



## SUOMI-FINLAND

(FI)

### Patentti- ja rekisterihallitus Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU  
UTLAGGNINGSSKRIFT

88614

C (4b) Patentti myönnetty  
Patent meddelat 10 03 1993

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 215/56

(21) Patentihakemus - Patentansökning	870086
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	09.01.87
(24) Alkupäivä - Löpdag	09.01.87
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	14.07.87
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	26.02.93
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	13.01.86 US 818450 P

(71) Hakija - Sökande

1. Warner-Lambert Company, Delaware, US; 201 Tabor Road, Morris Plains, N.J. 07950, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Wemple, James N., 14211 Deer Cove, Holland, Mich. 49423, USA, (US)  
2. Zeller, James R., 2810 N. 160th Avenue, Holland, Mich. 49423, USA, (US)  
3. Domagala, John M., 776 Georgetown, Canton, Mich. 48118, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Uusi menetelmä kinoliini-3-karboksyylihappojen valmistamiseksi  
Nytt förfarande för framställning av kinolin-3-karboxylsyror

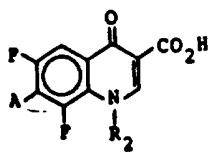
(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 853717 (C 07C 101/78), FI A 844839 (C 07D 215/16), FI C 49407 (C 07D 215/16),  
FI C 53452 (C 07D 215/22), DE B 3318145 (C 07D 401/04)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee parannettua menetelmää kaavan I mukaisten 7-substituoitujen amino-1-alkyyli- tai syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliini-karboksyylihappojen valmistamiseksi, jossa menetelmässä tetrafluoribentsoyylidikloridi muutetaan halutuksi tuotteeksi kolmessa vaiheessa 1-alkyyli- tai 1-sykloalkyyli-1,4-dihydro-6,7,8-trifluori-4-oksokino-liini-3-karbonitriilin kautta, jolle erillisessä vaiheessa tai in situ suoritetaan korvausreaktio ja hydrolysointi. Keksintö koskee myös välituotteita.

Uppfinningen avser ett förbättrat förfarande för framställning av 7-substituerade amino-1-alkyl- eller cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-kinolinkarboxylsyror enligt formeln I, i vilket förfarande tetrafluor-bensoyylklorid förvandlas till den önskade produkten i tre steg via 1-alkyl- eller 1-cykloalkyl-1,4-dihydro-6,7,8-trifluor-4-oxo-kinolin-3-karbonitrid, vilken i ett separat steg eller in situ ersätts och hydrolyseras. Uppfinningen avser även mellanprodukter.



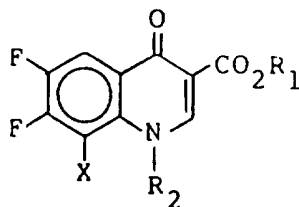
(I)

88614

Uusi menetelmä kinoliini-3-karboksyylihappojen valmistamiseksi - Nytt förfarande för framställning av kinolin-3-karboxylsyror

Belgialainen patentti 899,399 kuvaa tiettyjä 7-piperatsiini-1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoja. Saksalainen kuulutusjulkaisu 3318145 kuvaa erilaisia 7-amino-1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoja. Eurooppalaisessa patenttijulkaisussa 106489 kuvataan 7-syklinen amino-1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappoja.

Kaikki edellä esitetyt yhdisteet ovat käyttökelpoisia antibakteerisina aineina ja niiden valmistuksen on kuvattu tapahtuvan siten, että 7-fluoriatomi yhdisteestä, jonka kaava on



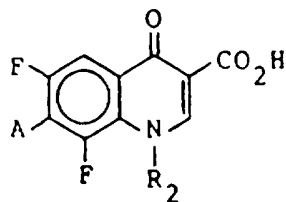
jossa X on vety tai fluori;  $R_1$  on vety tai alempialkyyli ja  $R_2$  on 1 - 3 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai 3 - 6 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli, korvataan sopivalla amiinilla.

Tämän keksinnön kohteena on parannettu menetelmä edellä kuvattujen yhdisteiden valmistamiseksi käyttämällä 1-sykloalkyyli-6,7,8-trifluori-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karbonitriiliä korvausreaktioon sopivan amiinin kanssa, jonka jälkeen nitriiliryhmä ja mikä tahansa esiintyvä suojaryhmä hydrolysoidaan lopullisen tuotteen valmistamiseksi.

Tämän keksinnön mukaisella menetelmällä saadaan paremman laatuinen tuote harvemmillä puhdistusmenetelmillä, vaihei-

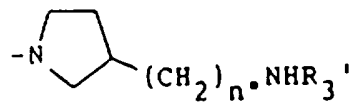
den säästyminen tekee mahdolliseksi reaktion suorittamisen vähemmissä "astioissa" ("pots"), ja saadaan korkeat kokonaissaannot tetrafluoribentsoylikloridista.

Tämä keksintö koskee ensi sijassa parannettua menetelmää yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on



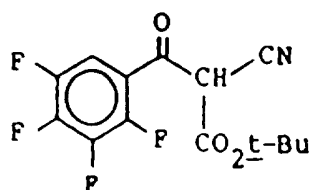
I

ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen ja emäsuolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa A on pyrrolidiini, jonka kaava on



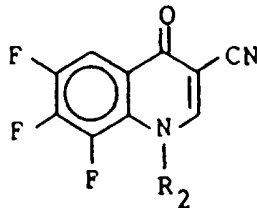
jossa n" on 0 tai 1 ja R<sub>3</sub>' on vety, metyyli, etyyli, 1- tai 2-propyyli, ja R<sub>2</sub> on 3 - 6 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli, jolle menetelmälle on tunnusomaista, että

(a) 2,3,4,5-tetrafluoribentsoylikloridi saatetaan reagoimaan tert.-butyyli-syanoasetaatin kanssa ainakin kahden ekvivalentin natriumhydriidiä tai kalium-tert.-butoksidia läsnäollessa ja happokäsittelyn jälkeen saadaan kaavan (II) mukainen yhdiste



II

(b) kaavan (II) mukainen yhdiste käsitellään trietyyliortoformiaatilla tai trimetyyliortoformiaatilla ja etikkahappoanhydridillä keittäen palautusjäähdyttäen, jonka jälkeen 0,8 - 1,2 ekvivalentilla kaavan  $R_2NH_2$  mukaista amiinia, jossa kaavassa  $R_2$  tarkoittaa samaa kuin edellä, ympäröivässä lämpötilassa ja tämän jälkeen kuumentuen palautusjäähdyttäen polaarisisessa, aprottisessa liuottimeissa ja ainakin yhden ekvivalentin tertiääristä amiiniemästä, joka on trietyyli-, tripropyyli-, *N,N*-di-isopropyylietyyliamiini, *N,N*-dimetyylianiiliini, 4-(dimetyyliamino)pyridiini, *N,N,N',N'*-tetrametyylietyleenidiamiini, tributyyliamiini, *N*-metyylipiperidiini, 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]undek-7-eeni, läsnäollessa, jolloin saadaan kaavan (III) mukainen yhdiste



III, ja

(c) mainittu, kaavan (III) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan ainakin yhden ekvivalentin kanssa ryhmää A vastaavaa substituotua amiinia, jonka jälkeen suoritetaan happohydrolyysi, kaavan (I) mukaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi, ja haluttaessa mainittu yhdiste muutetaan tunnetulla menetelmällä vastaavaksi, vapaaksi hapoksi tai sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi emässuolaksi.

"Sykloalkyyli" tarkoittaa 3 - 6 -jäsenistä, tyydyttyntä hiilivetyrengasta, kuten esim. syklobutyyliä, syklopentyyliä, sykloheksyyliä ja mieluummin syklopropyyliä.

Erityisen edullisia 7-substituoituja amino-1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyyli-

happoja, jotka valmistetaan tämän keksinnön mukaisella parannetulla menetelmällä, ovat seuraavat:

7-[3-(aminometyyli)-1-pyrrolidinyyli]-1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksylihappo;  
1-syklopropyyli-7-[3-[(etyyliamino)metyyli]-1-pyrrolidinyyli]-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksylihappo;

7-[3-amino-1-pyrrolidinyyli]-1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksylihappo;  
1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-7-[3-[(metyyliamino)metyyli]-1-pyrrolidinyyli]-4-okso-3-kinoliinikarboksylihappo;

1-syklopropyyli-7-[3-(etyyliamino)-1-pyrrolidinyyli]-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksylihappo;  
1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-7-[3-[[1-metyylietyyli]amino]metyyli]-1-pyrrolidinyyli]-4-okso-3-kinoliinikarboksylihappo;

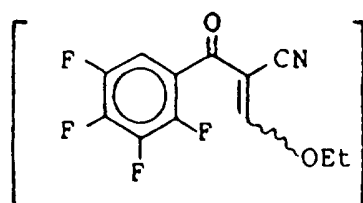
ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditio- tai emässuolat.

Kuten edellä kuvattiin, kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia antibakteerisina aineina sekä gram-positiivisia että gram-negatiivisia bakteereita vastaan.

Keksinnön mukainen menetelmä on uusi ja parannettu, taloudellinen menetelmä kaavan (I) mukaisten, antibakteeristen aineiden valmistamiseksi.

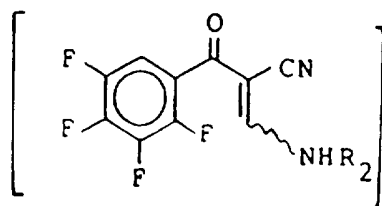
Vaiheet, reagenssit ja olosuhteet, joita käytetään, soveltuvat yleiseen, kaupallisesti toteuttavaan menetelmään. Ei tarvita mitään erityisiä reaktoreita tai äärimmäisiä, energiaa vaativia lämpötiloja. Esimerkiksi kaavan (III) mukainen 1-sykloalkyyli-6,7,8-trifluori-4-okso-kinoliini-3-karbonitriili valmistetaan tetrafluoribentsoylikloridista käyttäen yksinkertaista kaksi-astiamenetelmää. Happoklori-

din reaktioon tert.-butyyliisyyanoasetatin kanssa käytetään ainakin kaksi ekvivalenttia emästä, esim. natriumhydridiä, kalium-tert.-butoksidia ja vastaavia, jonka jälkeen työkennellään hapolla ja saadaan kaavan (II) mukainen syano-ketoesteri. Tämän yhdisteen käsittely trietyyliortoformiaatilla tai trimetyyliortoformiaatilla ja etikkahappoanhydridillä keittäen palautusjäähdyttäen, tuottaa kaavan (VI) mukaisen välituotteen



VI

jota ei eristetä, vaan jota käsitellään 0,8 - 1,2 ekvivalentilla kaavan  $R_2NH_2$  mukaista amiinia ympäröivässä lämpötilassa, esim. 20 - 30°C:ssa, toisen, kaavan (VII) mukaisen välituotteen valmistamiseksi



VII

jota myöskään ei eristetä, vaan jota kuumennetaan in situ palautusjäähdyttäen polaarissa, aproottisessa liuottimessa, kuten esimerkiksi dimetyylisulfoksidissa, N,N-dimetyyliformamidissa, N-metyylipyrrolidonissa, dimetyyliasetamidissa, sulfolaanissa, asetonitriilissä tai heksametyylifosforiamidissa (HMPTA), mieluummin dimetyylisulfoksidissa ainakin yhden ekvivalentin tertiääristä amiinia, kuten esimerkiksi trietyyliamiinia, tripropyyliamiinia, N,N-di-isopropyylietyyliamiinia, N,N-dimetyylianiiliinia, 4-(dimetyyliamino)pyridiiniä, N,N,N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-tetrametyyliety-

leenidiamiinia, tributyyliamiinia, N-metyylipiperidiiniä, 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]undek-7-eeniä, mieluummin trietyyliamiinia läsnäollessa.

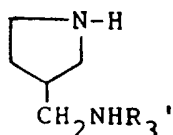
Sen jälkeen kaavan (III) mukainen syanokinoliini saatetaan reagoimaan ainakin yhden ekvivalentin kanssa sopivaa, edellä "A":na määriteltyä amiinia, 7-fluoriatomin korvaamiseksi kaavan (III) mukaisessa yhdisteessä ilman, mutta mieluummin tertiäärisen amiinin, kuten esimerkiksi trietyyliamiinin, tripropyyliamiinin, N,N-di-isopropyylietyyliamiinin, N,N-dimetyylianiilin, 4-(dimetyyliamino)pyridiinin, N,N,N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-tetrametyylietyleenidiamiinin, tributyyliamiinin, N-metyylipiperidiinin, 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]undek-7-eenin, mieluummin trietyyliamiinin läsnäollessa. Lisäaminoryhmä pyrrolidiinissa "A" voidaan, haluttaessa, suojata tunnetulla aminosuojaryhmällä, kuten bentsyylioksidikarbonyylillä, alkoksikarbonyylillä, esim. etoksikarbonyylillä, metoksikarbonyylillä tai mieluummin tert.butoksikarbonyylillä. Muodostunut suojattu tai suojaamaton 1-sykloalkyyli-7-amino-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karbonitriili hydrolysoidaan in situ lopulliseksi, kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi muuttamalla nitriili karboksyylihapoksi ja poistamalla mikä tahansa suojaryhmä. Hydrolyysi suoritetaan ensin konsentroidulla kloorivetyhapolla 120 - 150°C:ssa. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää, muutettaessa nitriiliryhmä karboksyylihapporyhmäksi, käsittelyä 98 %:isella rikkihapolla, jota seuraa käsittely vesipitoisella rikkihapolla.

Menetelmä eroaa kemiallisesti tunnetussa tekniikassa kuvatuista menetelmistä. Tert-butyylisyyanoasetattireagenssin käyttöä ei ole esitetty tunnetussa tekniikassa. 2-syano-3-ketoestereiden muodostus happokloridien reaktiolla alkyyli-syyanoasetatin kanssa on tosin tunnettu reaktio, mutta tässä hakemuksessa kuvattu transformaatio on ainutlaatuinen siinä, että 2-syano-3-ketoesterivälituote (II)

muuttuu yhdessä transformaatiossa ilman välituotteiden eristämistä, 4-oksokinoliini-3-karbonitriiliksi (III).

Lähtöaine tähän keksintöön on 2,3,4,5-tetrafluoribentsoyylikloridi, joka on helposti valmistettavissa tunnetuilla menetelmillä tetrafluoribentsoehaposta. Tetrafluoribentsoehappo puolestaan valmistetaan dekarboksyloimalla tetrafluoriftaalihappo 145°C:ssa, kuten kuvaavat G.C. Jakobson et al., julkaisussa Zhurnal Obshchei Khimii, 36(1), sivut 139-142 (1966) tai kuten kuvataan US-patenttihakemuksessa numero 773,490, jätetty 9. syyskuuta, 1985, jossa tetrafluoriftaalihappoa kuumennetaan emäskatalysaattorin kanssa polaarissa, aproottisessa liuottimessa lämpötilassa, joka on 90 - 140°C.

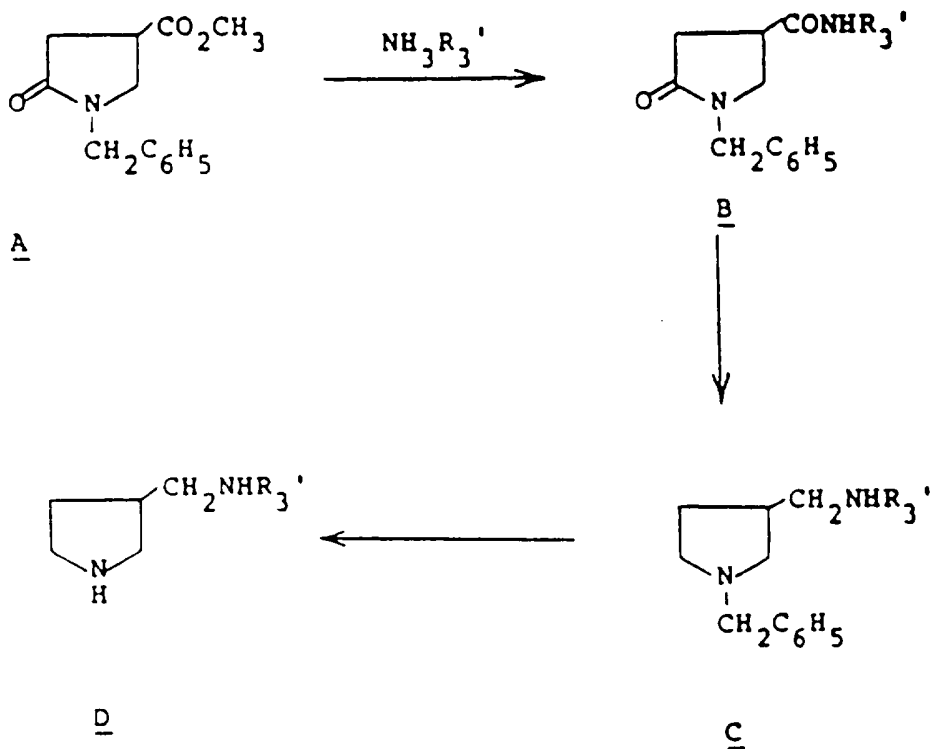
Tässä käytetyt, substituoidut amiinit ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai niitä voidaan valmistaa tunnetuista lähtöaineista standardimenetelmillä tai niiden muunnoksilla. Esimerkiksi 3-pyrrolidiini-metaaniamiinit, joilla on rakennekaava (D)



D

voidaan helposti valmistaa tunnetusta lähtöaineesta metyyli-5-okso-1-(fenyylimetyyli)-3-pyrrolidiinikarboksylaatti, A, [J. Org. Chem., 26, 1519 (1961)] seuraavan reaktio-kaavion mukaisesti.





Yhdiste, jossa  $\text{R}_3'$  on vety, eli 3-pyrrolidiinimetanamiini, on esitetty julkaisussa J. Org. Chem., 26, 4955 (1961).

Näin yhdiste A voidaan muuttaa vastaavaksi amidiksi B käsittelemällä  $\text{R}_3'\text{NH}_2$ :lla; esimerkiksi voidaan käyttää etyyliamiinin kyllästettyä liuosta alkanolissa, kuten metyyli-alkoholissa. Diamidi B voidaan seuraavaksi pelkistää vastaavan diamiini C:n valmistamiseksi. Tämä pelkistys voidaan suorittaa käyttämällä litiumaluminiumhydridiä, esimerkiksi sopivassa liuotuksessa, kuten tetrahydrofuraanisessa. Yhdiste C voidaan seuraavaksi debentsyloida esimerkiksi käyttäen vetyä ja 20 %:ista palladium/hiili-katalysaattoria diamiini D:n valmistamiseksi. Vaihtoehtoisesti, kun  $\text{R}_3 = \text{H}$  yhdisteessä C, primäärinen amiinifunktio voidaan suojata asyloimalla asyylihalogenidilla, kuten asetyylikloridilla hyvin tunnettujen menetelmien mukaisesti. Yhdisteen C primäärinen amiinifunktio voidaan myös muuttaa

karbamaattiesteriksi, kuten etyyliesteriksi käsittelemällä etyyliklooriformiaatilla emäksen, kuten 1,8-diatsabisyklo-[5.4.0]undek-7-eenin läsnäollessa sopivassa liuottimessa, kuten metyleenikloridissa. Seuraavaksi voidaan poistaa bentsyyli-ryhmä, esimerkiksi kuten edellä esitettiin yhdisteelle C, jolloin saadaan yhdiste D, jolla  $R_3$  on  $-CO_2Et$ , joka muutetaan tyyppiä (VIa) tai (VIb) olevaksi yhdisteeksi ja sen jälkeen voidaan saattaa reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka rakennekaava on (IV) tai (V), jolloin saadaan vastaava, rakennekaavan (I) tai (Ia) mukainen yhdiste. Ryhmä  $-CO_2Et$  voidaan poistaa standardimenetelmillä.

Yhdisteet, jotka valmistetaan tämän keksinnön mukaisesti, pystyvät muodostamaan sekä farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditio- ja/tai emässuoloja. Emässuolat muodostetaan metallien tai amiinien, kuten alkalimetallien ja maa-alkalimetallien tai orgaanisten amiinien kanssa. Esimerkkejä kationeina käytetyistä metalleista ovat natrium, kalium, magnesium, kalsium ja vastaavat. Näihin kuuluvat myös raskasmetallisuolat, kuten esimerkiksi hopea, sinkki, koboltti ja cerium. Tällaiset raskasmetallisuolat ovat tehokkaita hoidettaessa palovammoja, erityisesti käytettäessä niitä palovammoja saaneen vahingoittuneelle iholle joko suoraan tai yhdessä fysiologisesti hyväksyttävän kantoaineen, kuten veteen dispergoituvan, hydrofiilisen kantoaineen kanssa. Esimerkkejä sopivista amiineista ovat N,N'-dibentsyylietyleenidiamiini, klooriprokaiini, koliini, dietanoliamiini, etyleenidiamiini, N-metyyli-glukamiini ja prokaiini.

Farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat muodostetaan orgaanisten ja epäorgaanisten happojen kanssa. Esimerkkejä suolanmuodostukseen sopivista hapoista ovat kloorivety-, rikki-, fosfori-, etikka-, sitruuna-, oksaali-, maloni-, salisyyl-, omena-, glukoni-, fumaari-, meripihka-, askorbiini-, maleiini-, metaanisulfonihappo ja vas-

taavat. Suolat valmistetaan saattamalla vapaa emäs kosketukseen riittävän määrän kanssa toivottua happoa joko mono- tai di-, jne. suolan valmistamiseksi tavanomaiseen tapaan. Vapaat emäkset voidaan saada takaisin käsittelemällä suola emäksellä. Esimerkiksi voidaan käyttää vesipitoisen emäksen laimeita liuoksia. Tähän tarkoitukseen ovat sopivia laimeat, vesipitoiset natriumhydroksidi-, kaliumkarbonaatti-, ammoniakki- ja natriumbikarbonaattiliuokset. Vapaat emäkset eroavat niiden vastaavista suoloista jonkin verran tietyiltä fysikaalisilta ominaisuuksiltaan, kuten liukoisuudeltaan polaarisiin liuottimiin, mutta muutoin suolat ovat ekvivalentteja niiden vastaavien emäksien kanssa tämän keksinnön tarkoituksiin. Käyttämällä ylimäärin emästä, jossa  $R'$  on vety, saadaan vastaava emäksinen suola.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voivat olla solvatoitumattomissa sekä solvatoituneissa muodoissa, mukaan luettuna hydratatut muodot. Yleensä solvatoituneet muodot, mukaan luettuna hydratatut muodot ja vastaavat ovat ekvivalentteja solvatoitumattomien muotojen kanssa tämän keksinnön tarkoituksiin.

Tietyt, keksinnön mukaiset yhdisteet voivat olla optisesti aktiivisissa muodoissa. Keksintö koskee puhdasta D-isomeeria, puhdasta L-isomeeria sekä näiden seoksia, mukaan luettuna raseemiset seokset. Lisäksi asymmetrisiä hiiliatomeja voi esiintyä substituentissa, kuten alkyyli-ryhmässä. Kaikki tällaiset isomeerit sekä niiden seokset kuuluvat keksinnön piiriin.

Seuraavat ei-rajoittavat esimerkit kuvaavat edullisia menetelmiä keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi.

Esimerkki 1Tert.-butyyli-2-syano-3-okso-3-(2,3,4,5-tetrafluorifenyyli)-propionaatti

Natriumhydridin 60 %:inen dispersio mineraaliöljyssä (12,8 g) lisättiin tetrahydrofuraaniin (400 ml) ja seos jäähdytettiin samalla sekoittaen ja käyttäen jäähaudetta. Lisättiin tipoittain 20 minuutin kuluessa tert.-butyyli-syanoasettaattia (22,8 g) samalla jatkuvasti jäähauteella jäähdyttäen, siten että lämpötila pysyi alle 10°C:n. Sen jälkeen lisättiin tipoittain tunnin kuluessa 2,3,4,5-tetrafluoribentsoyylidikloridia (34 g), lisäyksen aikana lämpötila pidettiin -5°C - 0°C:ssa käyttäen jää-asetonihaudetta. Jäähdytyshaude poistettiin ja sekoittamista jatkettiin vielä 30 minuutin ajan, jonka kuluessa seos lämpeni huoneen lämpötilaan. Seos konsentroidiin kuiviin alennetussa paineessa. Siihen lisättiin vettä (1,5 litraa) ja toluenia (100 ml), samalla sekoittaen. Kerrokset erotettiin ja vesipitoinen kerros uutettiin uudestaan toluenilla (100 ml). Vesipitoinen kerros hapotettiin pH-arvoon 1 käyttäen 36 %:ista kloorivetyhappoa. Kiteet kerättiin ja pestiin käyttäen ylimäärin vettä ja kuivattiin tyhjössä huoneen lämpötilassa, saatiin tert.-butyyli-2-syano-3-okso-3-(2,3,4,5-tetrafluorifenyyli)propionaattia (47 g, 93 %), sul.p. 90 - 92°C.

Esimerkki 21-syklopropyyli-6,7,8-trifluori-1,4-dihydro-4-oksokino-liini-3-karbonitriili (menetelmä A)

Kolviin, jossa oli trietyyliortoformiaattia (5,12 g) ja etikkahappoanhydridiä (5,76 g), lisättiin tert.-butyyli-2-syano-3-okso-3-(2,3,4,5-tetrafluorifenyyli)propionaattia (3,68 g). Muodostunutta liuosta kuumennettiin palautus-

jäähdyttäen kolme tuntia, jonka jälkeen konsentroidiin tyhjössä punaiseksi öljyksi. Tislauksen viimeisten vaiheiden aikana lämpötila kohosi 115°C:seen 10 - 15 torrissa. Lisättiin dimetyylisulfoksidia (3,0 g) ja muodostunut liuos jäähdytettiin 5 - 10°C:seen. Sen jälkeen lisättiin syklopropyyliamiinia (0,61 g) dimetyylisulfoksidissa (3,0 g), samalla jäähauteella jäähdyttäen ja sekoittamista jatkaen. Jäähaude poistettiin ja liuos jätettiin yön yli ympäröivään lämpötilaan. 16 tunnin kuluttua lisättiin trietyyliamiinia (3,7 ml) ja muodostunutta liuosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 1,5 tuntia. Liuos jäähdytettiin 5 - 10°C:seen ja kiteet kerättiin, pestiin vedellä (3 x 5 ml) ja kuivattiin tyhjössä 60°C:ssa, saatiin 1-syklopropyyli-6,7,8-trifluori-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karbonitriiliä (2,10 g, 69 %), sul.p. 213 - 215°C.

1-syklopropyyli-6,7,8-trifluori-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karbonitriili (menetelmä B)

Tert.-butyyli-2-syano-3-(2,3,4,5-tetrafluorifenyyli)-propionaatti (3,68 g) liuotettiin tolueeniin (10 ml) ja lisättiin etikkahappo (0,5 ml). Liuosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 70 minuutin ajan, jonka jälkeen se konsentroidiin tyhjössä (5 - 10 torria) öljyksi. Lisättiin trietyyliortoformiaattia (5,12 g) ja etikkahappoanhydridiä (5,76 g) ja muodostunutta liuosta keitettiin palautusjäähdyttäen kolme tuntia. Liuos konsentroidiin öljyksi tyhjössä (5 - 10 torria) ja jäännöksenä saatu öljy jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja liuotettiin dimetyylisulfoksidin (4 ml). Muodostunut liuos jäähdytettiin jäähauteessa ja siihen lisättiin samalla sekoittaen ja jatkuvasti jäähauteella jäähdyttäen syklopropyyliamiinia (0,61 g) dimetyylisulfoksidissa (2 ml). 30 minuutin kuluttua jäähaude poistettiin ja liuoksen annettiin seistä yön yli huoneen lämpötilassa. Seuraavana päivänä lisättiin trietyyliamiinia (3,7 ml) ja muodostunutta liuosta keitettiin palautus-

jäähdyttäen tunti ja 45 minuuttia. Liuos jäähdytettiin 5 - 10°C:seen ja kiteet kerättiin. Kiinteä aine pestiin dime-tyylisulfoksidilla (1 ml), jonka jälkeen vedellä (3 x 10 ml) ja sen jälkeen kuivattiin tyhjössä 60°C:ssa, saatiin 1-syklopropyyli-6,7,8-trifluori-1,4-dihydro-4-oksokino-liini-3-karbonitriiliä (2,21 g, 72 %), sul.p. 216 - 218°C.

### Esimerkki 3

#### 7-(3-tert.-butyylioksikarbonyyliaminopyrrolidin-1-yyli)-1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karbonitriili

1-syklopropyyli-6,7,8-trifluori-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karbonitriili (5,04 g) ja 3-(tert.-butyylioksikarbonyyliamino)pyrrolidiini (3,96 g) yhdistettiin asetonitriiliin (48 ml). Seos kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan, jossa pisteessä kaikki kiinteät aineet liukenivat. Keitettiin palautusjäähdyttäen 15 - 20 minuuttia, jonka jälkeen muodostui sakka. Hämmäntämistä jatkettiin, samalla keittäen palautusjäähdyttäen yön yli (22 tuntia). Sen jälkeen lisättiin trietyyliamiinia (6 ml) ja keittämistä palautusjäähdyttäen jatkettiin vielä seitsemän tunnin ajan, ennen kuin seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Kiinteä aine kerättiin suodattamalla ja pestiin asetonitriilillä (15 ml), jonka jälkeen liuoksella, jossa oli trietyyliamiinia (5 ml) asetonitriilissä (5 ml). Kiinteä aine kuivattiin tyhjössä 50°C:ssa, saatiin 7-[3-(tert.-butyylioksikarbonyyliamino)pyrrolidin-1-yyli]-1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karbonitriiliä (7,65 g, 93 %), sul.p. 249 - 250°C (haj.).

Esimerkki 47-(3-aminopyrrolidin-1-yyli)-1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-kinoliini-3-karboksyylihappo

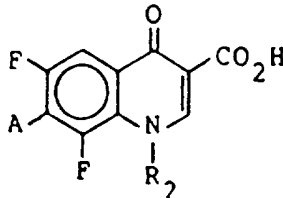
Kloorivetyhappoa, (36 %:ista, 6,5 ml) lisättiin 7-[3-(tert.-butyylioksikarbonyyliamino)pyrrolidin-1-yyli]-1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karbonitriiliin (1,0 g) ja muodostunutta seosta hämmennettiin huoneen lämpötilassa, kunnes kiinteä aine liukeni ja kaasun kehittyminen loppui (20 minuuttia). Muodostunut liuos, suljettiin paineputkeen ja putki upotettiin öljyhauteeseen 135°C:seen, missä sitä pidettiin kaksi tuntia (p = 310 kPa (45 psi)). Sen jälkeen hauteen lämpötilaa alennettiin 105°C:seen, jossa sitä pidettiin vielä 16 tuntia (p = 90 kPa (13 psi)). Kuuma liuos suodatettiin lasivillan läpi ja suodokseen lisättiin tetrahydrofuraania (8 ml). Tämä konsentroititiin 10 - 20 torrissa puoli-kiinteäksi aineeksi, joka sen jälkeen liuotettiin 5 %:iseen kloorivetyhappoon (2 ml). Lisättiin tetrahydrofuraania (5 ml) ja liuoksen annettiin seistä, jolloin se kiteytyi, kiteet kerättiin, pestiin tetrahydrofuraanilla ja kuivattiin tyhjiössä, saatiin 7-(3-aminopyrrolidin-1-yyli)-1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-oksokinoliini-3-karboksyylihappoa (0,62 g, 69 %), sul.p. 308 - 311°C (haj.).

Otsikossa mainitulla yhdisteellä on tehokas antibakteerinen aktiivisuus, testattaessa mikrotitraus-laimennusmenetelmällä, kuten ovat esittäneet Heifetz et al., julkaisussa *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 6, 124 (1974). Käyttämällä mainittua menetelmää saatiin minimi-inhibitio-konsentraatioarvot (MIC  $\mu\text{g/ml}$ ) alle 0,1 seuraaville organismeille: Enterobacter cloacae MA 2646, Escherichia coli Vogel, Klebsiella pneumoniae MGH-2, Proteus rettgeri M1771, Pseudomonas aeruginosa UI-18, Staphylococcus aureus H282, Staphylococcus aureus UC-76, Streptococcus faecalis

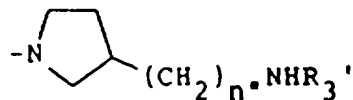
MGH-2, Streptococcus pneumoniae SV-1, ja Streptococcus pyogenes C-203.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava



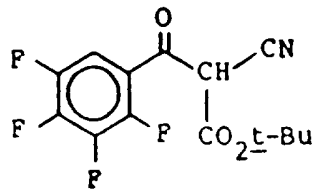
ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditio- tai emässuolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa A on pyrroliidiini, jonka kaava on



jossa  $n$  on 0 tai 1 ja  $R_3'$  on vety, metyyli, etyyli, 1- tai 2-propyyli, ja  $R_2$  on 3 - 6 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli, t u n n e t t u siitä, että

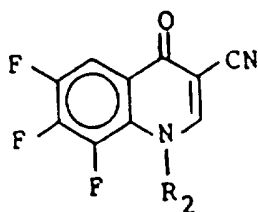
(a) 2,3,4,5-tetrafluoribentsoylikloridi saatetaan reagoimaan tert.-butyyli-syanoasetaatin kanssa ainakin kahden ekvivalentin natriumhydridiä tai kalium-tert.-butoksidia läsnäollessa ja happokäsittelyn jälkeen saadaan kaavan (II) mukainen yhdiste





II

(b) kaavan (II) mukainen yhdiste käsitellään trietyyliortoformiaatilla tai trimetyyliortoformiaatilla ja etikkahappoanhydridillä keittäen palautusjäähdyttären, jonka jälkeen 0,8 - 1,2 ekvivalentilla kaavan  $R_2NH_2$  mukaista amiinia, jossa kaavassa  $R_2$  tarkoittaa samaa kuin edellä, ympäröivässä lämpötilassa ja tämän jälkeen kuumentaa palautusjäähdyttären polaarissa, aproottisessa liuottimessa ja ainakin yhden ekvivalentin tertiääristä amiiniemästä, joka on trietyyli-, tripropyyli-,  $N,N$ -di-isopropyylietyyliamiini,  $N,N$ -dimetyylianiiliini, 4-(dimetyyliamino)pyridiini,  $N,N,N',N'$ -tetrametyylietyleenidiamiini, tributyyliamiini,  $N$ -metyylipiperidiini, 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]undek-7-eeni, läsnäollessa, jolloin saadaan kaavan (III) mukainen yhdiste



III, ja

(c) mainittu, kaavan (III) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan ainakin yhden ekvivalentin kanssa ryhmää A vastaavaa substituotua amiinia, jonka jälkeen suoritetaan happohydrolyysi, kaavan (I) mukaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi, ja haluttaessa mainittu yhdiste muutetaan tunnetulla menetelmällä vastaavaksi, vapaaksi hapoksi tai sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi emässuolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -  
t u siitä, että vaiheessa (b) käytetty tertiäärinen amii-  
ni on trietyyliamiini.

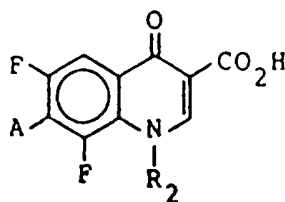
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -  
t u siitä, että polaarinen, aproottinen liuotin on dime-  
tyylisulfoksidi.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -  
t u siitä, että vaiheen (c) happohydrolyysi suoritetaan  
kuumentamalla konsentroidun kloorivetyhapon kanssa 120 -  
150°C:ssa.

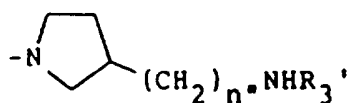
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -  
t u siitä, että valmistetaan 7-[3-amino-1-pyrrolidinyyli]-  
1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolii-  
nikarboksylihappo.

#### Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en förening med formeln

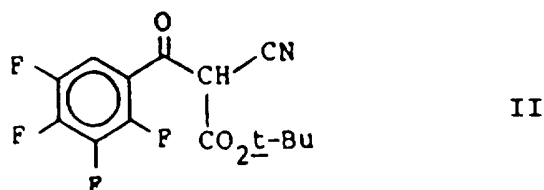


och dess farmaceutiskt acceptabla syraadditions- eller bas-  
salter, i vilken formel A är pyrrolidin med formeln



i vilken n" är 0 eller 1, och R<sub>3</sub>' är väte, metyl, etyl, 1-  
propyl eller 2-propyl, och R<sub>2</sub> är cykloalkyl med 3-6 kol-  
atomer, k ä n n e t e c k n a t d ä r a v , a t t

(a) 2,3,4,5-tetrafluorbensoylklorid omsätts med tert.-butyl-cyanoacetat i närvaro av minst två ekvivalenter natriumhydrid eller kalium-tert.-butoxid och efter syrabehandling erhåller man en förening med formeln (II)



(b) föreningen med formeln (II) behandlas med trietylortoformiat eller trimetylortoformiat och ättiksyraanhydrid genom kokning under återloppskylning, och därefter med 0,8 - 1,2 ekvivalenter av en amin med formeln  $R_2NH_2$ , i vilken formel  $R_2$  betecknar detsamma som ovan, i den omgivande temperaturen och därefter genom upphettning under återloppskylning i ett polärt, aprotiskt lösningsmedel och i närvaro av minst en ekvivalent av en tertiär aminbas, som är trietyl-, tripropyl-, *N,N*-diisopropyletylamin, *N,N*-dimetylanilin, 4-(dimetylamino)pyridin, *N,N,N',N'*-tetrametylpylendiamin, tributylamin, *N*-metylpiperidin, 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en, varvid man erhåller en förening med formeln (III)



(c) den nämnda föreningen med formeln (III) omsättes med minst en ekvivalent av en substituerad amin motsvarande gruppen A, varefter man utför en syrahydrolys, för framställning av ett farmaceutiskt acceptabelt syraadditions-

salt av föreningen med formeln (I), och om så önskas, överförs den nämnda föreningen på känt sätt till motsvarande fria syra eller dess farmaceutiskt godtagbara bas-salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att den i steget (b) använda tertiära aminen är trietylamin.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att det polära aprotiska lösningsmedlet är dimetylsulfoxid.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att syrahydrolysen i steget (c) genomförs genom att upphetta i koncentrerad klorvätesyra vid en temperatur av 120 - 150°C.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man framställer 7-[3-amino-1-pyrrolidinyl]-1-cyklopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-kino-linkarboxylsyra.