 3.

30

3-klor-4-fluor-6-nitroanilin

- En oppløsning av N-(3-klor-4-fluor-6-nitrofenyl)acetamid
(30 g) i konsentrert saltsyre (50 ml) og etanol (200 ml)
35 ble tilbakeløpskøkt i 2,5 timer. Til reaksjonsblandingen
ble tilsatt isvann (300 ml) og det resulterende presipitat
ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket til
å gi tittelforbindelsen (24,9 g) som gule nåler, smp.
149,5-150°C.

163568

12

Analyse (%) for $C_6H_4ClFN_2O_2$, Beregnet (Funnet): C, 37,82 (37,85); H, 2,11 (2,03); N, 14,70 (14,80).

Referanseeksempel 4.

5

2,3-diklor-4-fluor-6-nitroanilin

Til en oppløsning av 3-klor-4-fluor-6-nitroanilin (14,3 g) i eddiksyre (150 ml) ble boblet kloringass ved 18-20°C i løpet av 70 minutter. Reaksjonsblandingen ble helt i isvann (300 ml) og det resulterende presipitat ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og omkrystallisert fra etanol til å gi tittelforbindelsen (14,33 g) som gule nåler, smp. 161°C.

15

Analyse (%) for $C_6H_3Cl_2FN_2O_2$, Beregnet (Funnet) : C, 32,03 (32,17); H, 1,34 (1,26); N, 12,45 (12,65).

Referanseeksempel 5.

20

2,3,4-triklor-5-fluoronitrobenzen

Til en blanding av vannfritt kupronklorid (13,58 g) og tert-butylnitrit (12,4 g) i vannfritt acetonitril (100 ml) ble tilsatt porsjonsvis 2,3-diklor-4-fluor-6-nitroanilin (18,05 g) ved 60-62°C i løpet av 30 minutter. Etter røring i 30 minutter ved 60-65°C ble reaksjonsblandingen helt i avkjølt 10% fortynnet saltsyre (300 ml) og ekstrahert med benzen. Det organiske sjikt ble suksessivt vasket med fortynnet saltsyre og vann, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert. Den resulterende rest ble rensset ved destillering til å gi tittelforbindelsen (17,26 g), kp. 137-142°C/27 mmHg.

35 NMR (δ i $CDCl_3$), 7,65 (d, J=7,5 Hz)

Referanseeksempel 6.

3-klor-2,4,5-trifluornitrobenzen

5 Til en suspensjon av kaliumfluorid (64,9 g) i vannfritt dimetylsulfoksyd (230 ml) ble tilsatt 2,3,4-triklor-5-fluornitrobenzen (54,4 g) ved 140°C og rørt ved den samme temperatur i 10 minutter. Reaksjonsblandingne ble helt i isvann (700 ml) og ekstrahert med petroleumeter. Det organiske sjikt ble suksessivt vasket med vann, vandig kaliumkarbonatopløsnin og så vann, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert. Den resulterende rest ble destillert til å gi tittelforbindelsen (9,7 g), kp. 95-108°C/30mmHg.

15



NMR (δ i CDCl_3), 7,94 (ddd, $J=6,7, 7,6, 9,0$ Hz)

Referanseeksempel 7.

20 3-klor-2-cyklopropylamino-4,5-difluoronitrobenzen

En oppløsning av cyklopropylamin (2,8 g) og trietylamin (5,1 g) i vannfritt toluen (20 ml) ble tilsatt dråpevis til en oppløsning av 3-klor-2,4,5-trifluornitrobenzen (9,7 g) i vannfritt toluen (30 ml) ved 3-5°C i løpet av 40 minutter med røring. Etter røring i 3 timer ved den samme temperatur ble reaksjonsblandingen helt i isvann (150 ml) og ekstrahert med diklormetan. Det organiske sjikt ble vasket med vann, tørket over vannfritt natriumsulfat og så konsentrert. Den resulterende rest ble renset ved kiselgelkromatografi ved å bruke n-heksan-diklormetan som et elueringsmiddel til å gi tittelforbindelsen (4,4 g) som en rød olje.

35

NMR (δ i CDCl_3), 0,5-1,0 (4H, m, ) , 3,0-3,2 (1H, m, ) , 7,19 (1H, s, NH), 7,85 (1H, dd, $J=8,2, 9,9$ Hz, 5-H).

163568

14

Referanseeksempel 8.

N-(2-klor-3,4-difluor-6-nitrofenyl)-N-cyklopropylacetamid

- 5 Til 3-klor-2-cyklopropylamino-4,5-difluornitrobenzen (4,4 g) ble tilsatt eddiksyreanhydrid (15 ml) med en porsjon og blandingen ble rørt i 30 minutter ved romtemperatur, og så helt i isvann (100 ml). Overskudd eddiksyreanhydrid ble avspaltet ved kaliumkarbonatpulver, og så fikk blandingen
10 stå over natten ved 5°C.

Det resulterende presipitat ble oppsamlet ved filtrering og omkrySTALLISERT fra etylacetat-n-heksan til å gi tittelforbindelsen (2,7 g), smp. 98-99,5°C.

15

Analyse (%) for $C_{11}H_9ClF_2N_2O_3$, Beregnet (Funnet):
C, 45,46 (45,56); H, 3,12 (3,00); N, 9,64 (9,69).

Referanseeksempel 9.

20

N-(2-klor-3,4-difluorfenyl)-N-cyklopropylacetamid

- En blanding av N-(2-klor-3,4-difluor-6-nitrofenyl)-N-cyklopropylacetamid (2,7 g) og 10% palladium-kull (0,5 g) i etanol (50 ml) ble hydrogenert i 40 minutter ved 2-3°C under atmosfæretrykk i et isbad. Katalysatoren ble filtrert fra og filtratet ble konsentrert. Så ble den resulterende krySTALLINSKE resten tørket i vakuum ved romtemperatur i 10 timer. En oppløsning av resten i vannfritt dimetylformamid (15 ml) ble tilsatt dråpevis til en oppløsning av tert-butylnitrit (1,72 g) i vannfritt dimetylformamid (10 ml) ved 50-52°C i løpet av 13 minutter. Reaksjonsblandingen ble rørt ved den samme temperatur i 5 minutter, så helt i isvann og ekstrahert med eter. Det organiske sjikt ble
30 suksessivt vasket med vann, fortynnet saltsyre og vann, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert. Den resulterende rest ble rensert ved kiselgelkromatografi ved å bruke n-heksan-etylacetat som et elueringsmiddel og omkrySTALLISERT fra petroleumeter til å gi tittelforbindelsen
35

(0,44 g), smp. 60,5-61,5°C.

Analyse (%) for $C_{11}H_{10}ClF_2NO$, Beregnet (Funnet): C, 53,78 (53,87); H, 4,10 (4,02); N, 5,70 (5,78).

5

Referanseeksempel 10.

N-cyklopropyl-2-klor-3,4-difluoranilin

- 10 En oppløsning av N-(2-klor-3,4-difluorfenyl)-N-cyklopropyl-acetamid (0,44 g) i 20% fortynnet saltsyre (7 ml) ble oppvarmet ved 80-100°C i 6 timer med røring, og så avkjølt. Reaksjonsblandingen ble helt i isvann, alkalisert med vandig natriumhydroksyd og ekstrahert med eter. Etersjiktet
- 15 ble vasket med vann, tørket over vannfritt natriumsulfat og så konsentrert. Den resulterende rest ble rensset ved kiselgelkromatografi ved å bruke petroleumeter som et elueringsmiddel til å gi tittelforbindelsen (100 mg) som en orange olje.

20

Referanseeksempel 11.



Etyl 8-klor-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolinkarboksyilat

25

- En blanding av N-cyklopropyl-2-klor-3,4-difluoranilin (100 mg) og dietyletoksymetylenmalonat (100 mg) ble rørt i 10,5 timer ved 100-135°C med fjerning av generert etanol ved flytende nitrogengass, og så avkjølt. Polyfosforsyre (1 g)
- 30 ble blandet med dette, og blandingen ble rørt i 3 timer ved 125-135°C. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen helt i isvann, ekstrahert med kloroform. Det organiske sjikt ble suksessivt vasket med vandig kaliumkarbonat og vann, tørket over vannfritt natriumsulfat og så konsentrert. Den resulterende rest ble rensset med kiselgel tynnsjiktskromatografi
- 35 ved å bruke eter som et elueringsmiddel til å gi tittelforbindelsen (11 mg) som farveløse nåler, smp. 160-162,5°C.

163568

16

NMR (δ i CDCl_3), 1,0-1,5 (4H, m, , 1,40 (3H, t, $J=7,0$ Hz, $-\text{CH}_3$), 4,1-4,4 (1H, m, , 4,38 (2H, q, $J=7,0$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 8,22 (1H, dd, $J=8,8, 9,7$ Hz, 5-H), 8,66 (1H, s, 2-H)

5

Referanseeksempel 12.

2,3,4-triklor-5-fluoranilin

10 Til en oppløsning av jernpulver (54,6 g) i vann (60 ml) med kraftig røring ved $50-60^\circ\text{C}$, ble sakte tilsatt konsentrert saltsyre (6,7 ml). Etter etanol (150 ml) ble blandet, ble 2,3,4-triklor-5-fluornitrobenzen (75,1 g) tilsatt porsjonsvis til suspensjonen ved $60-70^\circ\text{C}$ i løpet av en time.

15 Etter røring i en time ved 80°C , ble den varme reaksjonsblanding filtrert og det uløselige materialet ble suksessivt vasket med varm etanol (100 ml) og benzen (300 ml). Filtratet og vaskingene ble kombinert og blandet med isvann. Det resulterende organiske sjikt ble oppsamlet og

20 vannsjiktet ble ekstrahert med benzen (200 ml). De organiske sjikt ble vasket med vann, tørket over vannfritt natriumsulfat og så konsentrert. Den resulterende rest ble omkrystallisert fra n-heksan til å gi tittelforbindelsen (58,6 g) som lysbrune nåler, smp. $118-120^\circ\text{C}$.

25

Referanseeksempel 13.

2,3,4-triklor-5-fluorbenzonitril

30 Til en suspensjon av 2,3,4-triklor-5-fluoranilin (43,8 g) i konsentrert saltsyre (300 ml) med kraftig røring ble tilsatt natriumnitrit (21,1 g) i vann (50 ml) ved -2°C i 20 minutter. Etter røring i 30 minutter ble blandingen helt i isvann (300 ml) inneholdende natriumtetrafluorborat (67,2

35 g), rørt kraftig og fikk så stå i 30 minutter i et isbad. Det resulterende presipitat ble oppsamlet ved filtrering og suksessivt vasket med avkjølt vann og eter. Dette svakt gule presipitat ble tilsatt porsjonsvis i løpet av 30 minutter til en oppløsning av kuproncyanid (36,5 g), kal-

iumcyanid (53,0 g) og natriumkarbonat (11,1 g) i vann (300 ml) med kraftig røring ved romtemperatur. Etter at blandingen ble rørt i 30 minutter, ble benzen (300 ml) tilsatt til suspensjonen og så ble blandingen rørt i 15 minutter. Det
5 uløselige materialet ble oppsamlet ved filtrering, og vasket med benzen (150 ml). Filtratet og vaskingene ble kombinert og suksessivt vasket med 20% vandig kaliumcyanid og vann, tørket over vannfritt natriumsulfat og så konsentrert. Den resulterende rest ble omkrystallisert fra n-heksan
10 til å gi tittelforbindelsen (27 g) som lysbrune nåler, smp. 97-99°C.

Referanseeksmepele 14.

15 3-klor-2,4,5-trifluorbenzonitril

Til en oppløsning av kaliumfluorid (31,7 g) i dimetylsulfoksyd (100 ml) med røring ved 130°C ble tilsatt 2,3,4-
20 -triklor-5-fluorbenzonitril (15 g) og så ble blandingen rørt i 1,5 timer ved 140°C. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen helt i isvann (300 ml) og ekstrahert med diklormetan. Det organiske sjikt ble vasket med vann, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert til å gi
25 tittelforbindelsen (11,9 g) som blekbrun olje.

Referanseeksmepele 15.

3-klor-2,4,5-trifluorbenzamid

30 En oppløsning av 3-klor-2,4,5-trifluorbenzonitril (11,9 g) i 30% hydrogen bromid-eddiksyre (150 ml) ble tilbakeløpskøkt i 80 minutter, helt i isvann (350 ml) og ekstrahert med eter. Etersjiktet ble suksessivt vasket med 1N-kaliumhydroksydoppløsning og vann, tørket over vannfritt natrium-
35 sulfat og konsentrert. Resten ble rensset ved kiselgelkromatografi ved eluering med n-heksan-etylacetat til å gi tittelforbindelsen (3,97 g), smp. 110-113,5°C.

163563

18

Referanseeksempel 16.

3-klor-2,4,5-trifluorbenzosyre

- 5 En blanding av 3-klor-2,4,5-triflurbenzamid (3,97 g) og 18N-svovelsyre (20 ml) ble rørt ved 125-135°C i 9 timer, og så helt i isvann (100 ml). Etter at den fikk stå over natten ble det resulterende presipitat oppsamlet ved filtrering. Modervæsken ble ekstrahert med eter og etersjiktet
- 10 ble tørket over vannfritt natriumsulfat, så konsentrert og blandet til presipitatet. En oppløsning av presipitatet ovenfor og resten i diklormetan (150 ml) ble filtrert gjennom celitt og filtratet ble konsentrert til å gi tittelforbindesen 82,38 g), smp. 115-116,5°C.

15

Analyse (%) for $C_7H_2ClF_3O_2$, Beregnet (Funnet): C, 39,93 (40,18); H, 0,96 (0,80).

Referanseeksempel 17.

20

3-klor-2,4,5-trifluorbenzoylklorid

- En oppløsning av 3-klor-2,4,5-trifluorbenzosyre (2,38 g) i tionylklorid (10 ml) ble tilbakeløpskokt i 2,5 timer, og så
- 25 konsentrert. Den resulterende rest ble rensset ved destillering i nitrogenatmosfære til å gi tittelforbindelsen (1,99 g), kp. 88°C/19 mmHg.

Referanseeksempel 18.

30

Dietyl 3-klor-2,4,5-trifluorbenzoylmalonat

- Magnesium (0,22 g) og karbontetraklorid (0,1 ml) ble tilsatt til absolutt etanol (1,5 ml). Til røringsen ble suspensjonen tilsatt dråpevis en oppløsning av dietylmalonat
- 35 (1,4 g) og absolutt etanol (2 ml) i toluen (6 ml) i løpet av 28 minutter ved 47-60°C. Blandingen ble rørt i 80 minutter, og så avkjølt i et acetontørt isbad. En oppløsning av 3-klor-2,4,5-trifluorbenzoylklorid (1,99 g) i vann-

fritt toluen (2 ml) ble tilsatt dråpevis til den resulterende oppløsning ved -12°C i løpet av 13 minutter. Blandingen ble rørt, i 2 timer ved -10°C fikk stå over natten ved romtemperatur og så blandet med 5 isvann (6 ml) inneholdende konsentrert svovelsyre (0,4 ml). Det resulterende organiske sjikt ble oppsamlet og vannsjiktet ble ekstrahert med toluen. Det kombinerte organiske sjikt ble vasket med vann, tørket over vannfritt natriumsulfat og så konsentrert ti å gi tittelforbindelsen (3,05 10 g) som en blek gul olje.

Referanseeksempel 19.

Etyl 3-klor-2,4,5-trifluorbenzoylacetat

15

Til en emulsjon av dietyl 3-klor-2,4,5-trifluorbenzoylmalonat (3,05 g) i vann (4 ml) ble tilsatt p-toluensulfonsyre (4 mg) og tilbakeløpskokt i 4 timer med kraftig røring. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen ekstrahert med 20 diklormetan. Det organiske sjikt ble vasket med vann, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert. Resten ble omkrystallisert fra eter-n-heksan til å gi tittelforbindelsen (1,22 g), smp. $80-83^{\circ}\text{C}$.

25 Analyse (%) for $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{O}_3$, Beregnet (Funnet): C, 47,08 (46,96); H, 2,87 (2,77).

Referanseeksempel 20.

30 Etyl 2-(3-klor-2,4,5-trifluorbenzoyl)-3-etoksyakrylat

En blanding etyl 3-klor-2,4,5-trifluorbenzoylacetat (1,22 g), etylortoformat (0,97 g) og eddiksyreanhydrid (1,12 g) ble rørt ved $118-143^{\circ}\text{C}$ i 3 timer og så konsentrert til å 35 gi tittelforbindelsen (1,4 g) som gul olje.

163568

20

Referanseeksempel 21.

Etyl 2-(3-klor-2,4,5-trifluorbenzoyl)-3-cyklopropylaminoakrylat

5

Til en oppløsning av etyl

2-(3-klor-2,4,5-trifluorbenzoyl)-3-etoksyakrylat (1,4 g) i absolutt etanol (3 ml) ble tilsatt en oppløsning av cyklopropylamin (0,26 g) i absolutt etanol (2 ml) ved

10 5-10°C i løpet av 15 minutter. Blandingen fikk stå ved 5°C i 1,5 timer og så rørt ved romtemperatur i en time.

Det resulterende presipitat ble oppsamlet ved filtrering.

Filtratet ble konsentrert, blandet med presipitatet og så omkrystallisert fra petroluometer til å gi tittelforbind-

15 elsen (1,09 g), smp. 84-85,5°C.

Analyse (%) for $C_{15}H_{13}ClF_3NO_3$, Beregnet (Funnet):

C, 51,81 (51,76); H, 3,77 (3,74); N, 4,03 (4,03).

20 Referanseeksempel 22.

Etyl 8-klor-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolinkarboksylat

25 Til en oppløsning av etyl

2-(3-klor-2,4,5-trifluorbenzoyl)-3-cyklopropylaminoakrylat (1,09 g) i vannfritt dimetylformamid (5 ml) ble tilsatt natriumfluorid (0,21 g). Blandingen ble rørt ved 130-156°C i 3,5 timer, og så helt i isvann (50 ml) og det

30 resulterende presipitat ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og omkrystallisert fra etylacetat til å gi tittelforbindelsen (0,96 g), smp. 158-159°C.

Analyse (%) for $C_{15}H_{12}ClF_2NO_3$, Beregnet (Funnet):

35 C, 54,98 (54,96); H, 3,69 (3,57); N, 4,27 (4,25).

Referanseeksempel 23.

8-klor-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolinkarboksylsyre

5

En blanding av etyl 8-klor-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolinkarboksylat (0,24 g), eddiksyre (2 ml), vann (1,5 ml) og konsentrert svovelsyre (0,25 ml) ble tilbakeløpskøkt i en time, og så helt i isvann. Det resulterende presipitat ble oppsamlet ved filtrering og suksessivt vasket med vann og eter til å gi tittelforbindelsen (0.17 g), smp. 194-195°C.

15 Analyse (%) for $C_{13}H_8ClF_2NO_3$, Beregnet (Funnet): C, 52,11 (52,00); H, 2,69 (2,53); N, 4,67 (4,64).

Eksempel 12. Sluttprodukt

20 8-klor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(3-etylaminometyl-1-pyrrolidinyll)-4-okso-3-kinolinkarboksylsyre

25 En blanding av 8-klor-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolinkarboksylsyre (0,4 g), 3-etylaminometylpyrrolidin (0,19 g) og DBU (0,2 g) i acetonitril (4 ml) ble oppvarmet til tilbakeløp i 2 timer og fikk stå over natten i løpet av hvilken tid en krystall separertes. Krystallen, tittelforbindelsen, ble filtrert og omkrystallisert fra kloroform-metanol og ga farveløse prizmer (0,39 g), smp. 250-252°C (spaltning).

30

Analyse (%) for $C_{20}H_{23}ClFN_3O_3 \cdot 1/2 H_2O$, Beregnet (Funnet): C, 57,62 (57,48); H, 5,80 (5,52); N, 10,08 (10,07).

Eksempel 13. Sluttprodukt

35

8-klor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(3-aminometyl-1-pyrrolidinyll)-4-okso-3-kinolinkarboksylsyrehydroklorid

163568

22

En blanding av 8-klor-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolinkarboksylysyre (0,35 g), 3-aminometylpyrrolidin (0,13 g), og DBU (0,19 g) i acetonitril (4 ml) ble tilbakeløpskøkt i 2 timer og fikk så stå over natten.

- 5 Et separert fast stoff ble oppsamlet ved filtrering og omkrystallisert fra kloroform-metanol-n-heksan og ga det krystallinske produkt som ble ytterligere rensed ved kiselgel kolonnekromatografi ved å bruke kloroform-metanol-konsentrert vandig ammoniakk (20 : 6 : 1) som elueringsmiddel
- 10 til å erholde den frie form (188 mg) av tittelforbindelsen. Forbindelsen ble oppløst i en blanding av metanol og konsentrert til tørrhet. Resten ble suksessivt omkrystallisert fra etanol-acetonitril og etanol til å gi tittelforbindelsen (14 mg) som blek gule prizmer, smp. 238-247°C
- 15 (spaltning).

Analyse (%) for $C_{18}H_{19}ClFN_3O_3 \cdot HCl$, Beregnet (Funnet): C, 51,94 (51,63); H, 4,84 (5,01); N, 10,09 (9,85).

- 20 Eksempel 14. Sluttprodukt

7-(3-aminometyl-1-pyrrolidinyl)-8-brom-1-cyklo-propyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolin-karboksylysyre

- 25 En blanding av 8-brom-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolinkarboksylysyre (200 mg), 3-aminometylpyrrolidin (60 mg) og DBu (90 mg) i acetonitril (3 ml) ble rørt i en time under tilbakeløp og så ytterligere i 4 timer ved romtemperatur. Krystallene som ble separert ble oppsamlet og omkrystallisert fra diklormetan til å gi tittelforbindelsen (40 mg) som blek gule prizmer, smp. 222-230°
- 30 (spaltning).

- 35 Analyse (%) for $C_{18}H_{19}BrFN_3O_3 \cdot H_2O$, Beregnet (Funnet): C, 48,80 (48,80); H, 4,79 (4,74); N, 9,50 (9,45).

I dette eksempelet er utgangsmaterialet også nytt og det syntetiseres ved den følgende fremgangsmåte.

Referanseeksempel 24.

2-brom-3-klor-4-fluor-6-nitroanilin

5 Til en oppløsning av 3-klor-4-fluor-6-nitroanilin (200,3 g)
i eddiksyre (1,5 liter) ble tilsatt bromin (339 g) i løpet
av en periode på 80 minutter ved 50°C under røring og rørt i
ytterligere 2 timer. Reaksjonsblandingen ble helt i isvann
(3 liter) og det resulterende presipitat ble oppsamlet ved
10 filtrering, vasket med vann og tilsatt til en blanding av
konsentrert saltsyre (300 ml) og etanol (1,2 liter).
Blandingen ble tilbakeløpskokt i 8,5 timer. Etter avkjøling
ble presipitatet oppsamlet ved filtrering og vasket med vann
og tørket. Tittelforbindelsen således erholdt veide 235,6 g
15 som gule nåler, smp. 146-147°C.

Referanseeksempel 25.

3-brom-2,4-diklor-5-fluornitrobenzen

20 Til en blanding av vannfritt kupronklorid (147 g) og 2-brom-
3-klor-4-fluor-6-nitroanilin (235,6 g) i vannfritt acetonit-
ril (1,5 liter) ble tilsatt tert-butylnitrit (135,2 g) ved
60°C i løpet av 70 minutter. Reaksjonsblandingen ble helt i
25 isavkjølt fortynnet saltsyre (1,5 liter) og ekstrahert med
benzen. Det organiske sjikt ble suksessivt vasket med
isavkjølt fortynnet saltsyre og vann mettet med natriumklor-
id, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert. Den
resulterende rest ble rensset ved destillering til å gi
30 tittelforbindelsen (218,8 g), kp. 78-117°C/2 mmHg. Oljen ble
krystallisert fra metanol til gi gule prizmer, smp. 65,5-
67,5°C.

Referanseeksempel 26.

35

3-brom-2,4-diklor-5-fluoranilin

Til en suspensjon av jernpulver (135,4 g) i vann (140 ml)

163568

24

med kraftig røring ved 50-60°C ble langsomt tilsatt konsentrert saltsyre (18 ml). Etter etanol (350 ml) ble blandet, ble 3-brom-2,4-diklor-5-fluornitrobenzen (218,8 g) tilsatt porsjonsvis til suspensjonen ved 52-76°C i løpet av
5 en time. Etter røring i 75 minutter ved den samme temperatur ble den varme reaksjonsblanding filtrert etter tilsetning av benzen (500 ml) og det uløselige materialet ble suksessivt vasket med varm etanol (100 ml) og benzen (200 ml). Filtratet og vaskingene ble kombinert. De
10 organiske sjikt ble vasket med vann mettet med natriumklorid, tørket over vannfritt natriumsulfat og så konsentrert. Den resulterende rest ble omkrystallisert fra etanol-vann til å gi tittelforbindelsen (141,6 g) som lysbrune nåler, smp. 126-129,5°C.

15

Referanseeksempel 27.

3-brom-2,4-diklor-5-fluorbenzonitril

20

Til en suspensjon av 3-brom-2,4-diklor-5-fluoranilin (141,6 g) i konsentrert saltsyre (900 ml) med kraftig røring ble tilsatt natriumnitrit (56,6 g) i vann (120 ml) ved -2  C i 40 minutter. Etter røring i 30 minutter ble blandingen helt i isvann (700 ml) inneholdende natriumtetrafluorborat (180
25 g), rørt kraftig i 20 minutter og fikk så stå i 15 minutter i et isbad. Det resulterende presipitat ble oppsamlet ved filtrering og vasket med avkjølt vann. Det våte r  tetrafluorborat således erhholdt veide 270,8 g. Boratet ble tilsatt porsjonsvis i løpet av 45 minutter til en oppløsning
30 av kobbercyanid (98 g), kaliumcyanid (142,4 g) og natriumkarbonat (29 g) i vann (800 ml) med kraftig røring ved 9-10°C. Etter at blandingen var rørt i 2 timer ved romtemperatur, ble benzen (700 ml) og kaliumcyanid (71 g) tilsatt til suspensjonen og så ble blandingen rørt i 30
35 minutter. Det uløselige materialet ble oppsamlet ved filtrering, og vasket med benzen (300 ml x 2).

Filtratet og vaskingene ble kombinert og vasket fem ganger

med vann mettet med natriumklorid, tørket over vannfritt natriumsulfat og så konsentrert. Den resulterende rest ble omkrystallisert fra etanol til å gi tittelforbindelsen (75,5 g) som rødbrune prizmer, smp. 110,5-112,5°C.

5

Referanseeksempel 28.

3-brom-2,4,5-trifluorbenzonitril

10 Til en oppløsning av kaliumfluorid (123 g) i dimetylsulfoksyd (400 ml) med røring ved 133°C ble tilsatt 3-brom-2,4-diklor-5-fluorbenzonitril (68,4 g) og så ble blandingen rørt i 5 timer og 20 minutter ved 130°C. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen helt i isvann (1 liter) og ekstra-

15 hert med benzen. Det organiske sjikt ble vasket med vann mettet med natriumklorid, tørket over vannfritt natriumsulfat og destillert til å gi tittelforbindelsen (15,7 g) som farveløs olje, kp. 82,5°C/13 mmHg - 80,0°C/1 mmHg.

20 Referanseeksempel 29.

3-brom-2,4,5-trifluorbenzosyre

En blanding av 3-brom-2,4,5-trifluorbenzonitril (13,9 g) i

25 konsentrert svovelsyre (8 ml) ble oppvarmet i 20 minutter på et oljebad (100°C), helt i isvann (350 ml). Det resulterende presipitat ble oppsamlet ved filtrering og vasket med vann. Filtratet og vaskingene ble ekstrahert 3 ganger med diklormetan. Diklormetansjiktet ble vasket med vann

30 mettet med natriumklorid, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert til å gi resten. Den kombinerte bladning av presipitatet erholdt tidligere og resten ble rensed ved kiselgelkromatografi ved eluering med diklormetan diklormetan : metanol (10 : 1) til å gi 3-brom-

35 2,4,5-trifluorbenzamid (8,7 g).

En blanding av 3-brom-2,4,5-trifluorbenzamid (8,7 g) og 18N-svovelsyre (50 ml) ble rørt ved 100°C i 4 timer, og så

163568

26

helt i isvann (200 ml). Det resulterende presipitat ble oppsamlet ved filtrering og omkrystallisert fra diklormetan-n-heksan til å gi tittelforbindelsen (6,9 g), smp. 125-127°C.

5

Referanseeksempel' 30.

3-brom-2,4,5-trifluorbenzoylchlorid

10 En oppløsning av 3-brom-2,4,5-trifluorbenzoesyre (2,5 g) i tionylnchlorid (10 ml) ble tilbakeløpskokt i 2,5 timer, og så konsentrert. Den resulterende rest ble renset ved destillering gjennom Widmer fraksjoneringskolonne til å gi tittelforbindelsen (2,3 g), kp. 98-102°C/18 mmHg.

15

Referanseeksempel 31.

Dietyl 3-brom-2,4,5-trifluorbenzoylmalonat

20 Magnesium (0,22 g) og karbontetraklorid (0,1 ml) ble tilsatt til absolutt etanol (1,5 ml). Til den rørte suspensjon ble tilsatt dråpevis en oppløsning av dietylmalonat (1,4 g) og absolutt etanol (2 ml) i toluen (6 ml) i løpet av 25 minutter ved 50-60°. Blandingen ble rørt i 40 minutter og

25 så avkjølt. En oppløsning av 3-brom-2,4,5-trifluorbenzoylchlorid (2,27 g) i vannfritt toluen (3 ml) ble tilsatt dråpevis til oppløsningen ved -8 -4,5°C i løpet av 28 minutter. Blandingen ble rørt i 2 timer og så blandet med isavkjølt fortynnet svovelsyre. Det resulterende organiske

30 sjikt ble oppsamlet og det vandige sjikt ble ekstrahert med toluen (6 ml x 4). Det kombinerte organiske sjikt ble vasket med vann, tørket over vannfritt natirumsulfat og så konsentrert til å gi tittelforbindelsen (3,25 g) som en blek gul olje.

35

Referanseeksempel 32.

Etyl 3-brom-2,4,5-trifluorbenzoylacetat

Til en emulsjon av dietyl 3-brom-2,4,5-trifluorbenzoyl-mal-
onat (3,25 g) i vann (4 ml) ble tilsatt p-toluensulfonsyre
(4 mg) og tilbakeløpskøkt i 3 timer med kraftig røring.
Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen ekstrahert med di-
5 klormetan (8 ml x 4). Det organiske sjikt ble vasket med
vann mettet med natriumklorid, tørket over vannfritt nat-
riumsulfat og konsentrert. Resten ble omkrystallisert fra
diklormetan-n-heksan til å gi tittelforbindelsen (1,51 g),
smp. 85-88°C.

10

Referanseeksempel 33.

Etyl 2-(3-brom-2,4,5-trifluorbenzoyl)-3-etoksyakrylat

15 En blanding av etyl 3-brom-2,4,5-trifluorbenzoylacetat (1,5
g), etylortoformat (1,0 g) og eddiksyreanhydrid (1,2 g) ble
rørt ved 130°C i 4,5 timer og så konsentrert til å gi
tittelforbindelsen (1,75 g) som en gul olje.

20 Referanseeksempel 34.

Etyl 2-(3-brom-2,4,5-trifluorbenzoyl)-3-cyklopropylamino-
akrylat.

25 Til en oppløsning av etyl 2-(3-brom-2,4,5-trifluorbenzoyl)-
3-etoksyakrylat (1,75 g) i absolutt etanol (5 ml) ble
tilsatt til en oppløsning av cyklopropylamin (0,32 g) i
absolutt etanol (2 ml) under isavkjøling i løpet av 30
minutter. Blandingen ble rørt ved 5-20°C i 2,5 timer og
30 konsentrert. Resten ble omkrystallisert fra petroleumeter
til å gi tittelforbindelsen (1,36 g), smp. 74-76°C.

Referanseeksempel 35.

35 Etyl 8-brom-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-okso-3-
kinolinkarboksylat

Til en oppløsning av etyl 2-(3-brom-2,4,5-trifluorbenzoyl)-

163568

28

3-cyklopropylaminoakrylat (1,35 g) i vannfritt dimetylformamid (5 ml) ble tilsatt natriumfluorid (0,23 g). Blandingen ble rørt ved 97-108°C i 7,5 timer, og så helt i isvann (50 ml) og det resulterende presipitat ble oppsamlet ved
5 filtrering, vasket med vann og omkrystallisert fra diklormetan-n-hexan til å gi tittelforbindelsen (1,05 g), smp. 163,5-168°C som farveløse prizmer.

Referanseeksempel 36.

10

8-brom-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolinkarboksylysyre

En blanding av etyl 8-brom-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolinkarboksylysyre (1,0 g), eddiksyre (4 ml), vann (3 ml) og konsentrert svovelsyre (0,5 ml) ble oppvarmet i et oljebad (90-100°C) i en time under røring, så i en time ved romtemperatur og helt i isvann (20 ml). Det resulterende presipitat ble oppsamlet ved filtrering og
20 vasket med vann til å gi tittelforbindelsen (0,82 g), smp. 224-225,5°.

Eksempel 15. Sluttprodukt

25 8-brom-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(3-metylamino-metyl-1-pyrrolidinyll)-4-okso-3-kinolinkarboksylysyre

En blanding av 8-brom-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolinkarboksylysyre (200 mg), 3-metylaminometylpyrrolidin (90 mg) og DBU (100 mg) i acetonitril (3 ml) ble rørt i en time under tilbakesløp og så i ytterligere 3 timer ved romtemperatur. Krystallene som separertes ble
30 oppsamlet og omkrystallisert fra kloroform-metanol-ammoniak til å gi tittelforbindelsen (160 mg) som blek gule prizmer, smp. 242,5-246° (spaltning).
35

Analyse (%) for $C_{19}H_{21}BrFN_3O_3$, Beregnet (Funnet): C, 52,07 (52,28); H, 4,83 (4,85); N, 9,59 (9,61).

Eksempel 16. Sluttprodukt

8-brom-1-cyklopropyl-7-(3-etylaminometyl-1-pyrrolidinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolinkarboksytsyre

5

En blanding av 8-brom-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolinkarboksytsyre (280 mg), 3-etylaminometyl-pyrrolidin (90 mg) og DBU (90 mg) i acetonitril (3 ml) ble rørt i en time under tilbakeløp og så i ytterligere 3 timer ved romtemperatur. Krystallene som separertes ble oppsamlet og omkrystallisert fra kloroform-metanol-ammoniakk til å gi tittelforbindelsen (150 mg) som farveløse prismer, smp. 258-260°C (spaltning).

10

15 Analyse (%) for $C_{20}H_{23}BrFN_3O_3$, Beregnet (Funnet): C, 53,11 (53,54); H, 5,12 (5,11); N, 9,29 (9,43).

Eksempel 17. Sluttprodukt

20 8-klor-1-cyklopropyl-1-(3-etylaminometyl-1-pyrrolidinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolinkarboksytsyre

En blanding av etyl 8-klor-1-cyklopropyl-7-(3-etylaminometyl-1-pyrrolidinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolinkarboksylat (800 mg) og 1N natriumhydroksyd (8 ml) ble tilbakeløpskokt i 1 1/3 timer og konsentrert. Resten ble rensert ved kiselgelkolonnekromatografi ($CHCl_3$: MeOH = 4:1) til å gi gult krystallinsk pulver. Pulveret ble suspendert i acetonitril, så oppsamlet ved filtrering og omkrystallisert fra kloroform-metanol til å gi tittelforbindelsen (130 mg) som gule prismer, smp. 248-251°C (spaltning).

25

30

Analyse (%) for $C_{20}H_{23}ClFN_3O_3 \cdot 1/4 H_2O$, Beregnet (Funnet): C, 58,25 (58,46); H, 5,74 (5,65); N, 10,19 (10,26).

35

Eksempel 18. Sluttprodukt

8-klor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(3-dimetyl-amino-

163568

30

metyl-1-pyrrolidiny1)-4-okso-3-kinolinkarboksylysyre

5 En blanding av 8-klor-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolinkarboksylysyre (500 mg), 3-dimetyl-amino-metylpyrrolidin (330 mg), DBU (250 mg) og acetonitril (5 ml) ble tilbakeløpskøkt i en time under røring, fikk stå over natten og ble konsentrert. Til den resulterende rest ble tilsatt metanol og blandingen ble filtrert til å samle opp det krystallinske produkt som ble omkrystallisert fra 10 kloroformmetanol til å gi tittelforbindelsen (430 mg) som gule prizmer, smp. 175-176°C.

Analyse (%) for $C_20H_{23}ClFN_3O_3$, Beregnet (Funnet): C, 58,90 (59,02), H, 5,68 (5,70); N, 10,30 (10,19).

15

Eksempel 19. Sluttprodukt

1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-(3-dimetylaminometyl-1-pyrrolidiny1)-4-okso-3-kinolinkarboksylysyre

20

En blanding av 1-cyklopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolinkarboksylysyre (500 mg), 3-dimetylaminometylpyrrolidin (340 mg), DBU (270 mg) og acetonitril (5 ml) 34 ble tilbakeløpskøkt i en time under røring, fikk stå over natten og filtrertes til å samle opp det krystallinske 25 produkt som ble vasket med acetonitril og eter suksessivt til å gi tittelforbindelsen (420 mg) som blek gule nåler, smp. 178-181°C.

30 Analyse (%) for $C_{20}H_{23}F_2N_3O_3$, Beregnet (Funnet): C, 61,37 (61,03); H, 5,92 (5,95); N, 10,74 (10,76).

Utgangsstoff I.

35 1-cyklopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolinkarboksylysyre

En blanding av etyl 1-cyklopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-di-

hydro-4-okso-3-kinolinkarboksylat (3,0 g), eddiksyre (20 ml), svovelsyre (2,5 ml) og vann (15 ml) ble tilbakeløpskocht under røring i en time. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen helt i isvann. Presipitatet ble filtrert, vasket
 5 tilstrekkelig med vann og tørket i vakuum til å gi tittelforbindelsen (2,59 g) som farveløse nåler, smp. 231-232°C.

Analyse (%) for $C_{13}H_{18}F_3NO_3$; Beregnet (Funnet): C, 55,13 (55,11); H, 2,85 (2,61); N, 4,95 (4,79).

10


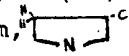
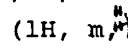
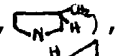
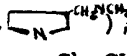
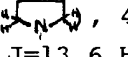

Mellomprodukt

Etyl 8-klor-1-cyklopropyl-7-(3-etylaminometyl-1-pyrrolidinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolinkarboksylat.

15

En blanding av etyl 8-klor-1-cyklopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolinkarboksylat (500 mg), acetonitril (5 ml), 3-etylaminometylpyrrolidin (296 mg) og DBU (233 mg) ble tilbakeløpskocht i 5 timer og så konsentrert til å gi resten,
 20 til hvilken isvann (20 ml) ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med kloroform. Ekstraktet ble vasket med vann, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert til å gi tittelforbindelsen (800 mg) som brun olje.

25 IR (cm^{-1}): 3010, 1720, 1610, 1450, 1315. NMR (δ i $CDCl_3$):

0,9-1,3 (4H, m, ) , 1,12 (3H, t, $-NCH_2CH_3$), 1,39 (3H, t, $-O-CH_2CH_3$), 1,5-1,9 (1H, m, ) , 2,0-2,2 (1H, m, ) ,
 2,2-2,55 (1H, m, ) , 2,68 (4H, m, ) , 3,3-3,7 (4H, m, ) , 4,17 (1H, m, ) 4,37 (2H, q, $-CH_2CH_3$), 7,93 (1H, d,

30 $J=13,6$ Hz, 5-H), 8,60 (1H, s, 2-H).

35

163568

32

Forsøk-1 In vitro antibakteriell virkning

Den in vitro antibakterielle virkning mot gram-positive og gram-negative bakterier har vært undersøkt.

5

Den minimale hemmende konsentrasjon (MIC) ble bestemt i henhold til fremgangsmåten som anbefales av Japan Society of Chemotherapy.

10 Resultatet av forsøket er vist i Tabell 1 og 2.

Disse forsøk viser at 8-klor eller 8-bromforbindelsene beskrevet i eksemplene 11 til og med 18 har antibakterielle egenskaper som er ytterligere utpreget enn de til deres 8-hydrogen eller 8-fluorhomologer, som vist i Tabell 1 og 2, mot aerobe gram-positive bakterier og anaerobe bakterier.

20

25

30

35

163568

33

Tabell 1-1 "In vitro" antibakteriell virkning (standard stamme)

Organisme (10 ⁶ celler/ml)	Gram	MIC (µg/ml)				
		Eks .1	Eks .2	Eks.3	Eks.5	Eks.6
Bacillus subtilis PCI 219	+	0.025	0.0125	0.025	0.05	0.025
Staphylococcus aureus 209 P	+	0.05	0.025	0.05	0.05	0.10
S. aureus Smith	+	0.05	0.025	0.05	0.20	0.10
S. aureus IID 670 (Terajima)	+	0.05	0.025	0.025	0.05	0.10
S. epidermidis IID 866	+	0.05	0.05	0.025	0.05	0.05
Streptococcus pyogenes S-8	+	0.05	0.10	0.05	0.10	0.39
S. pyogenes IID 692	+	0.05	0.20	0.05	0.20	0.39
S. pneumoniae IID 552	+	0.05	0.10	0.05	0.10	0.39
S. faecalis IID 682	+	0.05	0.20	0.05	0.39	0.39
Escherichia coli NIHJ JC-2	-	0.025	0.025	0.0125	0.05	0.05
E. coli ATCC 10536	-	0.025	0.025	0.025	0.05	0.05
E. coli ML 4707	-	0.025	0.025	0.025	0.05	0.05
Proteus vulgaris IFO 3167	-	0.025	0.025	0.025	0.05	0.05
P. mirabilis IID 994	-	0.05	0.05	0.05	0.10	0.20
Morganella morganii IID 602	-	0.10	0.10	0.10	0.39	0.39
Enterobacter cloacae IID 977	-	0.10	0.10	0.05	0.20	0.39
Citrobacter freundii IID 976	-	0.05	0.05	0.05	0.10	0.10
Klebsiella pneumoniae KY(GN)6445	-	0.05	0.05	0.05	0.10	0.10
K. pneumoniae 1-220S	-	0.05	0.10	0.05	0.20	0.20
Salmonella enteritidis IID 604	-	0.05	0.05	0.05	0.20	0.20
Shigella sonnei IID 969	-	0.025	0.025	0.025	0.05	0.05
Yersinia enterocolitica IID 981	-	0.05	0.10	0.05	0.20	0.39
Serratia marcescens IID 618	-	0.20	0.10	0.10	0.39	0.39
S. marcescens GN 7577	-	0.78	1.56	0.78	3.13	6.25
Pseudomonas aeruginosa V-1	-	0.39	0.78	-	0.78	1.56
P. aeruginosa IFO 12689	-	0.39	1.56	0.39	0.78	3.13
P. aeruginosa IID 1210	-	0.78	3.13	0.78	3.13	3.13
Acinetobacter anitratus IID 876	-	0.10	0.05	0.05	0.78	0.78
Alcaligenes faecalis 0104002	-	0.39	0.10	0.78	1.56	1.56
Bacteroides fragilis GM 7000	-	0.78	1.56	-	6.25	25
B. fragilis 0558	-	0.39	0.78	0.78	6.25	25
B. fragilis 25285	-	0.39	0.78	0.78	12.5	25
Fusobacterium varium KYA 8501	-	0.78	1.56	1.56	25	12.5
Clostridium perfringens KYA 13123	+	0.39	0.39	-	3.13	0.20
C. ramosum	+	0.78	0.78	0.78	12.5	6.25
C. difficile I-E	+	1.56	0.78	-	-	12.5

163563

34

Tabell 1-2 In vitro antibakteriell aktivitet (standard stamme)

Organisme (10 ⁶ celler/ml)	Gram	MIC (µg/ml)				
		Eks. 7	Eks. 8	Eks. 9	Eks. 10	Eks. 11
<i>Bacillus subtilis</i> PCI 219	+	0.0125	0.05	0.0125	0.025	0.0125
<i>Staphylococcus aureus</i> 209 P	+	0.025	0.20	0.05	0.05	0.0125
<i>S. aureus</i> Smith	+	0.025	0.39	0.05	0.05	0.025
<i>S. aureus</i> IID 670 (Terajima)	+	0.025	0.20	0.05	0.05	0.025
<i>S. epidermidis</i> IID 866	+	0.025	0.10	0.10	0.05	0.025
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-8	+	0.05	0.20	0.39	0.20	0.05
<i>S. pyogenes</i> IID 692	+	0.05	0.20	0.39	0.20	0.05
<i>S. pneumoniae</i> IID 552	+	0.05	0.39	0.39	0.39	0.05
<i>S. faecalis</i> IID 682	+	0.10	0.39	0.39	0.39	0.05
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	-	0.025	0.05	0.05	0.05	0.025
<i>E. coli</i> ATCC 10536	-	0.025	0.10	0.10	0.05	0.025
<i>E. coli</i> ML 4707	-	0.025	0.10	0.20	0.05	0.025
<i>Proteus vulgaris</i> IFO 3167	-	0.025	0.10	0.025	0.05	0.025
<i>P. mirabilis</i> IID 994	-	0.05	0.39	0.025	0.10	0.025
<i>Morganella morganii</i> IID 602	-	0.20	0.78	0.025	0.39	0.10
<i>Enterobacter cloacae</i> IID 977	-	0.10	0.39	0.20	0.39	0.05
<i>Citrobacter freundii</i> IID 976	-	0.025	0.20	0.05	0.10	0.05
<i>Klebsiella pneumoniae</i> KY(GN)6445	-	0.025	0.10	0.05	0.10	0.05
<i>K. pneumoniae</i> 1-220S	-	0.10	0.39	0.20	0.20	0.05
<i>Salmonella enteritidis</i> IID 604	-	0.05	0.20	0.10	0.20	0.05
<i>Shigella sonnei</i> IID 969	-	0.0125	0.10	0.025	0.05	0.025
<i>Yersinia enterocolitica</i> IID 981	-	0.10	0.39	0.10	0.20	0.05
<i>Serratia marcescens</i> IID 618	-	0.20	0.39	0.20	0.39	0.10
<i>S. marcescens</i> GN 7577	-	1.56	6.25	3.13	3.13	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> V-1	-	0.78	1.56	1.56	1.56	0.39
<i>P. aeruginosa</i> IFO 12689	-	1.56	3.13	3.13	3.13	0.78
<i>P. aeruginosa</i> IID 1210	-	1.56	3.13	3.13	3.13	1.56
<i>Acinetobacter anitratus</i> IID 876	-	0.10	0.78	0.05	0.10	0.05
<i>Alcaligenes faecalis</i> 0104002	-	0.39	1.56	0.78	1.56	0.39
<i>Bacteroides fragilis</i> GM 7000	-	0.78	25	1.56	1.56	0.20
<i>B. fragilis</i> 0558	-	0.39	12.5	0.78	0.78	0.10
<i>B. fragilis</i> 25285	-	0.39	25	0.78	0.78	0.10
<i>Fusobacterium varium</i> KYA 8501	-	0.78	25	6.25	3.13	0.39
<i>Clostridium perfringens</i> KYA 13123	+	0.39	1.56	0.39	0.20	0.10
<i>C. ramosum</i>	+	0.78	12.5	1.56	0.78	0.39
<i>C. difficile</i> I-E	+	1.56	12.5	6.25	3.13	-

163568

35

Tabell 1-3 In vitro antibakteriell aktivitet (standard stamme)

Organisme (10 ⁶ celler/ml)	Gram	MIC (µg/ml)				
		Eks.12	Eks.13	Eks.14	Eks.15	Eks.16
Bacillus subtilis PCI 219	+	0.0125	0.0125	0.0125	0.0125	0.0125
Staphylococcus aureus 209 P	+	0.0125	0.0125	0.0125	0.0125	0.0125
S. aureus Smith	+	0.025	0.0125	0.0125	0.0125	0.0125
S. aureus IID 670 (Terajima)	+	0.025	0.0125	0.0125	0.025	0.025
S. epidermidis IID 866	+	0.025	0.0125	0.0125	0.025	0.025
Streptococcus pyogenes S-8	+	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
S. pyogenes IID 692	+	0.05	0.05	0.05	0.10	0.05
S. pneumoniae IID 552	+	0.05	0.025	0.05	0.05	0.05
S. faecalis IID 682	+	0.05	0.05	0.10	0.05	0.05
Escherichia coli NIHJ JC-2	-	0.0125	0.0125	≤0.0063	0.0125	0.0125
E. coli ATCC 10536	-	0.025	0.0125	0.0125	0.025	0.025
E. coli ML 4707	-	0.025	0.0125	0.025	0.025	0.025
Proteus vulgaris IFO 3167	-	0.025	0.025	0.0125	0.025	0.025
P. mirabilis IID 994	-	0.05	0.025	0.0125	0.025	0.025
Morganella morganii IID 602	-	0.10	0.05	0.10	0.10	0.20
Enterobacter cloacae IID 977	-	0.10	0.05	0.05	0.10	0.10
Citrobacter freundii IID 976	-	0.05	0.025	0.025	0.05	0.05
Klebsiella pneumoniae KY(GN)6445	-	0.05	0.025	0.025	0.05	0.05
K. pneumoniae 1-220S	-	0.10	0.05	0.05	0.10	0.10
Salmonella enteritidis IID 604	-	0.05	0.025	0.025	0.05	0.10
Shigella sonnei IID 969	-	0.025	0.0125	0.0125	0.025	0.025
Yersinia enterocolitica IID 981	-	0.10	0.05	0.05	0.10	0.10
Serratia marcescens IID 618	-	0.10	0.05	0.10	0.10	0.10
S. marcescens GN 7577	-	0.78	0.39	0.78	0.78	0.78
Pseudomonas aeruginosa V-1	-	0.78	0.20	0.10	0.20	0.39
P. aeruginosa IFO 12689	-	1.56	0.39	0.78	1.56	3.13
P. aeruginosa IID 1210	-	1.56	0.39	0.78	1.56	1.56
Acinetobacter anitratus IID 876	-	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Alcaligenes faecalis 0104002	-	0.39	0.20	0.20	0.39	0.39
Bacteroides fragilis GM 7000	-	0.10	0.10	0.10	0.20	0.10
B. fragilis 0558	-	0.10	0.05	≤0.05	0.10	≤0.05
B. fragilis 25285	-	0.05	0.05	≤0.05	0.10	≤0.05
Fusobacterium varium KYA 8501	-	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39
Clostridium perfringens KYA 13123	+	0.05	0.05	0.10	0.10	0.10
C. ramosum	+	0.20	0.39	0.39	0.39	0.39
C. difficile I-E	+	-	-	-	-	-

163568

36

Tabell 1-4 In vitro antibakteriell aktivitet (standard stamme)

Organisme (10^6 celler/ml)	Gram	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
		Eks.18	Eks-19	Ref. 1	CFLX	NFLX
Bacillus subtilis PCI 219	+	0.025	0.05	0.05	0.05	0.10
Staphylococcus aureus 209 P	+	0.025	0.05	0.05	0.20	0.78
S. aureus Smith	+	0.025	0.05	0.10	0.39	1.56
S. aureus IID 670 (Terajima)	+	0.05	0.05	0.10	0.20	0.78
S. epidermidis IID 866	+	0.05	0.05	0.10	0.20	0.39
Streptococcus pyogenes S-8	+	0.05	0.10	0.20	0.78	1.56
S. pyogenes IID 692	+	0.10	0.20	0.39	0.78	3.13
S. pneumoniae IID 552	+	0.05	0.20	0.20	0.78	3.13
S. faecalis IID 682	+	0.10	0.20	0.20	0.78	1.56
Escherichia coli NIHJ JC-2	-	0.025	0.05	0.10	0.0125	0.025
E. coli ATCC 10536	-	0.025	0.05	0.10	0.025	0.05
E. coli ML 4707	-	0.05	0.05	0.10	0.0125	0.05
Proteus vulgaris IFO 3167	-	0.05	0.05	0.05	0.0125	0.025
P. mirabilis IID 994	-	0.05	0.10	0.20	0.025	0.05
Morganella morganii IID 602	-	0.20	0.20	0.78	0.05	0.05
Enterobacter cloacae IID 977	-	0.10	0.20	0.20	0.05	0.10
Citrobacter freundii IID 976	-	0.05	0.05	0.20	0.025	0.05
Klebsiella pneumoniae KY(GN)6445	-	0.05	0.05	0.20	0.025	0.05
K. pneumoniae 1-220S	-	0.10	0.20	0.39	0.05	0.20
Salmonella enteritidis IID 604	-	0.10	0.10	0.39	0.05	0.10
Shigella sonnei IID 969	-	0.05	0.05	0.10	0.0125	0.05
Yersinia enterocolitica IID 981	-	0.10	0.10	0.39	0.05	0.10
Serratia marcescens IID 618	-	0.10	0.20	0.39	0.05	0.05
S. marcescens GN 7577	-	1.56	1.56	6.25	0.78	1.56
Pseudomonas aeruginosa V-1	-	0.39	0.39	6.25	0.39	0.78
P. aeruginosa IFO 12689	-	3.13	3.13	6.25	0.39	0.78
P. aeruginosa IID 1210	-	1.56	3.13	12.5	1.56	3.13
Acinetobacter anitratus IID 876	-	0.05	0.05	0.78	0.39	3.13
Alcaligenes faecalis 0104002	-	0.39	0.78	12.5	0.39	3.13
Bacteroides fragilis GM 7000	-	0.10	0.39	12.5	3.13	25
B. fragilis 0558	-	≤ 0.05	0.20	6.25	3.13	25
B. fragilis 25285	-	≤ 0.05	0.20	6.25	3.13	25
Fuseobacterium varium KYA 8501	-	0.78	3.13	6.25	12.5	100
Clostridium perfringens KYA 13123	+	0.10	0.20	1.56	0.39	1.56
C. ramosum	+	0.39	0.78	6.25	3.13	50
C. difficile I-E	+	-	-	-	12.5	50

Ref.1: 1-etyl-7-(3-etylaminometyl-1-pyrrolidinyl)-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolinkarboksylysyre

CFLX: Ciprofloksacin

NFLX: Norfloksacin

In vitro antibakteriell aktivitet (1)
(kliniske isolater)

Organisme (10 ⁶ celler/ml)	Gram	MIC (µg/ml)											
		Eks.1	Eks.2	Eks.3	Eks.5	Eks.6	Eks.7	Eks.8	Eks.9	Eks.10	Eks.11	Eks.12	
<i>S. pneumoniae</i> 15		0.05	0.05	0.05	0.20	0.39	0.05	0.39	0.39	0.20	0.05	0.05	0.025
<i>S. pneumoniae</i> 24		0.05	0.05	0.05	-	-	0.05	-	-	-	-	0.05	0.05
<i>S. pneumoniae</i> 28		0.05	0.05	0.05	-	-	0.05	-	-	-	-	0.05	0.05
<i>S. pneumoniae</i> 2054	+	0.05	0.10	0.05	0.39	0.39	0.05	0.78	0.78	0.20	0.05	0.05	0.05
<i>S. pneumoniae</i> 2950		0.05	0.10	0.05	0.20	0.39	0.10	0.78	0.39	0.20	-	-	-
<i>S. pneumoniae</i> 3227		0.05	0.10	0.05	0.20	0.39	-	0.39	0.20	0.39	0.05	0.05	0.05
<i>S. pyogenes</i> 3130		0.05	0.05	0.05	0.05	0.20	0.05	0.10	0.20	0.20	0.05	0.05	0.05
<i>S. pyogenes</i> 3102		0.05	0.05	0.05	0.05	0.20	0.05	0.10	0.20	0.20	0.05	0.05	0.05
<i>S. pyogenes</i> 3107	+	0.05	0.05	0.05	0.05	0.20	0.05	0.10	0.20	0.20	0.05	0.05	0.05
<i>S. pyogenes</i> 4340		0.05	0.10	0.05	0.05	0.20	0.05	0.20	0.20	0.20	0.05	0.05	0.05
<i>S. pyogenes</i> 4372		0.05	0.10	0.05	0.10	0.20	0.05	0.20	0.39	0.20	0.05	0.05	0.05
<i>S. agalactiae</i> 4394		0.10	0.20	0.10	0.39	0.39	0.10	0.78	0.78	0.39	0.10	0.10	0.10
<i>S. agalactiae</i> 4049		0.05	0.10	0.05	0.39	0.78	0.20	0.78	0.78	0.39	0.05	0.05	0.05
<i>S. agalactiae</i> 4342		0.05	0.10	0.05	0.20	0.39	0.20	0.39	0.20	0.20	0.05	0.05	0.05
<i>S. agalactiae</i> 4470	+	0.05	0.10	0.05	0.20	0.39	-	0.39	0.39	0.20	0.05	0.05	0.05
<i>S. agalactiae</i> 4368		0.05	0.10	0.05	0.20	0.39	0.10	0.20	0.39	0.20	0.05	0.05	0.025
<i>S. agalactiae</i> 4468		0.05	0.10	0.05	0.20	0.39	0.10	0.39	0.39	0.20	0.05	0.05	0.05
<i>S. faecalis</i> 49		0.10	0.20	0.10	0.39	0.78	0.10	0.39	0.39	0.20	0.05	0.05	0.05
<i>S. faecalis</i> 214		0.10	0.20	0.10	0.39	0.78	0.05	0.39	0.39	0.39	0.10	0.10	0.10
<i>S. faecalis</i> 401	+	0.10	0.20	0.10	0.39	0.78	0.10	0.78	0.78	0.39	0.10	0.10	0.10
<i>S. faecalis</i> 402		0.10	0.20	0.10	0.39	0.78	0.20	0.78	0.39	0.39	0.10	0.10	0.10

Fortsettes...

163568

Tabell 2-1 fortsettes

	Eks. 13	Eks. 14	Eks. 15
5	0.025	0.05	0.05
	0.05	-	-
	0.05	-	-
	0.05	0.10	0.05
10	-	0.05	0.05
	0.05	0.05	0.05
	0.025	0.05	0.05
	0.025	0.05	0.05
15	0.025	0.05	0.05
	0.05	0.05	0.05
	0.05	0.05	0.05
	0.10	0.20	0.10
	0.05	0.05	0.05
20	0.05	0.10	0.05
	0.05	0.05	0.05
	0.05	0.05	0.05
	0.05	0.05	0.05
	0.05	0.20	0.10
25	0.05	0.20	0.10
	0.05	0.20	0.10
	0.05	0.20	0.10
30			
35			

163533

39

Tabell 2-2 In vitro antibakteriell aktivitet (2)
(kliniske isolater)

5

Organisme (10 ⁶ celler/ml)	Gram	MIC (µg/ml)					
		Eks. 16	Eks. 18	Eks. 19	Ref. 1	CFLX	NFLX
<i>S. pneumoniae</i> 15		0.05	0.05	0.20	0.20	0.78	3.13
<i>S. pneumoniae</i> 24		-	-	-	-	1.56	12.5
<i>S. pneumoniae</i> 28		-	-	-	-	0.78	6.25
<i>S. pneumoniae</i> 2054	+	0.05	0.10	0.20	0.39	1.56	6.25
<i>S. pneumoniae</i> 2950		0.05	0.05	0.10	0.39	1.56	12.5
<i>S. pneumoniae</i> 3227		0.05	0.10	0.20	0.39	1.56	12.5
<i>S. pyogenes</i> 3130		0.05	0.05	0.10	0.20	0.39	1.56
<i>S. pyogenes</i> 3102		0.05	0.05	0.10	0.20	0.39	1.56
<i>S. pyogenes</i> 3107	+	0.05	0.05	0.10	0.10	0.39	1.56
<i>S. pyogenes</i> 4340		0.05	0.05	0.10	0.20	0.78	1.56
<i>S. pyogenes</i> 4372		0.05	0.10	0.20	0.20	0.78	1.56
<i>S. agalactiae</i> 4394		0.10	0.20	0.20	0.78	3.13	6.25
<i>S. agalactiae</i> 4049		0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	6.25
<i>S. agalactiae</i> 4342		0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	6.25
<i>S. agalactiae</i> 4470	+	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	6.25
<i>S. agalactiae</i> 4368		0.05	0.05	0.20	0.20	0.78	3.13
<i>S. agalactiae</i> 4468		0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	3.13
<i>S. faecalis</i> 49		0.10	0.10	0.20	0.39	1.56	3.13
<i>S. faecalis</i> 214		0.10	0.10	0.20	0.39	1.56	3.13
<i>S. faecalis</i> 401	+	0.10	0.10	0.20	0.39	1.56	6.25
<i>S. faecalis</i> 402		0.10	0.10	0.20	0.78	1.56	6.25

30

35

163568

40

Forsøk-2 In vivo antibakteriell virkning mot systemiske infeksjoner i mus (ICR-S)

5 Infeksjonene ble frembragt ved intraperitoneal injeksjon av en suspensjon av den korresponderende bakteriekultur til bakterien som ble undersøkt. Produktene ble administrert oralt 1 time etter infeksjonen. Den 50% effektive dose (ED₅₀) som beskytter 50% av dyrene mot død forårsaket av infeksjonen ble bestemt på grunnlag av forholdet mellom
10 dose og antall overlevende.

Effektiviteten av forbindelsene i henhold til denne oppfinnelse er vist i tabell 3 sammen med den til den kjente forbindelse.

15 De foreliggende forbindelser er mest effektive mot gram-positive bakterielle infeksjoner og blant disse hadde de i henhold til eksempel 2, 13, 17 og 21 også større virkning mot gram-negative bakterielle infeksjoner enn referensforbindelsen.
20

Tabell 3-1 In vivo antibakteriell virkning mot systemiske infeksjoner i mus (ICR-S)

25

Forbindelse	MIC (µg/ml)	ED ₅₀ (mg/kg) mot S. aureus Smith	
		Utfordringsdose (cfu/mus)	
		7 x 10 ⁵	5.5 x 10 ⁵
Eks. 1	0.05	0.9	
Eks. 2	0.025		0.97
Eks. 3	0.05		1.57
CFLX	0.20	12.3	25.5

30

(n=5)

163568

41

Tabell 3-2 In vivo antibakteriell aktivitet mot systemisk infeksjon i mus (ICR-S)

Forbindelse	ED ₅₀ (mg/kg)		
	S. aureus Smith ^{a)}	S. pneumoniae S-4288 ^{b)}	E. coli ML4707 ^{c)}
Eksempel 2	0.9	4.6	0.8
3	1.8	13.8	3.0
7	1.1	16.1	1.9
11	0.5	6.5	1.9
12	0.6	2.0	0.7
13	-	10.0	5.4
14	-	-	7.1
15	-	-	1.9
16	-	-	0.9
18	-	-	2.1
19	-	-	1.2
Ref.1	5.0	62.2	>10
CFLX	>25	>100	1.8

30

a) Utfordringsdose : $6,0 \times 10^5$ cfu/mus

b) Utfordringsdose : $7,5 \times 10^4 \sim 4,8 \times 10^6$ cfu/mus

c) Utfordringsdose : $2,7 \times 10^6 \sim 8,8 \times 10^6$ cfu/mus

35

163568

42

Forsøk-3 In vitro antibakteriell aktivitet mot Mycoplasma

Den antimikrobiske virkning av foreliggende forbindelser har vært undersøkt in vitro på *M. pneumoniae* Mac. Tabell 4 viser de minimale hemmende konsentrasjoner (MIC) til de foreliggende forbindelsene sammen med de til referensforbindelsene. De foreliggende forbindelser er de mest aktive.

Tabell 4 In vitro antibakteriell virkning mot Mycoplasma (*M. pneumoniae* Mac.)

Forbindelse	MIC* ($\mu\text{g/ml}$)
Eksempel 2	0.05
3	0.025
7	0.05
11	0.05
12	0.05
Ref.1	0.39
CFLX	0.78
NFLX	3.13
TC	0.78

25

TC : Tetracyklin

* MIC var definert som konsentrasjon av middelet ved hvilken det ikke forelå synlig vekst etter inkubasjon i 5 dager.

35

Forsøk-4 Absorpsjon, fordeling og utskillelse

Blodet, organene, gallen og urinen til de fastende rotter som hadde mottatt dosen på 10 mg/kg av testforbindelsen ved oral administrering ble samlet over et tidsrom og proporsjonen av den aktive forbindelse ble bestemt bakteriologisk ved koppmetoden som anvender *E. coli* NIHJ JC-2. Resultatene er vist i tabell 5 og 6. Alle disse resultater gjør det mulig å garantere en større terapeutisk virkning for de foreliggende forbindelser enn for referensforbindelsen p.g.a. den høyere konsentrasjon av de aktive forbindelser sammenlignet med referensforbindelsen.

15

20

25

30

35

163568

35 30 25 20 15 10 5

Tabell 5 Konsentrasjon i organene (ug/ml eller g)

Organ	Forbindelse	Tid etter administrering (timer)							
		1/2	1	2	4	6	8		
Serum	Eks. 2	1.47 ± 0.19	1.30 ± 0.20	0.90 ± 0.19	0.42 ± 0.15	0.26 ± 0.09	0.12 ± 0.04		
	11	1.72 ± 0.37	1.12 ± 0.30	0.57 ± 0.08	0.23 ± 0.04	0.10 ± 0.01	0.14 ± 0.08		
Lunge	CFLX	0.47 ± 0.28	0.38 ± 0.11	0.25 ± 0.05	0.09 ± 0.03	0.05 ± 0.01	0.03 ± 0.01		
	Eks. 2	3.84 ± 0.42	2.94 ± 0.22	1.92 ± 0.33	1.12 ± 0.31	0.78 ± 0.19	0.38 ± 0.08		
Lever	11	3.17 ± 0.71	2.66 ± 0.42	1.54 ± 0.21	0.70 ± 0.08	0.42 ± 0.05	0.45 ± 0.15		
	CFLX	0.86 ± 0.58	0.60 ± 0.19	0.29 ± 0.02	0.14 ± 0.02	0.07 ± 0.03	0.06 ± 0.01		
Nyre	Eks. 2	9.48 ± 0.44	6.24 ± 0.53	4.32 ± 0.43	2.36 ± 0.48	1.62 ± 0.29	0.82 ± 0.19		
	11	7.78 ± 0.91	5.71 ± 0.63	3.14 ± 0.36	1.34 ± 0.12	0.86 ± 0.15	1.13 ± 0.52		
Nyre	CFLX	5.17 ± 2.53	3.28 ± 0.98	1.49 ± 0.37	0.39 ± 0.05	0.21 ± 0.11	0.15 ± 0.05		
	Eks. 2	8.50 ± 0.31	6.72 ± 0.54	4.66 ± 0.30	2.62 ± 0.59	1.86 ± 0.11	0.98 ± 0.22		
Nyre	11	5.63 ± 0.64	4.70 ± 0.60	2.81 ± 0.25	1.47 ± 0.25	0.84 ± 0.09	0.89 ± 0.40		
	CFLX	3.58 ± 2.61	2.05 ± 0.64	1.12 ± 0.34	0.21 ± 0.02	0.10 ± 0.04	0.06 ± 0.02		

44

Snitt ± standard avvik (n=5)

Tabell 6 Urin og galleutskillelse

Prøve	Forbindelse	Konsentrasjon (µg/ml)				Gjenvunnet (%)			
		0 ~ 3	3 ~ 6	6 ~ 24 hr	0 ~ 3	0 ~ 6	0 ~ 24 timer		
Urin	Eks. 2	44.2 ± 27.9	114.8 ± 61.0	22.1 ± 9.8	3.5 ± 2.0	6.7 ± 4.3	13.5 ± 4.6		
	11	36.1 ± 9.2	39.4 ± 13.3	7.6 ± 3.6	2.7 ± 2.1	4.8 ± 1.8	7.4 ± 1.5		
	CFLX	101 ± 36	57 ± 19	12 ± 6	3.9 ± 2.9	6.6 ± 2.2	8.9 ± 1.8		
Galle	Eks. 2	17.1 ± 10.0	16.1 ± 6.2	10.1 ± 2.3	2.4 ± 1.6	4.3 ± 2.1	9.7 ± 3.1		
	11	36.4 ± 9.9	19.7 ± 8.0	11.3 ± 8.3	4.9 ± 1.5	6.9 ± 1.4	12.9 ± 4.9		
	CFLX	11.1 ± 4.4	5.9 ± 2.6	1.5 ± 0.6	1.3 ± 0.7	1.9 ± 0.5	2.5 ± 0.8		

Snitt ± standard avvik
(n=5)

5

10

15

20

25

30

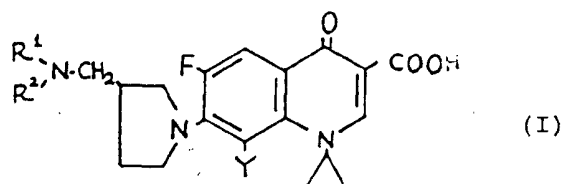
35

163568

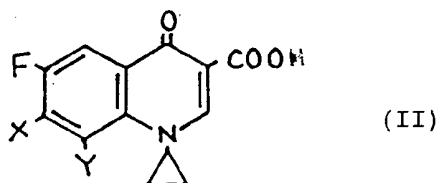
46

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte ved fremstilling av en terapeutisk aktiv forbindelse med formel (I)

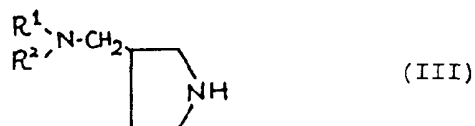


hvor R^1 og R^2 hver uavhengig er hydrogen eller en lavere alkylgruppe og Y er hydrogen eller halogen og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav, karakterisert ved
a) å kondensere en forbindelse med formel (II);



hvor X er halogen, og Y er hydrogen eller halogen, med et sekundært amin med formel (III);

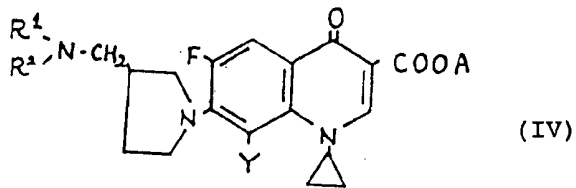
5



10

hvor R^1 og R^2 hver uavhengig er hydrogen eller lavere alkyl eller
b) å hydrolysere en forbindelse med formel (IV),

5



- 10 hvori R^1 og R^2 hver uafhængig er et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe, Y er et hydrogenatom eller et halgenatom og A er en lavere alkylgruppe, og derefter eventuelt omdanne en forbindelse med formel I til et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjons-salt.