



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSSKRIFT 66612

C (45) Patentti myönnetty 12 11 1984
Patent meddelat

(51) Kv.Kk./Int.Cl.³ C 07 D 455/04, 471/06

SUOMI—FINLAND

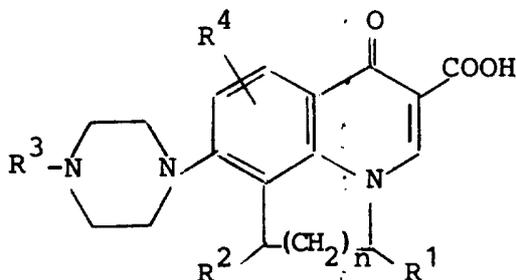
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

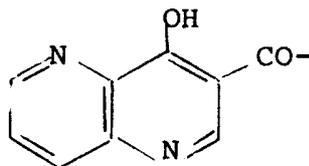
(21) Patentihakemus — Patentansökan 791191
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 11.04.79
(23) Julkaisupäivä — Giltighetsdag 11.04.79
(41) Tallet julkaistiin — Blivit offentlig 01.03.80
(44) Näkövirkitys ja kieli julkaistiin pvm. —
Ansökan utlagd och utskriften publicerad 31.07.84
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 31.08.78,
06.11.78, 17.11.78 Japani-Japan(JP) 107387/78,
137157/78, 142731/78

- (71) Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd., No. 2-9, Kandatsukasa-cho, Chiyoda-ku, Tokyo, Japani-Japan(JP)
(72) Hiroshi Ishikawa, Itano-gun, Tokushima, Fujio Tabusa, Itano-gun, Tokushima, Kazuyuki Nakagawa, Tokushima-shi, Tokushima, Japani-Japan(JP)
(74) Oy Kolster Ab
(54) Menetelmä uusien, antimikrobisina aineina käyttökelpoisten piperatsinyylibentsoheterosyklisten yhdisteiden valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya såsom antimicrobica användbara piperazinylibensoheterocykliska föreningar

Keksinnön kohteena on menetelmä uusien antimikrobisina aineina käyttökelpoisten piperatsinyylibentsoheterosyklisten yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava I:



jossa R¹ on vety tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, R² on vety, R³ on vety, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkanoyyli, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkaanisulfonyyli, fenyylistä ja 1-4 hiiliatomia sisältävästä alkyleenistä muodostunut fenyylialkyyli, bentsoyyli, p-tolueenisulfonyyli tai kaavan:



mukainen ryhmä, R^4 on vety tai halogeeni, n on kokonaisluku 0 tai 1, ja kun n on 0, niin R^1 ja R^2 voivat yhdessä muodostaa sykloheksaanirenkaan hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat liittyneet, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

Tietyn tyyppisillä polyheterosyklisillä yhdisteillä tiedetään olevan antimikrobista aktiivisuutta. Esimerkiksi US-patenttijulkaisussa 3 917 609 on esitetty antimikrobisina aineina tai välituotteina antimikrobisten aineiden valmistuksessa käytettäviä 1,2-dihydro-6-okso-6H-pyrrolo[3,2,1-ij]kinoliineja ja US-patenteissa 3 896 131, 3 985 882, 3 969 463, 4 001 243 ja 4 014 877 antimikrobista aktiivisuutta omaavia 6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[ij]kinolitiini johdannaisia.

Keksinnön mukaiset piperatsinyyliheterosykliset yhdisteet eroavat kuitenkin rakenteellisesti näistä tunnetuista kinoliini- ja kinolitiiniyhdisteistä; tunnetuissa yhdisteissä ei ole piperatsinoryhmää 8-asemassa kuten kaavan I mukaisilla yhdisteillä.

Tässä käytettynä ilmaisulla "halogeeni" tarkoitetaan kloori-, bromi-, jodi- tai fluoriatomia.

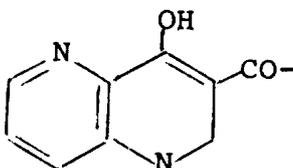
Ilmaisulla "1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli" tarkoitetaan tässä suora- tai haarautunut ketjuista alkyyliä, kuten metyyliä, etyyliä, propyyliä, isopropyyliä, butyyliä, tert.-butyyliä jne.

Ilmaisulla "1-4 hiiliatomia sisältävä alkanoyyli" tarkoitetaan tässä suora- tai haarautunut ketjuista alkanoyyliryhmää, kuten formyyli-, asetyyli-, propanoyyli-, butanoyyli- tai isobutanoyyliryhmää.

Ilmaisulla "1-4 hiiliatomia sisältävä alkaanisulfonyyli" tarkoitetaan tässä suora- tai haarautunut ketjuista alkaanisulfonyyliryhmää, kuten metaanisulfonyyli-, etaanisulfonyyli-, propaanisulfonyyli-, isopropaanisulfonyyli-, butaanisulfonyyli tai tert.-butaanisulfonyyliryhmää.

Ilmaisulla "fenyylialkyyli" tarkoitetaan tässä fenyylialkyyli-ryhmää, jossa on fenyyli-ryhmä ja 1-4 hiiliatomia sisältävä suora- tai haarautunut ketjuinen alkyleeniryhmä, kuten bentsyyli-, 2-fenyylietyyli-, 3-fenyylipropyyli-, 4-fenyylibutyyli-, 1-fenyylietyyli- tai 1,1-dimetyyli-2-fenyylietyyli-ryhmää.

Edellä olevassa kaavassa (I) oleva R³:lle esitetty ryhmä:



esiintyy tautomeerina, so. enolityyppiä (A) olevana, so. 4-hydroksi-1,5-naftyridiini-3-karbonyyliryhmänä, tai ketotyyppiä (B) olevana, so. 4-okso-1,4-dihydro-1,5-naftyridiini-3-karbonyyliryhmänä. Keksintö käsittää sekä enoli- että ketotautomeerit.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja yhdisteitä tehokkaampia *Streptococcus*, *Pseudomonas* ja *Enterobacter* jne. kuuluvia bakteereja vastaan, samoin niillä on tunnettuja yhdisteitä voimakkaampi antibakteerinen aktiivisuus streptomysiinin, ampisilliinin ja/tai tetrasykliinin suhteen resistenttejä kantoja vastaan.

Seuraavassa on lueteltu esimerkkejä keksinnön mukaisista yhdisteistä.

- 8-(1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H-5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo,
- 10-kloori-8-(1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo,
- 9-kloori-8-(1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo,
- 9-fluori-8-(1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo,
- 8-(1-piperatsinyyli)-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo,
- 8-(1-piperatsinyyli)-5-etyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo,
- 8-(1-piperatsinyyli)-5-butyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo,
- 8-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo,
- 8-(4-butyli-1-piperatsinyyli)-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo,
- 8-(4-asetyyli-1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo,
- 8-(4-isobutyli-1-piperatsinyyli)-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo,

8-(4-formyyli-1-piperatsinyyli)-9-fluori-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo,
 8-(4-bentsoyyli-1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo,
 8-(4-bentsoyyli-1-piperatsinyyli)-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo,
 8-(4-metaanisulfonyyli-1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo,
 8-(4-tert.-butaanisulfonyyli-1-piperatsinyyli)-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo,
 8-(4-bentsyyli-1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo,
 8-[4-(2-fenyylietyyli)-1-piperatsinyyli]-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo,
 8-[4-(4-fenyylibutyli)-1-piperatsinyyli]-10-kloori-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo,
 8-(1-piperatsinyyli)-9-fluori-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo,
 8-[4-(4-hydroksi-1,5-naftyridiini-3-karbonyyli)-1-piperatsinyyli]-6,7-dihydro-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo,
 8-[4-(4-hydroksi-1,5-naftyridiini-3-karbonyyli)-1-piperatsinyyli]-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo,
 8-[4-(4-okso-1,4-dihydro-1,5-naftyridiini-3-karbonyyli)-1-piperatsinyyli]-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo,
 8-(4-etyyli-1-piperatsinyyli)-10-fluori-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo,
 8-(4-propionyyli-1-piperatsinyyli)-9-bromi-5-metyyli-6,7-dihydro-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo,
 8-(1-piperatsinyyli)-10-fluori-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo,
 8-(4-bentsoyyli-1-piperatsinyyli)-9-fluori-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo,
 8-[4-(p-tolueenisulfonyyli)-1-piperatsinyyli]-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo,
 9-(1-piperatsinyyli)-6-okso-1,2-dihydro-6H-pyrrolo[3,2,1]*ij*-kinoliini-5-karboksylihappo,

9-(1-piperatsinyyli)-2-metyyli-6-okso-1,2-dihydro-6H-pyrrolo-
 /3,2,1-ij/kinoliini-5-karboksylihappo,
 9-(1-piperatsinyyli)-2-etyyli-6-okso-1,2-dihydro-6H-pyrrolo-
 /3,2,1-ij/kinoliini-5-karboksylihappo,
 9-(1-piperatsinyyli)-2-isopropyyli-6-okso-1,2-dihydro-6H-
 pyrrolo-/3,2,1-ij/kinoliini-5-karboksylihappo,
 9-(1-piperatsinyyli)-2-butyli-6-okso-1,2-dihydro-6H-pyrrolo-
 /3,2,1-ij/kinoliini-5-karboksylihappo,
 7-kloori-9-(1-piperatsinyyli)-6-okso-1,2-dihydro-6H-pyrrolo-
 /3,2,1-ij/kinoliini-5-karboksylihappo,
 8-fluori-9-(1-piperatsinyyli)-6-okso-1,2-dihydro-6H-pyrrolo-
 /3,2,1-ij/kinoliini-5-karboksylihappo,
 9-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-2-metyyli-6-okso-1,2-dihydro-
 6H-pyrrolo/3,2,1-ij/kinoliini-5-karboksylihappo,
 9-(4-isopropyyli-1-piperatsinyyli)-6-okso-1,2-dihydro-6H-
 pyrrolo/3,2,1-ij/kinoliini-5-karboksylihappo,
 9-(4-asetyyli-1-piperatsinyyli)-2-metyyli-6-okso-1,2-dihydro-
 6H-pyrrolo/3,2,1-ij/kinoliini-5-karboksylihappo,
 9-(4-buturyyli-1-piperatsinyyli)-6-okso-1,2-dihydro-6H-pyrrolo-
 /3,2,1-ij/kinoliini-5-karboksylihappo,
 9-(4-formyyli-1-piperatsinyyli)-2-metyyli-6-okso-1,2-dihydro-
 6H-pyrrolo/3,2,1-ij/kinoliini-5-karboksylihappo,
 9-(4-bentsoyyli-1-piperatsinyyli)-2-metyyli-6-okso-1,2-di-
 hydro-6H-pyrrolo/3,2,1-ij/kinoliini-5-karboksylihappo,
 9-(4-metaanisulfonyyli-1-piperatsinyyli)-2-metyyli-6-okso-
 1,2-dihydro-6H-pyrrolo/3,2,1-ij/kinoliini-5-karboksylihappo,
 9-(4-propaanisulfonyyli-1-piperatsinyyli)-6-okso-1,2-dihydro-
 6H-pyrrolo/3,2,1-ij/kinoliini-5-karboksylihappo,
 9-(4-bentsyyli-1-piperatsinyyli)-2-metyyli-6-okso-1,2-di-
 hydro-6H-pyrrolo/3,2,1-ij/kinoliini-5-karboksylihappo,
 9-/4-(4-fenylibutyli)-1-piperatsinyyli/-6-okso-1,2-di-
 hydro-6H-pyrrolo/3,2,1-ij/kinoliini-5-karboksylihappo,
 8-fluori-9-(1-piperatsinyyli)-2-metyyli-6-okso-1,2-dihydro-
 6H-pyrrolo/3,2,1-ij/kinoliini-5-karboksylihappo,
 8-kloori-9-(4-asetyyli-1-piperatsinyyli)-2-metyyli-6-okso-
 1,2-dihydro-6H-pyrrolo/3,2,1-ij/kinoliini-5-karboksylihappo,
 9-/4-(4-hydroksi-1,5-naftyridiini-3-karbonyyli)-1-piperatsi-
 nyyli/-2-metyyli-6-okso-1,2-dihydro-6H-pyrrolo/3,2,1-ij/kinoliini-
 5-karboksylihappo,

9-[4-(4-okso-1,4-dihydro-1,5-naftyridiini-3-karbonyyli)-1-piperatsinyyli]-6-okso-1,2-dihydro-6H-pyrrolo[3,2,1-ij]kinoliini-5-karboksyylihappo,

9-(4-etyyli-1-piperatsinyyli)-8-bromi-2-metyyli-6-okso-1,2-dihydro-6H-pyrrolo[3,2,1-ij]kinoliini-5-karboksyylihappo,

1-(1-piperatsinyyli)-7a,8,9,10,11,11a-heksahydro-4-okso-4H-pyrido[3,2,1-jk]karbatsoli-5-karboksyylihappo,

3-kloori-(1-piperatsinyyli)-7a,8,9,10,11,11a-heksahydro-4-okso-4H-pyrido[3,2,1-jk]karbatsoli-5-karboksyylihappo,

2-fluori-1-(piperatsinyyli)-7a,8,9,10,11,11a-heksahydro-4-okso-4H-pyrido[3,2,1-jk]karbatsoli-5-karboksyylihappo,

1-(4-asetyyli-1-piperatsinyyli)-7a,8,9,10,11,11a-heksahydro-4-okso-4H-pyrido[3,2,1-jk]karbatsoli-5-karboksyylihappo,

1-(4-bentsoyyli-1-piperatsinyyli)-7a,8,9,10,11,11a-heksahydro-5-okso-5H-pyrido[3,2,1-jk]karbatsoli-5-karboksyylihappo,

1-(4-metaanisulfonyyli-1-piperatsinyyli)-7a,8,9,10,11,11a-heksahydro-4-okso-4H-pyrido[3,2,1-jk]karbatsoli-5-karboksyylihappo,

1-(4-bentsyyli-1-piperatsinyyli)-7a,8,9,10,11,11a-heksahydro-4-okso-4H-pyrido[3,2,1-jk]karbatsoli-5-karboksyylihappo,

1-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-7a,8,9,10,11,11a-heksahydro-4-okso-4H-pyrido[3,2,1-jk]karbatsoli-5-karboksyylihappo,

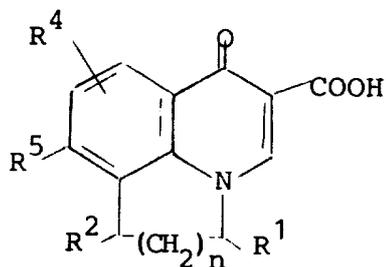
1-[4-(4-hydroksi-1,5-naftyridiini-3-karbonyyli)-1-piperatsinyyli]-7a,8,9,10,11,11a-heksahydro-4-okso-4H-pyrido[3,2,1-jk]karbatsoli-5-karboksyylihappo,

1-(4-etyyli-1-piperatsinyyli)-2-kloori-7a,8,9,10,11,11a-heksahydro-4-okso-4H-pyrido[3,2,1-jk]karbatsoli-5-karboksyylihappo,

1-(4-asetyyli-1-piperatsinyyli)-3-fluori-7a,8,9,10,11,11a-heksahydro-4-okso-4H-pyrido[3,2,1-jk]karbatsoli-5-karboksyylihappo.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle kaavan I mukaisten piperatsinyylibentsoheterosyklisten yhdisteiden valmistamiseksi on tunnusomaista, että

a) piperatsinyylibentsoheterosyklinen yhdiste, jolla on kaava II:



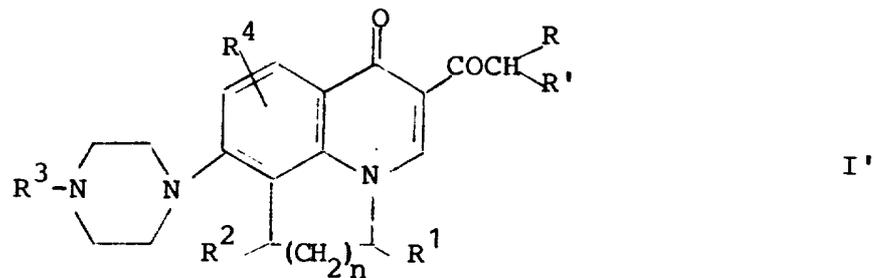
II

jossa R^1, R^2, R^4 ja n merkitsevät samaa kuin edellä, ja R^5 on halogeeni, alempi alkaanisulfonyylioksi tai aryyლისulfonyylioksi, saate-
taan reagoimaan piperatsiin kanssa, jolla on kaava III:

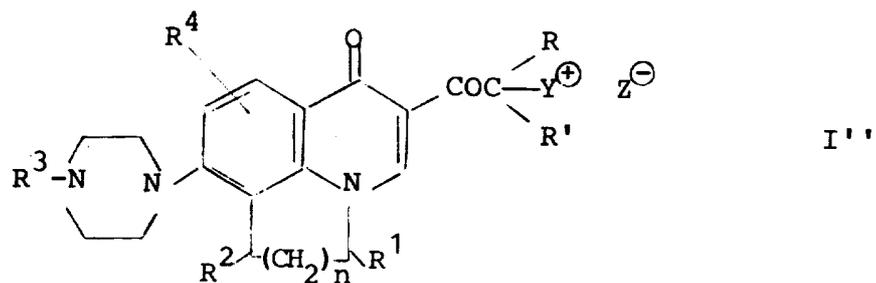


jossa R^3 merkitsee samaa kuin edellä, jolloin kaavan III mukaisen yhdisteen ja kaavan II mukaisen yhdisteen välinen moolisuhde on edullisesti vähintään ekvimolaarinen, edullisimmin 1:1-5:1, ja jolloin reaktio suoritetaan edullisesti pelkistävän aineen läsnäollessa, edullisesti 100-250°C:ssa, edullisimmin 140-200°C:ssa, 5-20 tunnin kuluessa, edullisesti 1-10 ilmakehän paineessa, tai

b) yhdiste, jolla on kaava I':

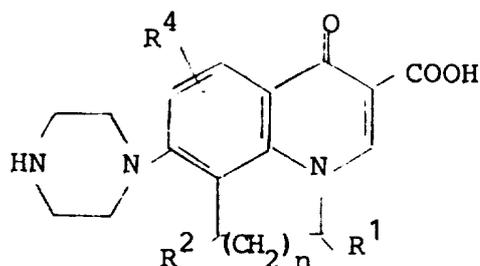


jossa R^1, R^2, R^3, R^4 ja n merkitsevät samaa kuin edellä ja R ja R' merkitsevät kumpikin vetyä tai alempaa alkyylia, saatetaan reagoimaan tertiääriseen typpiin sisältävän aromaattisen heterosyklisen yhdisteen tai trialkyyliamiinin kanssa anionin luovuttavan yhdisteen läsnäollessa, jolloin tertiääriseen typpiin sisältävää aromaattista heterosyklistä yhdistettä tai trialkyyliamiinia ja anionin luovuttavaa yhdistettä käytetään edullisesti vähintään ekvimolaarinen määrä kaavan I' mukaiseen yhdisteeseen verrattuna, edullisimmin 1-2 moolia kaavan I' mukaisen yhdisteen moolia kohti, yhdisteen saamiseksi, jolla on kaava I'':



jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R , R' ja n merkitsevät samaa kuin edellä, Y^{\oplus} merkitsee tertiäärisen typpiatomin sisältävää aromaattista jäännöstä, joka on liittynyt yhdisteeseen typpiatominsa välityksellä tai trialkyyl ammoniumryhmää, ja Z^{\ominus} merkitsee anionia, jolloin reaktio suoritetaan edullisesti lämpötilassa, joka on noin huoneen lämpötilan ja noin 120°C :n välillä, edullisimmin lämpötilassa $50-100^{\circ}\text{C}$, 0,5-6 tuntia, ja saatu kaavan I' mukainen yhdiste hydrolysoidaan, jolloin hydrolysointi suoritetaan edullisesti hapon tai emäksen läsnäollessa, edullisesti inertissä liuottimessa tai trialkyylamiinia sisältävässä vesipitoisessa väliaineessa, edullisesti alemman alkoholin läsnäollessa, edullisesti $20-150^{\circ}\text{C}$:ssa, edullisimmin $80-120^{\circ}\text{C}$:ssa, 0,5-6 tuntia, tai

c) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^3 on muu kuin vety, saatetaan yhdiste, jolla on kaava Ia:



Ia

jossa R^1 , R^2 , R^4 ja n merkitsevät samaa kuin edellä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava XIII:



XIII

jossa R^3 merkitsee samaa kuin edellä ja X on halogeeni, ja haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

Menetelmävaihtoehdossa a) käytettynä ilmaisu "alempi alkaanisulfonyylioksi" tarkoittaa suoraa tai haarautunutta 1-4 hiiliatomia sisältävää alkaanisulfonyylioksiryhmää, kuten metaanisulfonyylioksiryhmää, etaanisulfonyylioksiryhmää, propaanisulfonyylioksiryhmää, isopropaanisulfonyylioksiryhmää, butaanisulfonyylioksiryhmää, tert.-butaanisulfonyylioksiryhmää tms.

Menetelmävaihtoehdossa a) käytettynä ilmaisu "aryylisulfonyylioksi" tarkoittaa bentseenisulfonyylioksiryhmää, naftaleenisulfonyylioksiryhmää tms.

Aryylisulfonyylioksiryhmässä oleva aryylirengas voi lisäksi olla

substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla, alemmalla alkyyli-, hydroksi-, nitror ryhmällä tms. Kaavan II mukaisen yhdisteen reaktio kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa voidaan suorittaa inertissä liuottimessa paineen alaisena, so. noin 1-20 atm. paineessa, edullisesti 1-10 atm paineessa noin 100-250°C:ssa, edullisesti 140-200°C:ssa, noin 5 - noin 20 tunnin aikana.

Edellä olevassa reaktiossa ei kaavan II ja kaavan III mukaisen yhdisteen suhde ole erityisen kriittinen, ja sitä voidaan vaihdella laajoissa rajoissa. Yleensä reaktio suoritetaan käyttäen vähintään ekvimolaarista määrää, edullisesti 1-5 moolia kaavan III mukaista yhdistettä yhtä kaavan II mukaisen yhdisteen moolia kohti.

Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat vesi, alemmat alkoholit, kuten metanoli, etanoli, isopropanoli jne., aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueeni, ksyleeni jne., eetterit, kuten tetrahydrofuraani, dioksaani, diglyymi (dietyleeniglykolidimetyyli-eetteri) jne., dimetyylisulfoksidi, dimetyylisulfoksidi, dimetyyli-formamidi, heksametyylifosforihappotriamidi jne., joista edullisia ovat dimetyylisulfoksidi, dimetyyliformamidi ja heksametyylifosforihappotriamidi.

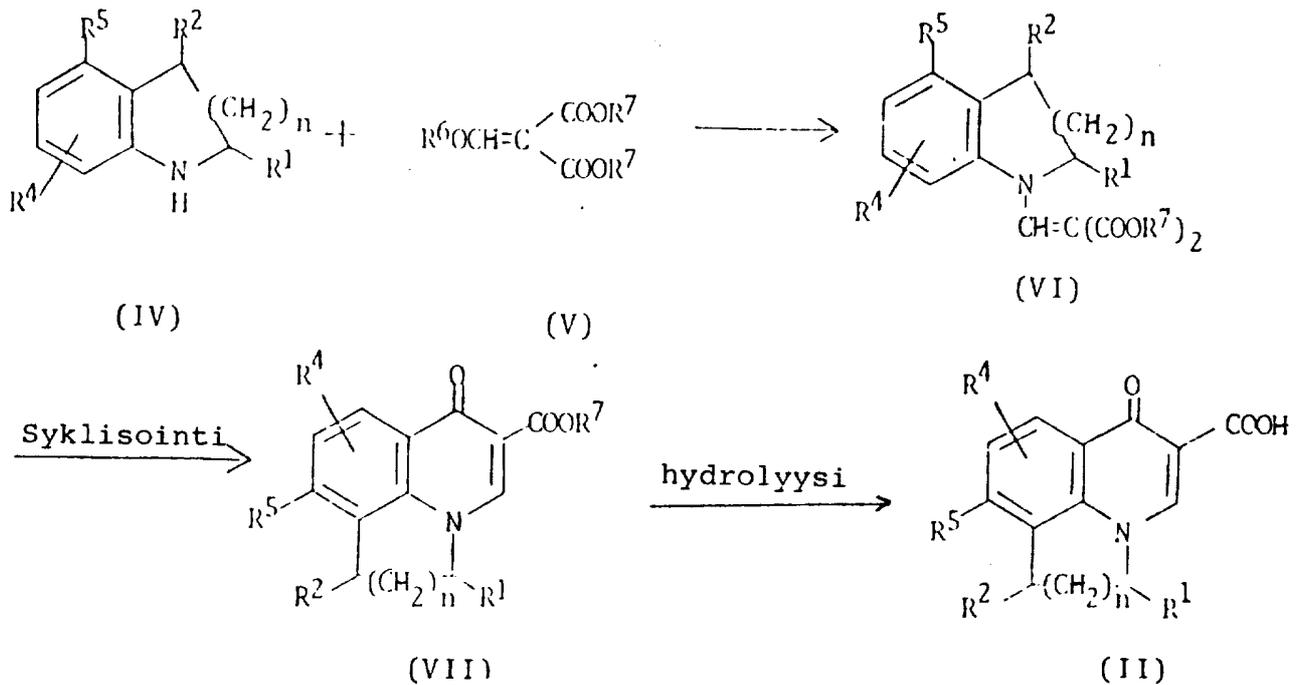
Edellä mainittu reaktio voidaan suorittaa happoa sitovan aineen läsnäollessa, jonka määrä on vähintään noin ekvimolaarinen, edullisesti 1-2 moolia kaavan II mukaisen yhdisteen moolia kohti.

Esimerkkejä sopivista happoa sitovista aineista ovat alkali-metallihydroksidit, kuten natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi jne., epäorgaaniset karbonaatit, kuten natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti, kaliumvetykarbonaatti, natriumvetykarbonaatti jne., tertiääriset amiinit, kuten pyridiini, kinoliini, trietyyliamiini jne.

Menetelmävaihtoehdon a) mukaisina lähtöaineina käytettävistä kaavan II mukaisista bentsoheterosyklisistä yhdisteistä ovat jotkut tunnettuja, ks, esim. US-patenttijulkaisuja 3 917 609, 3 896 131, 3 985 882, 3 969 463, 4 001 243 ja 4 014 877, ja toiset ovat uusia ja ne voidaan valmistaa reaktiokaavion 1 mukaan.

Menetelmävaihtoehdon a) mukaisina lähtöaineina käytettävät kaavan III mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja, tai niitä voidaan valmistaa tavanomaisilla menetelmillä kaupallisesti saatavista piperatsiineista.

Reaktiokaavio 1

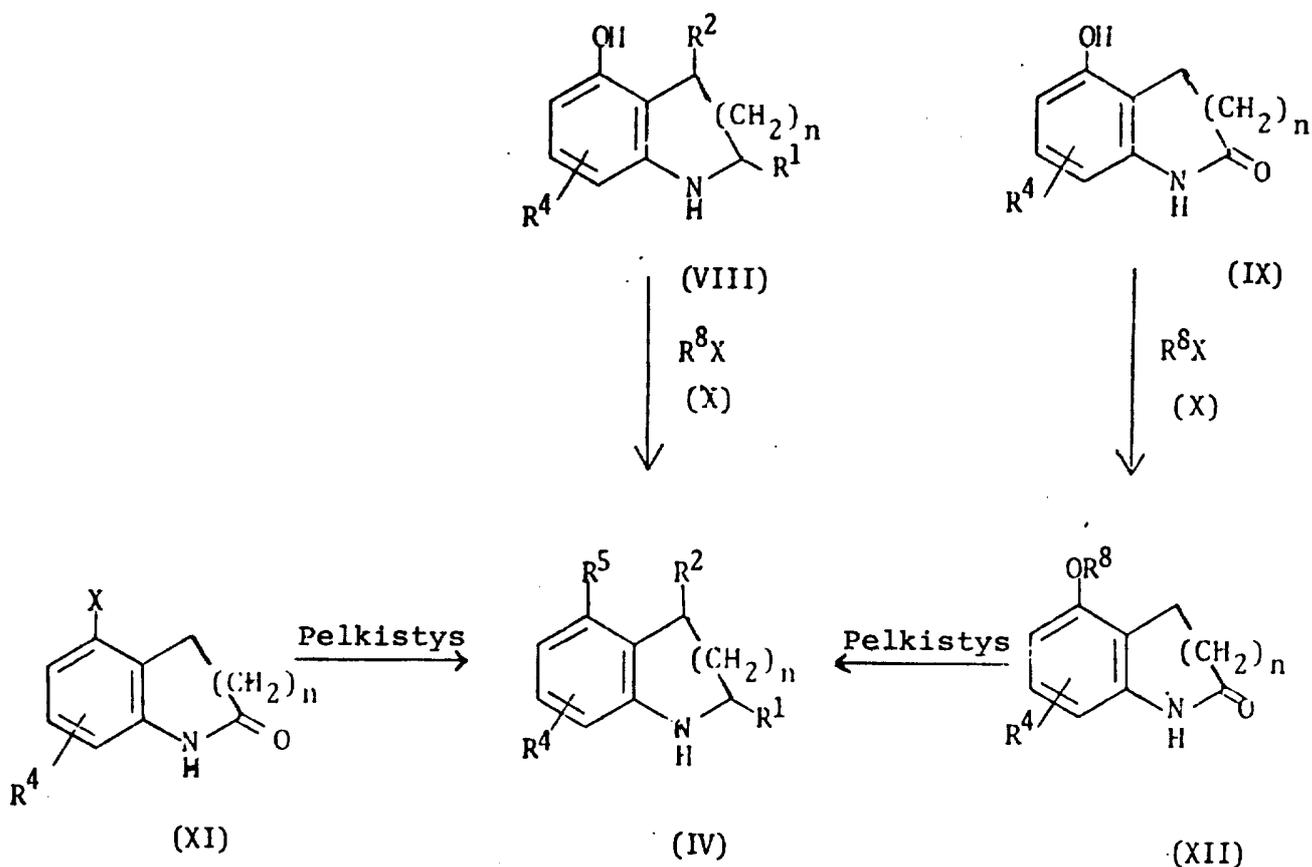


Edellä olevissa kaavoissa II, IV, V, VI ja VII R^1 , R^2 , R^4 , R^5 ja n merkitsevät samaa kuin edellä, ja R^6 ja R^7 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat alempia alkyyliiryhmiä.

Reaktiokaaviossa 1 lähtöaineina käytetyt kaavan IV mukaiset yhdisteet, joissa R^5 on halogeeni, ovat tunnettuja tai voidaan helposti valmistaa tunnetuin menetelmin (ks. esim. edellä mainittuja US-patenttijulkaisuja; Bayer, Annalen 278, 105 (1894); Schmidt ja Sitward, Berichte, 45, 1979 (1912)), kun taas sellaiset kaavan IV mukaiset yhdisteet, joissa R^5 on alempi alkaanisulfonyylioksiryhmä tai aryyliisulfonyylioksiryhmä, ovat uusia, ja niitä voidaan valmistaa seuraavassa reaktiokaaviossa 2 esitetyllä menetelmällä.

Lähtöaineina käytetyt kaavan V mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja ja kaupallisesti saatavana olevia yhdisteitä.

Kaavan IV mukaiset yhdisteet, joissa R^5 on halogeeni, valmistetaan seuraavasti:

Reaktiokaavio 2

Edellä olevissa kaavoissa R¹, R², R⁴, R⁵ ja n merkitsevät samaa kuin edellä, ja R⁸ on alempi alkaanisulfonyyli tai aryyli-sulfonyyli, ja X on halogeeni.

Ilmaisulla "alempi alkaanisulfonyyli" tarkoitetaan tässä suoraa tai haarautunutta alkaanisulfonyyliryhmää, jossa on 1-4 hiili-atomia, kuten metaanisulfonyyli-, etaanisulfonyyli-, propaanisulfonyyli-, isopropaanisulfonyyli-, butaanisulfonyyli, tert-butaanisulfonyyliryhmää tms.

Ilmaisulla "aryylisulfonyyli" tarkoitetaan tässä bentseeni-sulfonyyliryhmää tai naftaleenisulfonyyliryhmää tms. Aryylisulfonyyliryhmän areenirengas voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla, alemmalla alkyyli-ryhmällä, hydroksiryhmällä, nitro-ryhmällä tms. Reaktiokaaviossa 1 kaavan IV ja kaavan V mu-

kaisen yhdisteen välinen reaktio voidaan suorittaa ilman liuotinta tai käyttäen liuotinta, kuten metanolia, etanolia, isopropanolia, asetonitriiliä, dimetyyliformamidia, dimetyylisulfoksidia, heksametyylifosforihappotriamidia tms. Edullisimmin reaktio suoritetaan ilman liuotinta.

Kaavan V mukaista yhdistettä voidaan käyttää kaavan IV mukaisen yhdisteen suhteen yli ekvimolaarinen määrä, edullisesti sitä käytetään ekvimolaarinen määrä, kun reaktio suoritetaan ilman liuotinta, ja noin 1,1-1,5 moolia kaavan IV mukaisen yhdisteen yhtä moolia kohti, kun käytetään liuotinta. Reaktio voidaan yleensä suorittaa lämpötila-alueella huoneen lämpötilasta (noin 15-30°C) noin 150°C:seen, edullisesti 100-130°C:ssa, 0,5-6 tunnin aikana, jolloin saadaan helposti kaavan VI mukaista yhdistettä.

Saadun kaavan VI mukaisen yhdisteen syklistointi voidaan suorittaa tavanomaisin syklistointireaktioin, esimerkiksi kuumentamalla kaavan VI mukaista yhdistettä tai käyttämällä syklistointiin hapanta ainetta, kuten fosforioksidikloridia, fosforipentakloridia, fosforitrikloridia, tionyylikloridia, väkevää rikkihappoa, polyfosforihappoa tms. Kun syklistointi suoritetaan kuumentamalla, niin kaavan VI mukaista yhdistettä kuumennetaan edullisesti liuottimessa, kuten korkealla kiehuvaan hiilivedyssä tai korkealla kiehuvaan eetterissä, esimerkiksi tetraliinidifenyylietterissä, dietyleeniglykolidimetyylietterissä jne., noin 100 - noin 250°C:ssa, edullisesti 150-200°C:ssa 0,5-6 tuntia. Kun syklistointi suoritetaan happamen aineen avulla, niin hapanta ainetta voidaan käyttää noin ekvimolaarisesta määrästä suureen ylimäärään, edullisesti 10-20 moolin ylimäärä kaavan VI mukaisen yhdisteen yhtä moolia kohti, noin 100 - noin 150°C:ssa noin 0,5 - noin 6 tunnin aikana, jolloin saadaan kaavan VII mukaista yhdistettä helposti.

Edellä olevassa reaktiokaaviossa 1 kaavan VII mukaisen yhdisteen hydrolyysi kaavan II mukaiseksi yhdisteeksi voidaan suorittaa tavanomaisilla hydrolyysimenetelmillä käyttäen tyypillisiä hydrolyysikatalysaattoreita, esimerkiksi emäksistä ainetta, kuten natriumhydroksidia, kaliumhydroksidia, bariumhydroksidia tms., epäorgaanista tai orgaanista happoa, kuten rikkihappoa, kloorivetyhappoa, typpihappoa, etikkahappoa, aromaattista sulfonihappoa tms. Hydrolyysi voidaan suorittaa liuottimessa, kuten vedessä, metanolissa, etanolissa, isopropanolissa, asetonissa, metyylietyyliketo-

nissa, dioksaanissa, etyleeniglykolissa, etikkahapossa tms., lämpötiloissa huoneen lämpötilasta noin 200°C:seen, edullisesti 50-150°C:ssa, noin 6 tunnin aikana, jolloin saadaan helposti kaavan II mukaista yhdistettä.

Edellä olevassa reaktiokaaviossa 2 kaavan X mukaista yhdistettä käytetään reaktioon kaavan XIII tai IX mukaisen yhdisteen kanssa sopivasti noin ekvimolaarinen määrä, edullisesti 1-2 moolia kaavan X mukaista yhdistettä kaavan VIII tai IX mukaisen yhdisteen moolia kohti.

Reaktio suoritetaan yleensä inertissä liuottimessa happoa sitovan aineen läsnäollessa, jonka määrä on suunnilleen ekvimolaarinen kaavan VIII tai IX mukaisen aineen määrän kanssa, edullisesti 1-2 moolia kaavan VIII tai IX mukaisen yhdisteen moolia kohti, noin 0 - noin 100°C:ssa, edullisesti huoneen lämpötilassa, noin 0,5 - noin 6 tunnin aikana, jolloin saadaan kaavan IV tai XII mukaista yhdistettä.

Esimerkkejä sopivista happoa sitovista aineista ovat alkali-metallihydroksidit, kuten natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi jne., epäorgaaniset karbonaatit, kuten natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti, kaliumvetykarbonaatti, natriumvetykarbonaatti jne., tertiäriset amiinit, kuten pyridiini, kinoliini, trietyyliamiini jne.

Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat alemmat alkoholit, kuten metanoli, etanoli, isopropanoli jne., eetterit, kuten dioksaani, tetrahydrofuraani, diglyymi jne., aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueni jne., dimetyylisulfoksidi, dimetyyliformamidi, heksametyylifosforihappotriamidi, pyridiini jne.

Reaktiokaaviossa 2 esitetty kaavan XI tai XII mukaisen yhdisteen pelkistys voidaan suorittaa katalyyttisesti tai käyttäen tavanomaisia hydrausaineita, kuten natriumboorihydridin tai litium-aluminiumhydridin ja alemman rasvahapon, esim. etikkahapon, trifluorietikkahapon tai propionihapon tms., yhdistelmää.

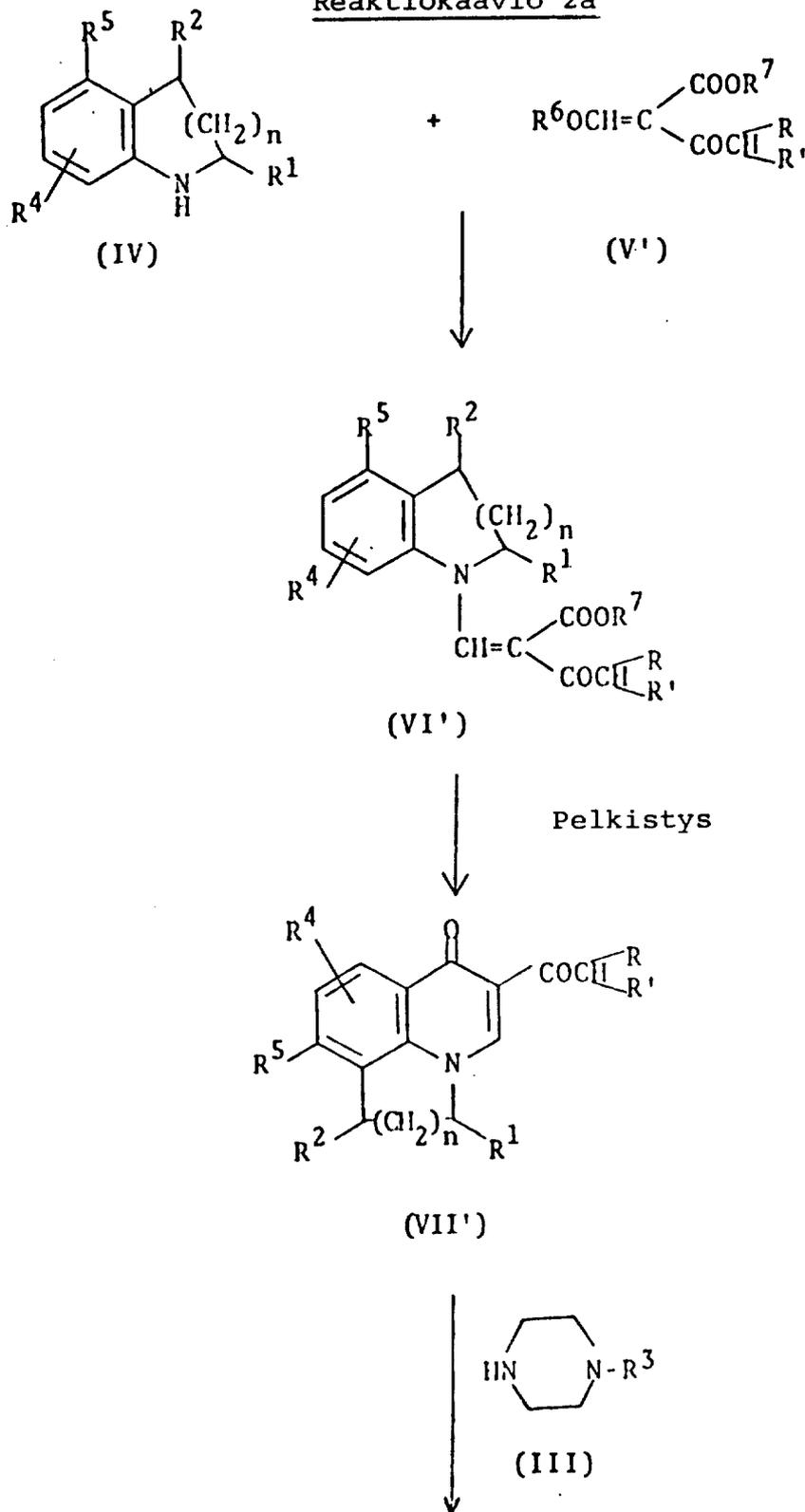
Käytetyt natriumboorihydridin tai litiumaluminiumhydridin ja alemman rasvahapon määrät ovat noin ekvimolaarisesta suureen ylimäärään, edullisesti 3-5 moolia kaavan XI tai XII mukaisen yhdisteen moolia kohti.

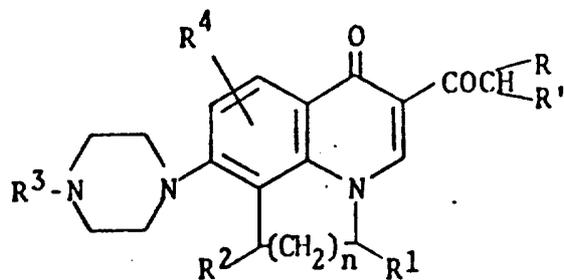
Pelkistäminen hydrausainetta käyttäen voidaan suorittaa edullisesti inertissä liuottimessa, kuten eetterissä, esim. dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa, diglyymissä jne. aromaattisessa hiilivedyissä, esim. bentseenissä, toluenissa jne., alemmassa rasva-

hapossa, esim. trifluorietikkahapossa, propionihapossa jne., lämpötiloissa huoneen lämpötilasta noin 100°C:seen, edullisesti 50-100°C:ssa, noin 1 - noin 6 tunnin aikana.

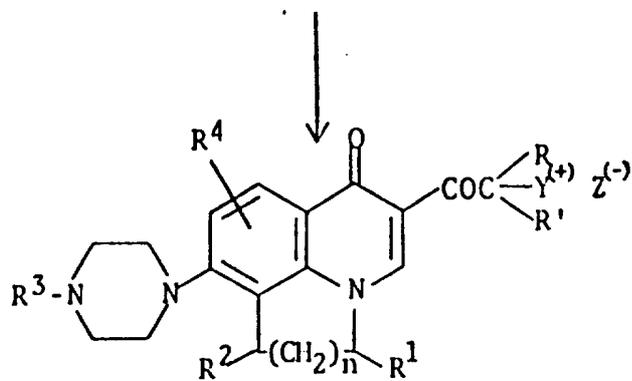
Menetelmävaihtoehdon b) mukaista menetelmää kuvataan reaktiokaaviossa 2a:

Reaktiokaavio 2a



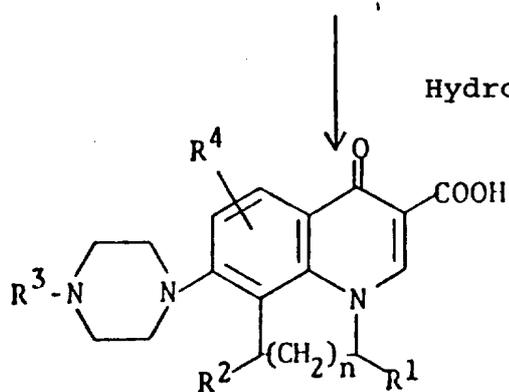


(I')



(I'')

Hydrolyysi



(I)

joissa kaavoissa R ja R' ovat vetyjä tai alempia alkyylejä, Y^{\oplus} on tertiäärin typpiatomin sisältävä aromaattinen jäännös, joka on liittynyt yhdisteeseen typpiatominsa välityksellä tai trialkyyliammoniumryhmä, Z^{\ominus} on anioni, ja $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ ja n merkitsevät samaa kuin edellä.

Edellä olevassa reaktiokaaviossa 2a esitetty kaavan IV ja kaavan V' mukaisen yhdisteen välinen reaktio voidaan suorittaa samoin kuin edellä kuvattu reaktio kaavan IV ja kaavan V mukaisen yhdisteen kesken. Kaavan VI' mukaisen yhdisteen syklisointi voidaan suorittaa samalla tavalla kuin edellä kuvattu kaavan VI mukaisen yhdisteen syklisointi. Kaavan VII' ja kaavan III mukaisen yhdisteen välinen reaktio voidaan suorittaa samalla tavalla kuin edellä kuvattu kaavan II ja kaavan III mukaisen yhdisteen välinen reaktio.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistus kaavan I' mukaisista yhdisteistä voidaan suorittaa saattamalla kaavan I' mukainen yhdiste reagoimaan tertiäärin typpiatomin sisältävän aromaattisen heterosyklisen yhdisteen tai trialkyyliamiinin kanssa ja anionin luovuttavan yhdisteen kanssa sopivassa liuottimessa, jolloin saadaan kaavan I" mukainen yhdiste, joka eristämisen jälkeen tai suoraan eristämättä hydrolysoidaan.

Edellä olevassa reaktiossa käytettäviksi sopivia tertiäärisiä, typpiatomin sisältäviä aromaattisia heterosyklisiä yhdisteitä ovat esimerkiksi substituomaton pyridiini ja alkyylisubstituoidut pyridiiniyhdisteet, kuten pikoliinit, lutidiinit jne., kinoliini ja alkyylisubstituoidut kinoliinit, kuten kinaldiini, lepidiini jne.

Esimerkkejä sopivista trialkyyliamiineista ovat 1-6 hiiliatomia kussakin alkyyliryhmässä sisältävät trialkyyliamiinit, kuten trimetyyliamiini, trietyyliamiini, tripropyyliamiinit, kuten trimetyyliamiini, trietyyliamiini, tripropyyliamiini, tri-isopropyyliamiini jne.

Esimerkkejä sopivista anionin luovuttavista aineista ovat yhdisteet, jotka luovuttavat halogeeni-ionin, kuten jodi-, bromi-, kloori-ionin, esim. jodi, bromi, kloori, tai yhdisteet, jotka luovuttavat sulfaatti-, fosfaatti-, perklooraattitähteen tms., esim. rikkihappo, fosforihappo, perkloorihappo jne.

Esimerkkejä sopivista edellä olevassa reaktiossa käytettävistä inerteistä liuottimista ovat alemmat alkoholit, kuten metanoli, etanoli, isopropanoli jne. aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni,

tolueeni jne., eetterit, kuten tetrahydrofuraani, dioksaani, diglyymi jne., dimetyylisulfoksidi, dimetyyliformamidi, heksametyyli-fosforihappotriamidi, pyridiini jne.

Tertiääristä typpipitoista aromaattista heterosyklistä yhdistettä tai trialkyyliamiinia ja anionin luovuttavaa yhdistettä voidaan käyttää ylimäärin kaavan I' mukaisen yhdisteen suhteen, edullisesti 1-2 moolia yhtä kaavan I' mukaisen yhdisteen moolia kohti. Reaktio suoritetaan yleensä lämpötiloissa huoneen lämpötilasta noin 120°C:seen, edullisesti 50-100°C:ssa 0,5-6 tunnin aikana.

Kaavan I" mukaisen yhdisteen hydrolyysi voidaan suorittaa sopivassa liuottimessa ilman hapanta tai emäksistä hydrolysoivaa ainetta tai käyttäen tällaista ainetta, edullisesti käyttäen tällaista ainetta.

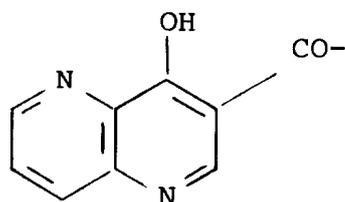
Esimerkkejä sopivista edellä olevassa hydrolyysireaktiossa käyttävistä emäksisistä aineista ovat alkalimetallihydroksidit, kuten natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi jne., maa-alkalihydroksidit, kuten kalsiumhydroksidi jne., ammoniumhydroksidi ja näiden metallien karbonaatit ja ammoniumkarbonaatti.

Kaavan I" mukaisen yhdisteen hydrolyysi voidaan suorittaa myös vesipitoisessa väliaineessa trialkyyliamiinin läsnäollessa, kuten alemman trialkyyliamiinin, esim. trimetyyliamiinin, trietyyliamiinin tms. läsnäollessa.

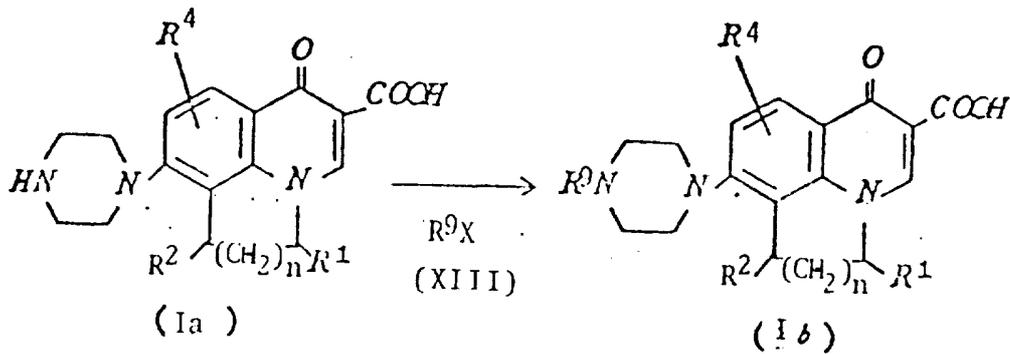
Käytettäviksi sopivia liuottimia ovat alemmat alkoholit, kuten metanoli, etanoli, isopropanoli jne., aromaattiset hiilivedyt, bentseeni, tolueeni jne., eetterit, kuten tetrahydrofuraani, dioksaani, diglyymi jne., vesi, pyridiini, dimetyylisulfoksidi, dimetyyliformamidi, heksametyylifosforihappotriamidi jne.

Hydrolyysi voidaan suorittaa yleensä noin 20 - noin 150°C:ssa, edullisesti 80-120°C:ssa, 0,5-6 tunnin aikana. Edellä olevaa hydrolyysiä voidaan nopeuttaa lisäämällä alempaa alkoholia.

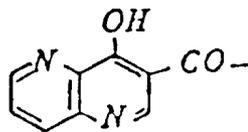
Menetelmävaihtoehdon c) mukaan kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R³ on C₁₋₄-alkyyli, C₁₋₄-alkanoyyli, bentsoyyli, C₁₋₄-alkaanisulfonyyli, p-tolueenisulfonyyli, fenyylialkyyli tai kaavan:



mukainen ryhmä (so. seuraavassa kaavalla Ib esitetyt yhdisteet), valmistaa myös saattamalla yhdiste, jossa R^3 on vety (seuraavassa kaavalla Ia esitetty yhdiste) reagoimaan kaavan R^9X mukaisen yhdisteen (yhdiste XIII) kanssa happoa sitovan aineen läsnäollessa:



Edellä olevissa kaavoissa R^1 , R^2 , R^4 , n ja X merkitsevät samaa kuin edellä, ja R^9 on C_{1-4} -alkyyli, C_{1-4} -alkanoyyli, bentsoyyli, C_{1-4} -alkaanisulfonyyli, p-tolueenisulfonyyli, fenyylialkyyli tai kaavan:



mukainen ryhmä.

Keksinnön mukaisesti valmistetut kaavan I mukaiset yhdisteet voivat muodostaa farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja happojen kanssa, kun kaava I sisältää emäksisen ryhmän, ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat kuuluvat myös keksinnön piiriin. Suolanmuodostukseen käytettävistä farmaseuttisesti hyväksyttävistä hapoista voidaan mainita erilaiset orgaaniset tai epäorgaaniset hapot, esim. kloorivetyhappo, rikkihappo, typpihappo, bromivetyhappo, fosforihappo, etikkahappo, oksaalihappo, malonihappo, meripihkahappo, maleiinihappo, fumaarihappo, omenahappo, mantelihappo,

etaanisulfonihappo, p-tolueenisulfonihappo jne.

Kaavan I mukaiset bentsoheterosykliset yhdisteet voidaan muuttaa vastaaviksi karboksylaateiksi saattamalla karboksyylihappo reagoimaan farmaseuttisesti hyväksyttävän emäksisen yhdisteen kanssa. Esimerkkejä emäksisistä yhdisteistä ovat epäorgaaniset emäksiset yhdisteet, kuten natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, kalsiumhydroksidi, aluminiumhydroksidi, natriumbikarbonaatti, jne. ja orgaaniset emäksiset yhdisteet, kuten morfoliini, piperatsiini, pyridiini, piperidiini, etyyliamiini, dietyyliamiini, trietyyliamiini, aniliini jne.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden suolat voidaan eristää reaktioseoksesta, jossa ne on valmistettu, ja puhdistaa tavanomaisin menetelmin, esimerkiksi uuttamalla liuottimella, laimentamalla, saostamalla, uudelleenkiteyttämällä, pylväskromatografialla jne.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden suoloilla on jo alhaisilla pitoisuuksilla erittäin vahva ja laaja-alainen antimikrobinen aktiivisuus gram-positiivisia ja gram-negatiivisia bakteereja vastaan. Niillä on erityisesti antibakteerista aktiivisuutta bakteereja *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* vastaan, joihin tavanomaiset synteettiset antibakteeriset aineet eivät tehoa tai tehoavat vain heikosti. Lisäksi ne ovat erittäin tehokkaita *Coli*-bakteereja, *Staphylococci*-bakteereja ym. vastaan, jotka ovat huomattavia tartuntatautien aiheuttajia, sekä myös *Serratia*- ja *Klebsiella*-lajeja vastaan, jotka myös aiheuttavat tartuntatauteja, jotka alalla työskentelevien keskuudessa ovat viime aikoina herättäneet erityistä huomiota. Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan siten käyttää lääkkeinä.

Kuten edellä esitettiin, keksinnön mukaiset yhdisteet eivät ole edullisia ainoastaan laajan antimikrobinen spektrinsä ja suuren aktiivisuutensa vuoksi, vaan myös, koska niiden antimikrobinen aktiivisuus ei osoita taipumusta heikentyä, vaan ennemminkin taipumusta vahvistua jopa seerumin läsnäollessa. Tämä ilmiö on alan asiantuntevalle erittäin yllättävä, koska aikaisemmin on todettu antimikrobista aktiivisuutta omaavien tavanomaisten lääkeaineiden menettävän aktiivisuutta seerumin läsnäollessa. On näin ollen erittäin luultavaa, että keksinnön mukaisella yhdisteellä on vahva antimikrobinen aktiivisuus veressä.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden oraali myrkyllisyys on erittäin alhainen sitä verrattaessa vaikuttavaan oraaliannokseen.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on erinomainen antimikrobinen aktiivisuus sellaisia bakteereja vastaan, jotka ovat resistenttejä tai muodostuneet resistenteiksi tavallisten antibioottien kuten penisilliinin, kefalosporiinin, ampisilliinin, streptomysiinin, erytromysiinin, kanamysiinin, nalidiksiinihapon ym. suhteen.

Alan asiantuntevalle on ilmeistä, että kaavan I mukaiset yhdisteet voivat esiintyä optisesti aktiivisina muotoina, ja keksinnön suojapiiriin kuuluvat myös nämä optisesti aktiiviset muodot.

Keksinnön mukaisista yhdisteistä ja niiden suoloista voidaan muodostaa terapeuttisia koostumuksia yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävien kantaja-aineiden kanssa. Käytettäväksi sopivia kantaja-aineita ovat esimerkiksi laimennus- ja lisäaineet, kuten täyteaineet, sideaineet, kostutusaineet, hajoamista edistävät aineet, pinta-aktiiviset aineet ja liukuaineet, joita tavallisesti käytetään kulloinkin annosmuodosta riippuen tällaisten lääkkeiden valmistukseen. Antimikrobisena aineena käytetty lääke voi terapian muodosta riippuen olla erilaisissa annosmuodoissa. Tyypillisiä annosmuotoja ovat tabletit, pillerit, jauheet, nestemäiset valmisteet, suspensiot, emulsiot, rakeet, kapselit, suppositorit ja injektiovalmisteet (liuokset, suspensiot jne.).

Valmistettaessa kaavan I mukaisesta yhdisteestä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävästä suolasta farmaseuttinen koostumus tablettimuotoon voidaan käyttää monia alalla tunnettuja kantaja-aineita. Esimerkkejä kantaja-aineista ovat laimennusaineet, kuten laktoosi, sakkaroosi, natriumkloridi, glukosoliuos, urea, kalsiumkarbonaatti, kaoliini, kiteinen selluloosa ja piihappo, sideaineet, kuten vesi, etanoli, propanoli, sokerisiirappi, tärkkelysluos, gelatiiniliuos, karboksimeetyliselluloosa, sellakka, metyyliiselluloosa, kaliumfosfaatti ja polyvinyylipyrrolidoni, hajoamista edistävät aineet, kuten kuiva tärkkelys, natriumalginaatti, agar, laminaarijauhe, natriumvetykarbonaatti, kalsiumkarbonaatti, Tween, natriumlauryylisulfaatti, steariinihappomonoglyseridi, tärkkelys ja laktoosi, hajoamista estävät aineet, kuten sakkaroosi, steariinihappoglyseryyliesteri, kaakaovoi ja hydratut öljyt, imeytymistä edistävät aineet, kuten kvaternääriset ammoniumemäkset ja natrium-

lauryylisulfaatti, kosteuttavat aineet, kuten glyseroli, ja tärkkelys, adsorbentit, kuten tärkkelys, laktoosi, kaoliini, bentoniitti ja kolloidinen piihappo sekä liukuaineet, kuten puhdistettu talkki, steriinihapon suolat, boorihappojauhe, Macrogol[®] (polyetyleeniglykolin tavaramerkki, valmistaja Shinetsu Chemical Industry Co., Ltd.) ja kiinteä polyetyleeniglykoli.

Tabletit voidaan haluttaessa päällystää ja muodostaa soke-ripäällysteisiä, gelatiinipäällysteisiä, enteropäällysteisiä, kalvopäällysteisiä tabletteja tai monikerrostabletteja, joissa on kaksi tai useampia kerroksia.

Pillereiden valmistuksessa voidaan käyttää monia alalla tunnettuja kantaja-aineita. Esimerkkejä sopivista kantaja-aineista ovat täyteaineet, kuten glukoosi, laktoosi, tärkkelys, kaakaovoi, kovetetut kasviöljyt, kaoliini ja talkki, sideaineet, kuten arabikumijauhe, traganttijauhe, gelatiini ja etanoli, ja hajoamista edistävät aineet, kuten laminaaria ja agar.

Valmistettaessa farmaseuttisia valmisteita suppositorimuotoon voidaan käyttää monia alalla tunnettuja kantaja-aineita. Esimerkkejä sopivista kantaja-aineista ovat polyetyleeniglykoli, kaakaovoi, korkeammat alkoholit, korkeampien alkoholien esterit, gelatiini ja puolisynteettiset glyseridit.

Valmistettaessa injektoitavia valmisteita liuokset ja suspensiot edullisesti steriloidaan ja tehdään veren suhteen isotoniseksi. Farmaseuttisen koostumuksen valmistuksessa liuoksen tai suspension muotoon voidaan käyttää kaikkia alalla tunnettuja tavallisia laimennusaineita. Esimerkkejä sopivista laimennusaineista ovat vesi, etyylialkoholi, propyleeniglykoli, etoksyloitu isostearyylialkoholi, polyoksietyleenisorbitoli ja sorbitaaniesterit. Terapeuttiseen valmisteeseen, esim. munuaistulehdukseen käytettävään valmisteeseen voidaan lisätä natriumkloridia, glukoosia tai glyserolia sellainen määrä, että saadaan isotoninen liuos. Terapeuttinen valmiste voi lisäksi sisältää tavallisia liukenemistä edistäviä aineita, puskureita, kipua lievittäviä aineita ja säilöntäaineita ja mahdollisesti värejä, hajusteita, maku- ja makeutusaineita sekä muita lääkeaineita.

Antimikrobisena aineena käytettävään farmaseuttiseen koostumukseen sisällytetty kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen suolan

määrä ei ole erityisen rajoitettu, ja sitä voidaan vaihdella laajoissa rajoissa. Sopiva määrä yleisen kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa on yleensä noin 1 - noin 70 paino-%, edullisesti 5-50 paino-% koko koostumuksesta.

Kaavan I mukaisesta yhdisteestä muodostettua lääkevalmistetta voidaan antaa kyseessä olevalle valmistelle sopivalla tavalla. Esimerkiksi tabletteja, pillereitä, nestemäisiä valmisteita, suspensioita, emulsioita, rakeita ja kapseleita annetaan oraalisti. Injektiovalmisteita annetaan suonensisäisesti joko yksinään tai yhdessä tavallisten apuaineiden, kuten glukoosin ja aminohappojen kanssa. Lisäksi tarvittaessa terapeutista ainetta voidaan antaa yksinään intramuskulaaristi, intrakutaanisti, subkutaanista tai intraperitoneaalisti. Suppositori annetaan intrarektaalisti ja voidetta käytetään iholla.

Antimikrobisen aineen annos valitaan kulloinkin sopivaksi käytön, oireiden jne. mukaan. Yleensä keksinnön mukaisen yhdisteen annos on noin 10-500 mg/kg vrk:ssa annettuna 3-4 osa-annoksena.

I. Antimikrobinen aktiivisuus

1. Koementelmä

Seuraavien koeyhdisteiden antimikrobinen aktiivisuus määritettiin erilaisia seuraavassa lueteltuja koeorganismeja vastaan sarjalaimennusmenetelmällä agarlevyllä (Difco Co.: sydäninfuusioagar ks. Chemotherapy 22, s. 1126-1128 (1974)) ja saadut miniestoväkevyydet (mcg/ml) on esitetty seuraavassa taulukossa 1.

Kustakin koeorganismista valmistettiin näyte, joka sisälsi organismia 1×10^8 solua/ml (optinen tiheys $660 \mu\text{m} = 0,07-0,16$) ja 1×10^6 solua/ml (joka saatiin laimentamalla edellisestä 1×10^8 solua/ml sisältävästä valmisteesta).

Mikro-organismit:

1.	Escherichia	Coli	NIHJ	
2.	Escherichia	Coli	NIHJ	JC-2(IFO 12734)
3.	Klebsiella	pneumoniae		
4.	Klebsiella	pneumoniae		ST-101
5.	Proteus	rettgeri	NIH	96
6.	Proteus	morganii	IID	Kono
7.	Proteus	vulgaris	IID	OX-19
8.	Enterobacter	aerogenes		IFO 12979
9.	Enterobacter	cloacae		
10.	Yersinia	enterocolitica		0-3
11.	Yersinia	enterocolitica		0-5
12.	Hafnia	alvei		IFO 3731
13.	Pseudomonas	aeruginosa		E-2
14.	Pseudomonas	aeruginosa		NCTC 10490
15.	Pseudomonas	aeruginosa		ATCC 10145
16.	Pseudomonas	maltophilia		IFO 12692
17.	Pseudomonas	putida		IFO 13696
18.	Salmonella	typhi		0-901 (NCTC 8393)
19.	Shigella	Sonnei		EW 33
20.	Serratia	marcescens		IFO 12648
21.	Bacillus	subtilis		PCI 219
22.	Staphylococcus	aureus		FDA 209 P
23.	Streptococcus	pyogenes		IID S-23
24.	Streptococcus	pyogenes		IID Cook
25.	Streptococcus	pneumoniae		Type I
26.	Streptococcus	pneumoniae		Type II
27.	Streptococcus	pneumoniae		Type III
28.	Corinebacterium	diphtheriae		

Koeyhdisteet:

A: 8-(1-piperatsinyyli)-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*i*]kinolitsiini-2-karboksylihappohydrokloridi (keksinnön mukainen yhdiste)

B: 8-(1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*i*]kinolitsiini-2-karboksylihappohydrokloridi (keksinnön mukainen yhdiste)

C: 9-(1-piperatsinyyli)-2-metyyli-6-okso-1,2-dihydro-6H-pyrrolo[3,2,*i*]kinoliini-5-karboksylihappohydrokloridi (keksinnön mukainen yhdiste)

D: 1-(1-piperatsinyyli)-7a,8,9,10,11,11a-heksahydro-4-okso-4H-pyrido[3,2,*j*]karbatsoli-5-karboksylihappohydrokloridi (keksinnön mukainen yhdiste)

E: 1-etyyli-1,4-dihydro-7-metyyli-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylihappo (nalidiksiinihappo) (vertailuyhdiste)

F: 9-fluori-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*i*]kinolitsiini-2-karboksylihappo (flumegiini) (vertailuyhdiste)

G: Natrium-9-kloori-2-metyyli-6-okso-1,2-dihydro-6H-pyrrolo[3,2,*i*]kinoliini-5-karboksyylaatti (vertailuyhdiste)

H: 6-{2-[8-(4-asetyyli-1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*i*]kinolitsiini-2-karboksamidi]-2-fenyliasetamido}-3,3-dimetyyli-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]heptaani-2-karboksylihappo (vertailuyhdiste)

I: 6-{2-[8-(1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*i*]kinolitsiini-2-karboksamido]-2-fenyliasetamido}-3,3-dimetyyli-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]heptaani-2-karboksylihappo (vertailuyhdiste)

J: 6-{2-[8-(4-metaanisulfonyyli-1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*i*]kinolitsiini-2-karboksamido]-2-fenyliasetamido}-3,3-dimetyyli-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]heptaani-2-karboksylihappo (vertailuyhdiste)

K: 6-{2-[10-kloori-8-(1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*i*]kinolitsiini-2-karboksamido]-2-fenyliasetamido}-3,3-dimetyyli-7-okso-4-tia-1-atsabisyklo[3,2,0]heptaani-2-karboksylihappo (vertailuyhdiste).

L: 8-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo
(keksinnön mukainen yhdiste)

M: 8-(4-formyyli-1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo
(keksinnön mukainen yhdiste)

N: 8-(4-bentsoyyli-1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo
(keksinnön mukainen yhdiste)

O: 8-(4-metaanisulfonyyli-1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo
(keksinnön mukainen yhdiste)

P: 9-kloori-8-(1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo-hydrokloridi
(keksinnön mukainen yhdiste)

Q: 9-(1-piperatsinyyli)-6-okso-1,2-dihydro-6H-pyrrolo[3,2,1-*ij*]-kinoliini-5-karboksylihappo-hydrokloridi
(keksinnön mukainen yhdiste)

R: 8-(4-bentsyyli-1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo
(keksinnön mukainen yhdiste)

S: 8-(4-p-tolueenisulfonyyli-1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo
(keksinnön mukainen yhdiste)

T: 8-(1-piperatsinyyli)-9-kloori-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo-hydrokloridihydraatti
(keksinnön mukainen yhdiste)

U: 8-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-9-kloori-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo
(keksinnön mukainen yhdiste)

V: 8-(4-formyyli-1-piperatsinyyli)-9-kloori-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo
(keksinnön mukainen yhdiste)

W: 8-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-9-fluori-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappo
(keksinnön mukainen yhdiste)

Taulukko 1A
Minimiestoväkevyys

Koe- yhdiste		Koeorganismi										
		2	3	5	13	14	15	18	19	20	22	23
L	1×10^8	1,6	6,3	3,1	50	50	50	3,1	3,1	6,3	6,3	-
	1×10^6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M	1×10^8	1,6	3,1	1,6	25	12,5	25	0,8	1,6	3,1	3,1	-
	1×10^6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
N	1×10^8	6,3	6,3	6,3	100	25	50	1,6	3,1	12,5	3,1	-
	1×10^6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
O	1×10^8	6,3	6,3	6,3	100	25	100	1,6	6,3	12,5	3,1	-
	1×10^6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P	1×10^8	1,6	0,8	0,4	6,3	6,3	6,3	0,8	1,6	1,6	6,3	-
	1×10^6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Q	1×10^8	25	12,5	25	50	25	50	6,3	3,1	6,3	100	-
	1×10^6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
R	1×10^8	1,6	3,1	1,6	25	12,5	25	1,6	1,6	3,1	12,5	-
	1×10^6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S	1×10^8	1,6	3,1	3,1	50	12,5	25	1,6	3,1	6,3	6,3	-
	1×10^6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T	1×10^8	0,4	0,4	0,2	3,1	1,6	3,1	0,2	0,2	1,6	1,6	6,3
	1×10^6	0,4	0,4	0,2	3,1	1,6	1,6	0,1	0,2	1,6	1,6	3,1
U	1×10^8	0,2	0,2	0,4	6,3	1,6	3,1	0,05	0,2	0,4	0,8	3,1
	1×10^6	0,2	0,2	0,4	6,3	1,6	3,1	0,05	0,1	0,4	0,4	3,1
V	1×10^8	0,8	0,8	0,8	12,5	3,1	12,5	0,2	0,8	3,1	0,2	3,1
	1×10^6	0,8	0,8	0,8	6,3	1,6	12,5	0,2	0,4	3,1	0,2	1,6
W	1×10^8	0,4	0,4	0,4	6,3	1,6	3,1	0,1	0,2	0,4	0,4	1,6
	1×10^6	0,4	0,2	0,4	3,1	1,6	1,6	0,05	0,2	0,4	0,4	1,6
X	1×10^8	0,4	0,4	0,1	1,6	1,6	1,6	0,1	0,2	0,8	0,8	3,1
	1×10^6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Y	1×10^8	0,2	0,4	0,2	3,1	1,6	1,6	0,1	0,1	0,8	3,1	12,5
	1×10^6	0,2	0,2	0,1	3,1	1,6	1,6	0,05	0,05	0,4	3,1	6,3
Z	1×10^8	0,2	0,2	0,4	6,3	3,1	3,1	0,1	0,2	0,4	0,8	12,5
	1×10^6	0,2	0,2	0,2	3,1	3,1	3,1	0,1	0,2	0,4	0,4	6,3
a	1×10^8	0,1	0,2	0,2	1,6	1,6	1,6	0,05	0,1	0,2	0,8	6,3
	1×10^6	0,1	0,2	0,1	1,6	1,6	1,6	0,05	0,1	0,2	0,4	3,1

Samalla tavalla kuin edellä määritettiin seuraavien yhdisteiden antimikrobinen aktiivisuus erilaisia koeorganismeja vastaan, jotka aiheuttavat infektiotauteja kaloissa. Tulokset nähdään seuraavassa taulukossa 2.

Taulukko 2

Antimikrobinen aktiivisuus kalojen injektioitauteja aiheuttavia bakteereja vastaan

Koe-organismi	Minimiestoväkevyys ($\mu\text{g/ml}$) Koeyhdiste							
	B		A		C		E	
	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6
Aeromonas hydrophila IFO 12658	1,6	0,8	0,2	0,1	0,4	0,2	0,8	0,8
Aeromonas hydrophila IFO 12981	0,8	0,4	0,2	0,2	0,4	0,2	0,4	0,2
Aeromonas salmonicida IFO 12659	1,6	0,8	0,4	0,2	0,4	0,2	0,8	0,8
Aeromonas salmonicida IFO 12718	0,8	0,4	0,4	0,2	0,4	0,4	0,8	0,8
Pseudomonas fluorescens IFO 12180	6,3	6,3	3,1	3,1	3,1	3,1	>50	50
Pseudomonas fluorescens IFO 12568	50	25	25	12,5	50	25	>50	50
Vibrio anguillarum IFO 12710	12,5	3,1	3,1	3,1	3,1	1,6	1,6	0,8
Vibrio anguillarum IFO 13266	0,8	0,4	0,2	0,1	0,4	0,2	1,6	0,8

II. Hevosen seerumin lisäyksen vaikutus kinoliinijohdannaisten minimiestoväkevyyteen

Koeyhdisteiden A, C ja F minimiestoväkevyyks erillaisia, taulukossa 3 esitettyjä koeorganismeja vastaan määritettiin. Määrittäminen suoritettiin arvioimalla kunkin koeyhdisteen minimiestoväkevyyks sarjalaimennusmenetelmällä käyttäen sydäninfuusioagarlevyjä (Difco Co.), jotka sisälsivät 0, 10, 20 tai 40 tilavuus-% hevosen seerumia lopputilavuudesta, ja käyttäen koeorganismia 10^8 solua/ml (Chemotherapy 22, s. 1126-1128 (1974)).

Saadut tulokset nähdään seuraavassa taulukossa 3.

Taulukko 3

Hevosen seerumin lisäyksen vaikutus kinoliinijohdannaisten minimiestoväkevyyteen (MIC)

Koe- yhdis- te	See- rumi- pitoi- suus %	Minimiestoväkevyyks (mcg/ml)											
		Koeorganismi											
		1		2		17		16		21		27	
		10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6
F	0	1,6	1,6	0,8	0,8	0,2	0,1	0,8	0,8	0,8	0,8	50	50
	10	3,1	3,1	0,8	0,8	0,4	0,2	0,8	0,4	0,8	0,8	>50	50
	20	6,3	3,1	0,8	0,8	0,2	0,2	0,8	1,6	0,8	0,8	>50	50
	40	12,5	12,5	1,6	1,6	0,2	0,2	1,6	1,6	1,6	1,6	>50	50
C	0	12,5	12,5	1,6	1,6	0,8	0,4	1,6	1,6	3,1	1,6	6,3	3,1
	10	12,5	6,3	1,6	1,6	0,8	0,4	1,6	1,6	1,6	1,6	6,3	3,1
	20	12,5	6,3	0,8	1,6	0,8	0,4	0,8	0,4	1,6	1,6	3,1	3,1
	40	12,5	6,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	3,1	1,6
A	0	6,3	6,3	1,6	1,6	0,4	0,2	3,1	1,6	6,3	3,1	12,5	6,3
	10	6,3	3,1	0,8	0,8	0,2	0,2	1,6	1,6	3,1	3,1	6,3	6,3
	20	3,1	3,1	0,8	0,8	0,2	0,2	0,8	0,8	1,6	0,8	6,3	6,3
	40	3,1	3,1	0,4	0,4	0,2	0,2	0,8	0,4	0,8	0,8	6,3	3,1

III. Inaktivoitumissuhde ihmisseerumin vaikutuksesta

Jauhemaiseen Moni-Trol 1:een (dehydratoitu ihmisseerumi-valmiste, valmistaja: Midori Juji Co. Ltd.) lisättiin fosfaattipuskuria (1/15 mol/l), jolloin saatiin valmiste, joka sisälsi seerumiproteiinia samana pitoisuutena kuin luonnollinen ihmisseerumi; tälle valmisteelle annettiin nimi "100-%:inen ihmisseerumi", ja siitä samalla tilavuudella samaa puskuria laimennetulle valmisteelle nimitys "50-%:inen ihmisseerumi" ja toiselle nelinkertaisella puskurimäärällä laimennetulle valmisteelle "20-%:inen ihmisseerumi".

Koeyhdisteet A ja E liuotettiin kumpikin sopivaan määrään edellä valmistettuja seerumivalmisteita siten, että saatiin pitoisuudet 12,5 $\mu\text{g/ml}$ ja 3,1 $\mu\text{g/ml}$. Koevalmisteita inkuboitiin 37°C:ssa 2 tuntia, minkä jälkeen aktiivikomponentin määrä arvioitiin määrittämällä koeyhdisteen aktiivisuus ihmisseerumissa *Escherichia coli* As-19-kantaa vastaan (ymppi: 10^6 solua/ml).

Koeyhdisteiden A ja E inaktivoitumissuhde laskettiin seuraavasta yhtälöstä:

$$\text{Inaktivoitumissuhde} = \frac{C_0 - C}{C_0} \times 100$$

jossa C_0 on koeyhdisteen pitoisuus ilman seerumia ja C on aktiivisen komponentin pitoisuus seerumissa.

Tulokset nähdään seuraavassa taulukossa 4.

Taulukko 4

Koe-yhdiste	Pitoisuus (mcg/ml)	Inaktivoituminen ihmisseerumiproteiinin vaikutuksesta			
		Inaktivoitumissuhde (%) Seerumipitoisuus			
		100(%)	50(%)	20(%)	10(%)
A	12,5	-2,5	-17,9	-2,5	-2,5
	3,1	0	-26,5	0	8,2
E	12,5	76	62,4	39,2	47,2
	3,1	61,3	61,3	43,5	41,3

Akuutti myrkyllisyys

Kaavan I mukaisten keksinnön yhdisteiden akuutti myrkyllisyys määritettiin antamalla yhdistettä suonen sisäisesti (i.v.) 12 tuntia paastonneille hiirille. LD₅₀-arvot (50 %:isesti tappava annos) olivat seuraavat:

Koeyhdiste

Akuutti myrkyllisyys
LD₅₀ (i.v.) mg/kg

B

1100

Samalla tavalla määritettiin muiden koeyhdisteiden LD₅₀-arvot. Tuloksiksi saatiin 500 mg/kg ja suurempia arvoja.

Keksinnön mukaisilla koeyhdisteillä A, B, C, D, P ja T-Z sekä a on erinomainen antibakteerinen aktiivisuus Pseudomonas kantoihin (koeorganismit 13-17) Enterobacter kantoihin (koeorganismit 8 ja 9), joka aktiivisuus on parempi kuin vertailuyhdisteiden E ja F vastaava aktiivisuus. Vaikka keksinnön mukaisilla yhdisteillä L-O, Q, R ja S ei olekaan ko. vertailuyhdisteisiin nähden selvästi parempaa aktiivisuutta Pseudomonas ja Enterobacter kantoihin, ne ovat erittäin edullisia yhdisteitä, koska niiden tehokkuus ei oleellisesti vähene seerumin läsnäollessa ja ne ovat siten erittäin tehokkaita käytössä. Kuten selityksen taulukoista 3 ja 4 ilmenee, eivät keksinnön mukaiset yhdisteet A ja C menetä tehokkuuttaan seerumia lisättäessä vaikka vertailuyhdisteiden E ja F tehokkuudet tällöin huononevatkin merkittävästi.

Keksinnön mukaisille yhdisteille sekä vertailuyhdisteille määritettiin sitoutumissuhteet seuraavasti:

Valmistettiin 10 ihmisseerumi liuosta, joissa kussakin oli 12,5 ug/ml tutkittavaa yhdistettä, liuosten annettiin seistä 37°C:ssa 1 tunnin ajan, minkä jälkeen kustakin liuoksesta otettiin 3 ml:n näyte, joka suodatettiin ultrasentrifugilla (3000 kierrosta/min; 10 min), suodoksesta määritettiin siinä olevan tutkittavan yhdisteen määrä. Suodatuksen jälkeen membraanisuodatin pestiin useita kertoja fosfaattipuskurilla, minkä jälkeen suoritettiin pesuliuoksen sentrifugointi tutkittavan yhdisteen talteen ottamiseksi siitä.

$$\text{Sitoutumissuhde} = (b-c) \times 100/a$$

missä a on vertailuyhdisteen pitoisuus liuoksessa,

- jota ei ole sentrifugoitu (1/15 ml/1 fosfaattipuskuria, pH 7,4),
 b on vertailuyhdisteen pitoisuus liuoksessa, joka on suodatettu ultrasentrifugoimalla (1/15 ml/1 fosfaattipuskuri, pH 7,4), ja
 c on tutkittavan yhdisteen pitoisuus suodoksessa.

Aktiivisuuskoe suoritettiin ohutkerrosmalja-menetelmällä käyttämällä mikro-organismina *Bacillus subtilis* pc. 219-kantaa ja alustana herkistettyä levyä (Nissui Co. Ltd.).

Yhdiste	ihmisen seerumiin sitoutumissuhde (%)
B	0
L	0
M	5
N	10-20
O	5-10
Q	0
R	10-20
S	10-20
F	93-95
G	60-70

Kuten yllä olevassa taulukossa esitetyistä tuloksista käy ilmi, on keksinnön mukaisten yhdisteiden sitoutumissuhteet paljon pienempiä kuin vertailuyhdisteiden F ja G sitoutumissuhteet. Tämä merkitsee sitä, että keksinnön mukaiset yhdisteet eivät menetä tehokkuuttaan, vaikka läsnä olisikin seerumia, ja siksi niillä on erinomainen antibakteerinen aktiivisuus *in vivo*.

Sitä vastoin vertailuyhdisteet F ja G sitoutuvat seerumiin *in vivo*, mikä vähentää niiden tehokkuutta merkittävästi.

Kuten jo edellä todettiin, keksinnön mukaisilla yhdisteillä on erinomainen antibakteerinen aktiivisuus erityisesti *Pseudomonas* ja *Enterobacter* kantoihin tunnettuihin yhdisteisiin verrattuna ja lisäksi niillä on pieni sitoutumissuhde seerumiin, jolloin ne säilyttävät tehokkuutensa myös seerumin läsnäollessa.

Keksintöä kuvataan seuraavilla viite-esimerkeillä ja esimerkeillä. Jollei muuta mainita, ovat kaikki osat, prosentit ja suhteet paino-osia, -prosentteja ja suhteita. Jollei muuta mainita, niin alkuaineanalyysi suoritettiin 70-80°C:ssa alennetussa paineessa (1-2 mmHg) 6 tunnin aikana ja käyttäen veden sitomiseen P₂O₅:tä.

Viite-esimerkki 1

10 g 5-hydroksi-3,4-dihydrokarbostyriiliä lisättiin 100 ml:aan metanolia, johon oli liuotettu 3,8 g kaliumhydroksidia, ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 minuuttia, minkä jälkeen metanoli poistettiin alennetussa paineessa. Jäännökseen lisättiin bentseeniä, jolloin saatiin kiteitä, sitten bentseeni poistettiin haihduttamalla. Saatu jäännös suspendoitiin 50 ml:aan dimetyyliformamidia, ja suspensioon lisättiin tipoittain samalla jäällä jäähdyttäen ja sekoittaen 10,6 g metaanisulfonyylikloridia. Seokseen lisättiin vielä 3,5 g metaanisulfonyylikloridia ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 4 tuntia. Reaktion päätyttyä liuotin poistettiin alennetussa paineessa ja jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (silikageeli: Wako C-200, Wako Co. Ltd:n tuote, eluentti: kloroformi). Eluaatista saatu tuote kiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 5,7 g 5-metaanisulfonyylioksi-3,4-dihydrokarbostyriiliä värittöminä prismoina, sp. 227-231°C.

Viite-esimerkki 2

Samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 1 valmistettiin 5-(p-tolueenisulfonyylioksi)-3,4-dihydrokarbostyriili, sp. 215-216°C.

Viite-esimerkki 3

45 g 5-amino-3,4-dihydrokarbostyriiliä suspendoitiin 250 ml:aan 15-%:ista kloorivetyhappoa ja suspensioon lisättiin tipoittain 250 ml vettä, johon oli liuotettu 20 g natriumnitriittiä, seosta sekoitettiin sitten huoneen lämpötilassa tunnin ajan. Saatu liuos lisättiin tipoittain huoneen lämpötilassa sekoittaen liuokseen, jossa oli 41,2 g kuprokloridia 120 ml:ssa väkevää kloorivetyhappoa. Lisäyksen päätyttyä seosta kuumennettiin vesihauteessa 50-60°C:ssa sekoittaen tunnin ajan. Seos sai jäähtyä, saadut kiteet suodatettiin ja pestiin vedellä. Märät kiteet liuotettiin kloroformiin, ja liukenematon aines poistettiin suodattamalla. Liuos kuivattiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin kuumentamalla etanoliin ja liuosta käsiteltiin kuumana aktiivihielellä. Etanoliliuos väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännös kitey-

tettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin 31,5 g 5-kloori-3,4-dihydrokarbostyriiliä, sp. 193-194°C.

Viite-esimerkki 4

42,5 g 5-kloori-3,4-dihydrokarbostyriiliä suspendoitiin 250 ml:aan dioksaania, ja suspensioon lisättiin 44,3 g NaBH_4 :ää. Sitten seokseen lisättiin tipoittain huoneen lämpötilassa 67 ml etikkahappoa ($d = 1,05$), ja seosta keitettiin palautusjäähdyttään 2 tuntia, sitten liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Jäännökseen lisättiin vettä, liukenematon aines suodatettiin ja pestiin dietyylieetterillä. Vesiliuos uutettiin dietyylieetterillä, uute kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja tislattiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 36,0 g 5-kloori-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia, kp. 116-120°C/0,2 mmHg.

Viite-esimerkki 5

4,5 g 5-metaanisulfonyylioksi-3,4-dihydrokarbostyriiliä suspendoitiin 90 ml:aan dioksaania, ja suspensioon lisättiin 35 g NaBH_4 :ää ja sitten tipoittain 5,3 ml etikkahappoa. Seosta keitettiin palautusjäähdyttään tunnin ajan, sitten liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Jäännökseen lisättiin kyllästettyä natriumbikarbonaatin vesiliuosta, ja saatu sakka suodatettiin ja pestiin kloroformilla. Suodos uutettiin kloroformilla, uute kuivattiin Na_2SO_4 :llä ja liuotin poistettiin. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (silikageeli: Wako C-200 Wako Junyaku Co., Ltd.:n tuote, eluentti: kloroformi) ja eluaatista saatu tuote kiteytettiin petrolieetteristä. Uudelleen kiteyttämällä metanolista saatiin 1,9 g 5-metaanisulfonyylioksi-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia värittöminä prismoina, sp. 74-76°C.

Viite-esimerkki 6

Samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 5 valmistettiin 5-)p-tolueenisulfonyylioksi)-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia, sp. 112-113°C.

Viite-esimerkki 7

5,5 g 4-kloorihydroksi-indolia liuotettiin 80 ml:aan dioksaania, ja saatuun liuokseen suspendoitiin 6,2 g natriumboorihydriidiä ja sitten lisättiin huoneen lämpötilassa sekoittaen tipoittain 2,7 ml trifluorietikkahappoa ($d = 1,48$). Seosta keitettiin palautusjäähdyttään 4,5 tuntia, sitten liuotin poistettiin alennetussa

paineessa. Jäännökseen lisättiin vettä, ja veteen liukenematon aines suodatettiin ja pestiin dietyylieetterillä. Suodos uutettiin dietyylieetterillä, uute kuivattiin vedettämällä natriumsulfaatilla ja liuotin haihdutettiin. Jäännös tislattiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 3,9 g 4-kloori-indoliinia väritömänä öljymäisenä tuotteena, kp. $135^{\circ}\text{C}/10\text{ mmHg}$.

Viite-esimerkki 8

5 g natriumboorihydridiä lisättiin 66 ml:aan pyridiiniä, johon oli liuotettu 4,4 g 2-metyyli-4-kloori-indolia. Seokseen lisättiin samalla jäillä jäähdyttäen ja sekoittaen vähitellen 10,6 g hienoa aluminiumkloridijauhetta. Lisäyksen päätyttyä sekoitettiin huoneen lämpötilassa 27 tuntia. Sitten liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Jäännökseen lisättiin vettä, ja seos uutettiin 100 ml:lla bentseeniä. Bentseeniuute pestiin kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, sitten uute haihdutettiin kuiviin. Jäännökseen lisättiin 10-%:ista HCl-vesiliuosta, mikä aiheutti vaahtoamista. Vaahtoamisen lakattua seos neutraloitiin vesipitoisella natriumkarbonaattiliuoksella ja uutettiin 100 ml:lla bentseeniä. Uute kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös puhdistettiin silikageelipylväs-kromatografialla (eluentti: kloroformi), jolloin saatiin 3,4 g 2-metyyli-4-kloori-indolia (todettiin NMR:llä).

Viite-esimerkki 9

21,6 g etyylietoksimetyyleenimalonaattia lisättiin 22,4 g:aan 5-metaanisulfonyylioksi-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia, ja seosta kuumennettiin öljyhauteessa 110°C :ssa sekoittaen 30 minuuttia, jolloin seoksesta tislautui etanolia. Kuumennuksen jälkeen seokseen lisättiin 120 g:sta fosforihappoa ja 120 g:sta fosforipentoksidia valmistettu 240 g polyfosforihappoa, ja seoksen annettiin reagoida 140°C :een öljyhauteessa 45 minuuttia. Reaktion päätyttyä seos sai jäähtyä huoneen lämpötilaan, se kaadettiin 400 ml:aan vettä, neutraoitiin 40-%:isella NaOH-vesiliuoksella, jolloin siitä saostui kiteitä. Saadut kiteet sekoitettiin 150 ml:aan 10-%:ista NaOH-vesiliuosta, ja seosta keitettiin palautusjäähdyttäen 40 minuuttia, jolloin kiteet liukenivat muodostaen homogeenisen liuoksen. Liuosta käsiteltiin kuumana aktiivihiehellä ja se suodatettiin kuumana. Suodos sai jäähtyä, sen pH säädettiin 2:ksi, ja muodostuneet

kiteet suodatettiin. Saadut kiteet kiteytettiin uudelleen dimetyyliformamidista, jolloin saatiin 21,3 g 8-metaanisulfonyylioksi-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[i]kinolitsiini-2-karboksylihappoa valkeina neulasina, sp. 270-275°C.

Viite-esimerkki 10

21,6 g etyylietoksimetyleenimalonaattia lisättiin 30,0 g:aan 5-(p-tolueenisulfonyylioksi)-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia, ja seosta kuumennettiin 110°C:ssa öljyhauteessa sekoittaen 30 minuuttia, jona aikana seoksesta tislautui etanolia. Kuumennuksen jälkeen lisättiin 120 g:sta fosforihappoa ja 120 g:sta fosforipentoksidia valmistettu 240 g polyfosforihappoa, ja seos sai reagoida öljyhauteessa kuumennettuna 140°C:ssa 40 minuutin ajan. Reaktion päätyttyä seos sai jäähtyä huoneen lämpötilaan, sitten se kaadettiin 400 ml:aan vettä, neutraloitiin 40-%:isella NaOH-vesiliuoksella, jolloin saostui kiteitä. Kiteet sekoitettiin 150 ml:aan 10-%:ista NaOH-vesiliuosta, ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 40 minuuttia, jolloin kiteet liukenivat ja saatiin homogeeninen liuos. Liuos suodatettiin, suodos sai jäähtyä ja sen pH säädettiin 2:ksi, ja saadut kiteet suodatettiin. Uudelleenkiteyttämällä saadut raakakiteet dimetyyliformamidista saatiin 27,4 g 8-(p-tolueenisulfonyylioksi)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[i]kinolitsiini-2-karboksylihappoa valkeina neulasina, sp. yli 300°C.

Viite-esimerkki 11

4,4 g dietylietoksimetyleenimalonaattia lisättiin 3 g:aan 4-kloori-indoliinia, ja seosta kuumennettiin öljyhauteessa 110-120°C:ssa, jolloin siitä tislautui etanolia. Seokseen lisättiin 20 g polyfosforihappoa, joka oli valmistettu 10 g:sta fosforihappoa ja 10 g:sta fosforipentoksidia, ja seosta kuumennettiin öljyhauteessa 130-140°C:ssa 40 minuuttia. Reaktion päätyttyä seos sai jäähtyä 60°C:seen, se kaadettiin veteen ja neutraloitiin 10-%:isella NaOH-vesiliuoksella. Saadut kiteet suodatettiin ja pestiin vedellä. Saadut kiteet sekoitettiin 50 ml:aan 10-%:ista NaOH-vesiliuosta, ja seosta keitettiin palautusjäähdyttään öljyhauteessa tunnin ajan. Reaktion edistyessä seos muuttui homogeeniseksi liuokseksi. Liuosta käsiteltiin kuumana aktiivihiehillä, ja sitten se suodatettiin kuumana. Suodos tehtiin happameksi väkevällä kloorivetyhapolla, jolloin siitä saostui kiteitä. Uudelleenkiteyttämällä kiteet di-

metyyliformamidista saatiin 3,5 g 9-kloori-6-okso-1,2-dihydro-6H-pyrrolo[3,2,1-ij]kinoliini-5-karboksyylihappoa valkeina kiteinä, sp. 307,5°C (hajoaa).

Viite-esimerkki 12

4,4 g dietylietoksimetyleenimalonaattia lisättiin 3,4 g:aan 2-metyyli-4-kloori-indolia, ja seosta kuumennettiin öljyhauteessa 110-120°C:ssa 40 minuuttia. Seokseen lisättiin 10 g:sta fosforihappoa ja 10 g:sta fosforipentoksidia valmistettu 20 g polyfosforihappoa, ja seosta kuumennettiin öljyhauteessa 130-140°C:ssa tunnin ajan. Reaktion päätyttyä seoksen annettiin jäähtyä 60°C:seen, se kaadettiin jääveteen ja neutraloitiin 10-%:isella NaOH-vesiliuoksella. Saostuneet kiteet suodatettiin ja pestiin vedellä. Kiteitä käsiteltiin sitten 10-%:isella NaOH-vesiliuoksella (50 ml), ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen öljyhauteessa tunnin ajan. Reaktion edistyessä seos muuttui homogeeniseksi liuokseksi. Liuosta käsiteltiin kuumana aktiivihielellä, ja se suodatettiin kuumana. Suodos tehtiin happameksi väkevällä kloorivetyhapolla, jolloin siitä saostui kiteitä. Uudelleenkiteyttämällä kiteet dimetyyliformamidista saatiin 3,8 g 9-kloori-2-metyyli-6-okso-1,2-dihydro-6H-pyrrolo[3,2,1-ij]kinoliini-5-karboksyylihappoa valkeina neulasina, sp. 288-290°C.

Viite-esimerkki 13

25 g etyylietoksimetyleenimalonaattia lisättiin 21 g:aan 5-kloori-2-metyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia, ja seosta kuumennettiin öljyhauteessa 110-120°C:ssa, jolloin siitä tislautui etanolia. Seosta kuumennettiin edelleen 30 minuuttia samassa lämpötilassa, sitten siihen lisättiin 80 g:sta fosforihappoa ja 80 g:sta fosforipentoksidia valmistettu 160 g polyfosforihappoa, ja seosta kuumennettiin öljyhauteessa 130-140°C:ssa tunnin ajan. Reaktion päätyttyä reaktioseos kaadettiin 600 ml:aan vettä ja neutraloitiin 10-%:isella NaOH-vesiliuoksella, jolloin saostui kiteitä. Ne suodatettiin ja sekoitettiin 200 ml:aan 10-%:ista NaOH-vesiliuosta, ja seosta keitettiin palautusjäähdyttäen tunnin ajan, jolloin kiteet liukenivat ja saatiin homogeeninen liuos. Liuosta käsiteltiin kuumana aktiivihielellä, ja sitten se suodatettiin kuumana. Suodos sai jäähtyä, sen pH säädettiin 2:ksi väkevällä kloorivetyhapolla, jolloin siitä erottui kiteitä. Raakakiteet kiteytettiin uudelleen

dimetyyliformamidista, jolloin saatiin 22 g 8-kloori-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappoa värittöminä rombeina, sp. 290-291°C.

Viite-esimerkki 14

Samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 13 valmistettiin 3-kloori-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappoa värittöminä neulasina, sp. yli 300°C.

Viite-esimerkki 15

9 g dietylietoksimetyleenimalonaattia lisättiin 9 g:aan 5-kloori-1,2,3,4-tetrahydrokarbatsolia, ja seosta kuumennettiin sekoittaen ilman liuotinta öljyhauteessa 110°C:ssa 30 minuuttia, jolloin siitä tislautui etanolia. Tämän jälkeen lisättiin 50 g:sta fosforihappoa ja 50 g:sta fosforipentoksidia valmistettu 100 g polyfosforihappoa, ja seosta kuumennettiin öljyhauteessa 140°C:ssa 40 minuuttia. Reaktion päätyttyä seos sai jäähtyä 60°C:seen, ja se kaadettiin 500 ml:aan jäävettä, jolloin siitä saostui vaaleankeltaisia kiteitä. Saadut kiteet suodatettiin ja pestiin vedellä, sitten kiteitä keitettiin palautusjäähdyttämällä 10-%:isen NaOH-vesiliuoksen (100 ml) kanssa tunnin ajan. Kiteet liukenivat, ja saatiin homogeeninen liuos, jota käsiteltiin kuumana aktiivihiehillä ja joka suodatettiin sitten kuumana. Suodoksen pH säädettiin väkellä kloorivetyhapolla 2:ksi, jolloin saatiin 9,3 g 1-kloori-7a,8,9,10,11,11a-heksahydro-4H-pyrido[3,2,1-*jk*]karbatsoli-4-okso-5-karboksylihappoa vaaleankeltaisina kiteinä, sp. 273-275°C.

Viite-esimerkki 16

21,6 g etyylietoksimetyleeniasetoasetaattia lisättiin 18 g:aan 5-kloori-2-metyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia, ja seosta kuumennettiin öljyhauteessa 120°C:ssa 40 minuuttia, jolloin siitä tislautui etanolia. Seokseen lisättiin sitten 50 g:sta fosforihappoa ja 50 g:sta fosforipentoksidia valmistettu 100 g polyfosforihappoa, ja seosta kuumennettiin öljyhauteessa 140°C:ssa 30 minuuttia. Reaktion päätyttyä reaktioseos sai jäähtyä 60°C:seen, se kaadettiin 200 ml:aan vettä, ja sen pH säädettiin 7:ksi 40-%:isellä NaOH-vesiliuoksella, jolloin siitä saostui kiteitä. Uudelleenkiteyttämällä saadut kiteet etanoli-vesiseoksesta saatiin 15 g 8-kloori-5-metyyli-2-asetyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiinia.

Viite-esimerkki 17

8 g vedetöntä piperatsiinia lisättiin 5 g:aan 8-kloori-5-metyyli-2-asetyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiinia.

Seokseen lisättiin 70 ml heksametyylifosforihappotriamidia, ja seosta kuumennettiin 140°C:ssa öljyhauteessa 6 tuntia. Reaktion päätyttyä ylimääräinen liuotin ja piperatsiini poistettiin tislamalla alennetussa paineessa, ja jäännökseen lisättiin 100 ml etyyliasetaatia, jolloin saatiin keltaisia kiteitä. Saadut kiteet suodatettiin ja liuotettiin 300 ml:aan vettä, liuoksen pH säädettiin 1-n kloorivetyhapolla 2:ksi. Liuosta kuumennettiin, ja sitten se suodatettiin. Suodos haihdutettiin 50 ml:ksi, tehtiin alkaliseksi 10-%:isella NaOH-vesiliuoksella, jolloin saatiin 3,2 g 8-(1-piperatsinyyli)-5-metyyli-2-asetyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiinia.

Esimerkki 1

19,2 g 8-kloori-6,7-dihydro-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappoa ja 35,5 g piperatsiinia lisättiin 350 ml:aan vedetöntä dimetyylisulfoksidia, ja seosta kuumennettiin öljyhauteessa 170-180°C:ssa sekoittaen 6 tuntia. Reaktion päätyttyä liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännökseen lisättiin 500 ml vettä, ja seoksen pH säädettiin 2:ksi, ja seos suodatettiin liukenemattoman aineksen poistamiseksi. Suodos haihdutettiin alennetussa paineessa 100 ml:ksi, tehtiin alkaliseksi (pH=9,0) 10-%:isella NaOH-vesiliuoksella. Alkalinen vesiliuos uutettiin kloroformilla kloroformiliukoisten aineiden poistamiseksi, ja alkalisen vesiliuoksen annettiin sitten seistä, jolloin siitä erottui kiteitä, jotka suodatettiin. Saadut raakakiteet liuotettiin 10 ml:aan 10-%:ista NaOH-vesiliuosta, ja liuosta käsiteltiin aktiivihielellä, aktiivihieleen suodattamisen jälkeen pH säädettiin 8:ksi HCl-vesiliuoksella, saadut kiteet suodatettiin ja pestiin hyvin vedellä. Uudelleen kiteyttämällä dimetyyliformamidista saatiin 6,5 g 8-(1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappoa valkeina neulasina, sp. 267-268°C.

$C_{17}H_{19}O_3N_3 \cdot 4H_2O$:n alkuaineanalyysi

Laskettu: C 52,94 %, H 7,00 %, N 10,90 %

Saatu: C 52,91 %, H 6,78 %, N 10,75 %.

Alkuaineanalyysi suoritettiin huoneen lämpötilassa alennetussa paineessa (1-2 mmHg) 6 tunnin aikana käyttäen veden sitomiseen P_2O_5 :tä.

6,4 g 8-(1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappoa suspendoitiin 50 ml:aan vettä, ja suspensioon lisättiin 15 ml 10-%:ista HCl-vesiliuosta. Liukenematon aines suodatettiin, ja suodoksesta tislattiin pois vesi, jolloin

saatiin 5,7 g 8-(1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*i*]kinolitsiini-2-karboksyylihappohydrokloridia valkeana amorfisena aineena, sp. yli 300°C

$C_{17}H_{19}O_3N_3 \cdot HCl \cdot H_2O$:n alkuaineanalyysi

Laskettu: C 55,51 %, H 6,02 %, N 11,42 %

Saatu: C 55,43 %, H 6,00 %, N 10,57 %.

Esimerkki 2

19,5 g 8-kloori-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*i*]kinolitsiini-2-karboksyylihappoa ja 35,5 g piperatsiinia lisättiin 350 ml:aan vedetöntä dimetyylisulfoksidia, ja seosta kuumennettiin sekoittaen öljyhauteessa 170-180°C:ssa 6 tuntia. Käsittelemällä reaktioseosta samalla tavalla kuin esimerkissä 1 saatiin 5,3 g 8-(1-piperatsinyyli)-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*i*]kinolitsiini-2-karboksyylihappohydrokloridia valkeana amorfisena aineena, sp. yli 300°C.

$C_{18}H_{21}O_3N_3 \cdot HCl \cdot H_2O$:n alkuaineanalyysi

Laskettu: C 56,62 %, H 6,33 %, N 11,00 %

Saatu: C 56,71 %, H 6,33 %, N 11,00 %.

3,9 g 8-(1-piperatsinyyli)-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*i*]kinolitsiini-2-karboksyylihappohydrokloridia lisättiin 100 ml:aan vettä, ja sitten lisättiin 1-n HCl-vesiliuosta ja seosta kuumennettiin, kunnes saatiin homogeeninen liuos. Liuos tehtiin alkaliseksi (pH = 8) laimealla NaOH-liuoksella, jolloin saatiin 3,1 g 8-(1-piperatsinyyli)-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*i*]kinolitsiini-2-karboksyylihappoa värittöminä neulasina, sp. 264-265°C.

$C_{18}H_{21}O_3N_3$:n alkuaineanalyysi

Laskettu: C 66,03 %, H 6,47 %, N 12,84 %

Saatu: C 65,90 %, H 6,41 %, N 12,89 %.

Esimerkki 3

Samalla tavalla kuin esimerkissä 2 valmistettiin 8-(1-piperatsinyyli)-9-fluori-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*i*]kinolitsiini-2-karboksyylihappoa.

Esimerkki 4

4,0 g 8-kloori-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*i*]kinolitsiini-2-karboksyylihappoa ja 4,6 g N-metyylipiperatsiinia lisättiin 10 ml:aan vedetöntä dimetyylisulfoksidia, ja seosta kuumennettiin sekoittaen öljyhauteessa 150-160°C:ssa 8 tuntia. Reak-

tion päätyttyä liuotin ja ylimääräinen N-metyylipiperatsiini poistettiin alennetussa paineessa, ja jäännökseen lisättiin metanolin ja dietyylieetterin seosta, saatu sakka suodatettiin ja pestiin dietyylieetterillä. Saadut kiteet suspendoitiin 20 ml:aan 10-%:ista HCl-vesiliuosta, ja liukenematon aines poistettiin suodattamalla. Suodos puhdistettiin kromatografoimalla Amberlite LH-20 pylvällä (Tokyo Organic Chemical Industries Ltd:n tavaramerkki) (eluentti: vesi, etanoli). Eluaatti haihdutettiin kuiviin, ja jäännös kiteytettiin dimetyyliformamidista, jolloin saatiin 1,0 g 8-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappoa vaaleankeltaisina laattoina, sp. 278-280°C.

$C_{18}H_{21}O_3N_3$:n alkuaineanalyysi

Laskettu: C 66,03 %, H 6,47 %, N 12,84 %

Saatu: C 66,03 %, H 6,42 %, N 12,85 %.

Esimerkki 5

4,4 g 8,10-dikloori-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappoa ja 4,5 g piperatsiinia lisättiin 10 ml:aan vedetöntä dimetyylisulfoksidia, ja seosta kuumennettiin sekoittaen öljyhauteessa 160-170°C:ssa 7 tuntia. Reaktioseosta käsiteltiin sitten samoin kuin esimerkissä 4, jolloin saatiin 0,9 g 8-(1-piperatsinyyli)-10-kloori-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappohydrokloridia valkeana amorfiisena aineena, sp. yli 300°C.

$C_{17}H_{18}O_3Cl.HCl.H_2O$:n alkuaineanalyysi

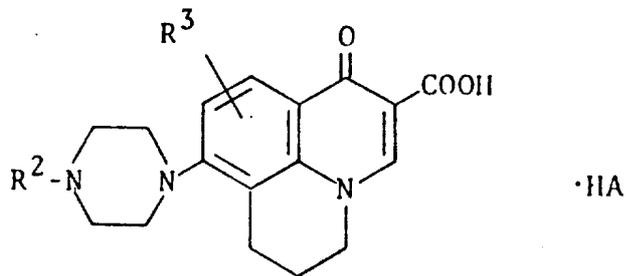
Laskettu: C 50,76 %, H 5,26 %, N 10,45 %

Saatu: C 50,68 %, H 5,24 %, N 10,53 %.

Esimerkit 6-14

Noudattamalla esimerkeissä 1-5 kuvattuja menetelmiä valmistettiin taulukossa 5 esitetyt yhdisteet, joissa on erilaisia substituentteja. Taulukossa 5 on ilmoitettu myös saadun yhdisteen kidemuoto ja sulamispiste.

Taulukko 5



Esimerkki n:o	R ²	R ³	Kiteiden väri ja muoto	HA	Sulamis- piste (°C)
6		H	valkeita kiteitä	-	yli 300
7		H	"	-	285-287
8		H	"	-	yli 300
9	CH ₃ SO ₂ -	H	"	-	yli 300
10		H	ruskeita kiteitä	-	yli 300
11		H	vaalean- keltaisia suomuja	-	274-278
12		H	valkeita kiteitä	-	yli 300
13	H	Cl (9-asema)	valkea, amorfinen	HCl	yli 300
14	CH ₃	Cl (10-asema)	"	HCl	297 (hajoaa)

Esimerkeissä 6-14 valmistettujen yhdisteiden alkuaineanalyysit nähdään seuraavassa taulukossa 6.

Taulukko 6

Esimerkki n:o	Bruttokaava	Alkuaineanalyysi					
		Laskettu			Saatu		
		C	H	N	C	H	N
6	$C_{18}H_{19}O_4N_3$	63,33	5,61	12,31	63,27	5,49	12,18
7	$C_{19}H_{21}O_4N_3$	64,21	5,96	11,83	64,13	5,95	11,81
8	$C_{24}H_{23}O_4N_3$	69,05	5,55	10,07	68,88	5,43	10,01
9	$C_{18}H_{21}O_5N_3S$	55,24	5,41	10,74	55,07	5,39	10,62
10	$C_{26}H_{23}O_5N_5$	64,32	4,78	14,43	64,09	4,61	14,27
11	$C_{24}H_{25}O_3N_3$	71,44	6,25	10,42	71,23	6,15	10,51
12	$C_{24}H_{25}O_5N_3S$	61,66	5,39	8,99	61,58	5,35	8,81
13	$C_{17}H_{18}O_3N_3Cl \cdot HCl \cdot H_2O$	50,76	5,26	10,45	50,70	5,23	10,33
14	$C_{18}H_{20}O_3N_3Cl \cdot HCl \cdot H_2O$	51,93	5,57	10,09	51,71	5,42	9,86

Esimerkki 15

19,1 g 8-(p-tolueenisulfonyylioksi)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[1j]kinolitsiini-2-karboksylihappoa ja 12,9 g piperatsiinia lisättiin 200 ml:aan vedetöntä dimetyylisulfoksidia, ja seosta kuumennettiin sekoittaen autoklaavissa 10 atm paineessa typpivirrassa 150-160°C:ssa 18 tuntia. Reaktion päätyttyä liuotin ja ylimääräinen piperatsiini poistettiin alennetussa paineessa, ja jäännökseen lisättiin metanolin ja etanolin seosta. Muodostunut sakka suodatettiin ja pestiin dietyylieetterillä. Saadut kiteet suspendoitiin veden (200 ml) ja 10-%:isen HCl-vesiliuoksen (40 ml) seokseen, ja liukenematon aines poistettiin suodattamalla. Suodos neutraloitiin kyllästetyllä natriumbikarbonaatti-

liuoksella ja puhdistettiin kromatografoimalla Amberlite LH-20 pylväällä (Tokyo Organic Chemical Industries Ltd:n tuote) (eluentti: vesi-etanoli). Eluaatin haihdutusjäännös kiteytettiin uudelleen dimetyyliformamidista, jolloin saatiin 2,7 g 8-(1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappoa valkeina neulasina, sp. 267-268°C.

Esimerkki 16

20,0 g 8-(p-nitrobentseenisulfonyylioksi)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappoa ja 12,9 g piperatsiinia lisättiin 200 ml:aan vedetöntä dimetyylisulfoksidia, ja seosta kuumennettiin autoklaavissa typpivirrassa 10 atm paineessa sekoittaen 150-160°C:ssa 17 tuntia. Käsittelemällä reaktioseosta samalla tavalla kuin esimerkissä 15 saatiin 2,1 g 8-(1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappoa valkeina neulasina, sp. 267-268°C.

Esimerkki 17

15,4 g 8-metaanisulfonyylioksi-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappoa ja 12,9 g piperatsiinia lisättiin 200 ml:aan vedetöntä dimetyylisulfoksidia, ja seosta kuumennettiin autoklaavissa typpivirrassa sekoittaen 8 atm paineessa 170-180°C:ssa 20 tuntia. Käsittelemällä reaktioseosta samalla tavalla kuin esimerkissä 15 saatiin 1,7 g 8-(1-piperatsinyyli)-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappohydrokloridia, valkeana amorfisena aineena, sp. yli 300°C.

Esimerkki 18

18,5 g 8-bentseenisulfonyylioksi-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappoa ja 12,9 g piperatsiinia lisättiin 200 ml:aan vedetöntä dimetyylisulfoksidia, ja seosta kuumennettiin autoklaavissa typpivirrassa sekoittaen 10 atm paineessa 160-170°C:ssa 20 tuntia. Käsittelemällä reaktioseosta samalla tavalla kuin esimerkissä 15 saatiin 1,5 g 8-(1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappoa valkeina neulasina, sp. 267-268°C.

Esimerkki 19

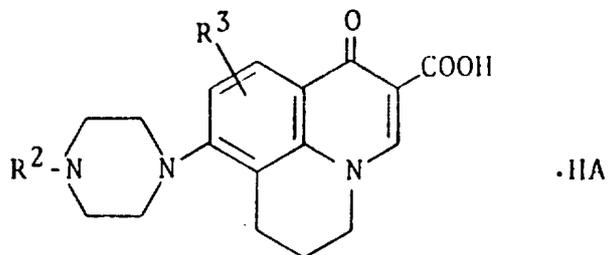
20,7 g 8-(o-metoksibentseenisulfonyylioksi)-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksyli-

happoa ja 12,9 g piperatsiinia lisättiin 200 ml:aan vedetöntä dimetyylisulfoksidia, ja seosta kuumennettiin autoklaavissa sekoittaen typpivirrassa 10 atm paineessa 150-160°C:ssa 18 tuntia. Käsittelemällä reaktioseosta samalla tavalla kuin esimerkissä 15 saatiin 2,5 g 8-(1-piperatsinyyli)-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*i*]kinolitsiini-2-karboksyylihappoa amorfisena aineena, sp. yli 300°C.

Esimerkit 20-26

Samalla tavalla kuin esimerkeissä 15-19 valmistettiin seuraavat taulukossa 7 esitetyt yhdisteet, joissa on erilaisia substituentteja. Taulukossa on myös ilmoitettu saatujen yhdisteiden kidemuodot ja sulamispisteet.

Taulukko 7



Esi- merkki n:o	R ²	R ³	Kiteiden väri ja muoto	HA	Sulamis- piste (°C)
20	CH ₃ -	H	vaaleankel- taisia laattoja	-	278-280,5
21	H	C1 (9-asema)	valkea, amorfinen	HCl	yli 300
22		H	valkeita neulasia	-	285-287
23		H	vaalean- ruskeita suomuja	-	274-278
24		H	valkeita neulasia	-	yli 300
25	CH ₃ SO ₂ -	H	"	-	yli 300
26	CH ₃ -	C1 (10-asema)	valkea amorfinen	HCl	297 (hajoaa)

Esimerkki 27

2,0 g 8-(1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*i*]kinolitsiini-2-karboksyylihappoa ja 1,2 g natriumvetykarbonaattia lisättiin 30 ml:aan vettä, ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 minuuttia. Seokseen lisättiin samalla jäillä jäähdyttäen tipoittain 5 ml asetonia, johon oli liuotettu 1,0 g bentsoylikloridia, ja sekoitusta jatkettiin samassa lämpötilassa 30 minuuttia ja sitten huoneen lämpötilassa 1,5 tuntia, saadut kiteet suodatettiin ja pestiin vedellä. Uudelleenkiteyttämällä saadut kiteet dimetyyliformamidista saatiin 2,4 g 8-(4-bentsoyyl-1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*i*]kinolitsiini-2-karboksyylihappoa valkeina neulasina, sp. yli 300°C.

Esimerkki 28

2,0 g 8-(1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*i*]kinolitsiini-2-karboksyylihappoa liuotettiin 20 ml:aan vettä, johon oli liuotettu 0,8 g kaliumhydroksidia ja liuokseen lisättiin sitten tipoittain 0,8 g metaanisulfonyylikloridia, ja saatua reaktioseosta sekoitettiin yön yli samassa lämpötilassa. Saostuneet kiteet suodatettiin ja pestiin vedellä ja liuotettiin sitten 1-n NaOH-vesiliuokseen. Liuosta käsiteltiin aktiivihielellä ja hiilen poistamisen jälkeen liuos neutraloitiin 10-%:isella HCl-vesiliuoksella, saostuneet kiteet suodatettiin ja pestiin vedellä. Uudelleenkiteyttämällä dimetyyliformamidista saatiin 1,0 g 8-(4-metaanisulfonyyli-1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*i*]kinolitsiini-2-karboksyylihappoa valkeina neulasina, sp. yli 300°C.

Esimerkki 29

2,0 g 8-(1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*i*]kinolitsiini-2-karboksyylihappoa lisättiin 20 ml:aan vettä, johon oli liuotettu 2,0 g kaliumkarbonaattia, ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 minuuttia. Kun kaikki aines oli liuenut liuokseen lisättiin 3 ml 1-n NaOH-vesiliuosta, ja sitten tipoittain ja jäillä jäähdyttäen 0,9 g bentsoylikloridia liuotettuna 10 ml:aan metanolia. Lisäyksen päätyttyä seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 3 tuntia, jolloin saatiin homogeeninen liuos. Saatua liuosta käsiteltiin kuumana aktiivihielellä, ja hiilenpoistamisen jälkeen liuos neutraloitiin 10 %:isella HCl-vesiliuoksella,

saadut kiteet suodatettiin ja pestiin vedellä. Uudelleenkiteyttämällä dimetyyliformamidista saatiin 0,25 g 8-(4-bentsyyli-1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*i*]kinolitsiini-2-karboksyylihappoa, sp. 274-278°C.

Esimerkki 30

20 ml dimetyylisulfoksidia lisättiin 9-kloori-6-okso-1,2-dihydro-6H-pyrrolo[3,2,1-*i*]kinoliini-5-karboksyylihapon (3 g) ja vedettömän piperatsiinin (6 g) seokseen, ja seosta kuumennettiin öljyhauteessa 140-150°C:ssa 6 tuntia. Reaktion päätyttyä liuotin poistettiin alennetussa paineessa, ja jäännökseen lisättiin sen liuottamiseksi 50 ml vettä. Liuosta ravisteltiin 100 ml kanssa kloroformia, vesikerros erotettiin ja sitä käsiteltiin aktiivihielellä. Vesiliuos tehtiin happameksi 10-%:isella HCl-vesiliuoksella ja suodosta käsiteltiin jälleen aktiivihielellä, sitten liuos väkevöitiin. Väkevöityyn liuokseen lisättiin etanolia, ja saostuneet kiteet kiteytettiin uudelleen etanoli-vesiseoksesta, jolloin saatiin 1,5 g 9-(1-piperatsinyyli)-6-okso-1,2-dihydro-6H-pyrrolo[3,2,1-*i*]kinoliini-5-karboksyylihappohydrokloridia vaaleankeltaisina neulasina, sp. yli 300°C.

$C_{16}H_{17}O_3N_3 \cdot HCl \cdot 4H_2O$:n alkuaineanalyysi

Laskettu: C 47,12 %, H 6,38 %, N 10,31 %

Saatu: C 47,23 %, H 6,09 %, N 10,10 %.

Esimerkki 31

20 ml dimetyylisulfoksidia lisättiin 9-kloori-2-metyyli-6-okso-1,2-dihydro-6H-pyrrolo[3,2,1-*i*]kinoliini-5-karboksyylihapon (1,6 g) ja vedettömän piperatsiinin (3 g) seokseen, ja seosta kuumennettiin öljyhauteessa 140-150°C:ssa 6 tuntia. Reaktion päätyttyä liuotin poistettiin reaktioseoksesta alennetussa paineessa, ja seokseen lisättiin jäännöksen liuottamiseksi 50 ml vettä. Liuosta ravisteltiin 100 ml:n kanssa kloroformia, vesikerros erotettiin ja sitä käsiteltiin aktiivihielellä. Vesiliuos tehtiin happameksi 10-%:isella HCl-vesiliuoksella ja suodatettiin. Suodosta käsiteltiin jälleen aktiivihielellä, ja hiilen poistamisen jälkeen suodos väkevöitiin. Lisättäessä väkevöityyn liuokseen etanolia saatiin kiteitä, jotka kiteytettiin uudelleen etanoli-vesiseoksesta, jolloin saatiin 0,9 g 9-(piperatsinyyli)-2-metyyli-6-okso-1,2-dihydro-6H-pyrrolo[3,2,1-*i*]kinoliini-5-karboksyyli-

happohydrokloridia vaaleankeltaisina neulasina, sp. 269-273°C (hajoaa).

$C_{17}H_{19}O_3N_3 \cdot HCl \cdot H_2O$:n alkuaineanalyysi

Laskettu: C 55,51 %, H 6,02 %, N 11,42 %

Saatu: C 55,47 %, H 5,98 %, N 11,29 %.

Esimerkki 32

3,1 g 1-kloori-7a,8,9,10,11,11a-heksahydro-4H-pyrido[3,2,1-jk]karbatsoli-4-okso-5-karboksylihappoa ja 5 g vedetöntä piperatsiinia lisättiin 50 ml:aan dimetyylisulfoksidia, ja seosta kuumennettiin öljyhauteessa 140-150°C:ssa sekoittaen 4 tuntia. Reaktion päätyttyä liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Jäännökseen lisättiin 200 ml vettä ja 200 ml kloroformia ja ravistamisen jälkeen kerrokset erotettiin. Vesikerroksen pH säädettiin 3:ksi, ja sitten se suodatettiin. Suodosta käsiteltiin aktiivihielessä, ja hiilen poistamisen jälkeen suodos väkevöitiin, jolloin saatiin vaaleankeltainen sakka. Sakka pestiin pienellä vesimäärällä ja kuivattiin, jolloin saatiin 1,3 g 1-(1-piperatsinyyli)-7a,8,9,10,11,11a-heksahydro-4H-pyrido[3,2,1-jk]karbatsoli-4-okso-5-karboksylihappohydrokloridia, sp. 289-294°C (hajoaa).

$C_{20}H_{23}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O$:n alkuaineanalyysi

Laskettu: C 54,12 %, H 6,76 %, N 9,47 %

Saatu: C 53,77 %, H 6,95 %, N 9,18 %

Esimerkki 33

a) 3 g jodia ja 20 ml pyridiiniä lisättiin 2,75 g:aan 8-(1-piperatsinyyli)-5-metyyli-2-asetyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*i*]kinolitsiinia, ja seosta kuumennettiin 100°C:ssa tunnin ajan. Reaktion päätyttyä saostuneet kiteet suodatettiin ja pestiin 10 ml:lla kylmää pyridiiniä ja 10 ml:lla metanolia, jolloin saatiin 8-(1-piperatsinyyli)-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*i*]kinolitsiini-2-karbonyylimetyylipyridiniumjodidia.

b) Kohdassa (a) saatu tuote lisättiin 50 ml:aan metanolia, seokseen lisättiin 50 ml 10-%:ista NaOH-vesiliuosta, ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttären tunnin ajan. Reaktion päätyttyä metanoli poistettiin tislamalla alennetussa paineessa, ja saadun väkevöitteen pH säädettiin 7:ksi 1-n HCl-vesiliuoksella, jolloin saatiin 1,8 g 8-(1-piperatsinyyli)-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-

1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksyylihappoa värittöminä neulasina, sp. 264-265°C.

Saatu yhdiste muutettiin vastaavaksi happoadditiosuolaksi kloorivetyhapon avulla, jolloin saatiin 8-(1-piperatsinyyli)-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksyylihappohydrokloridia valkeana amorfisena aineena, sp. yli 300°C.

Esimerkki 34

Samalla tavalla kuin esimerkissä 33 valmistettiin 8-(1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksyylihappoa valkeina neulasina, sp. 267-268°C.

Esimerkki 35

Samalla tavalla kuin esimerkissä 33 valmistettiin 8-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksyylihappoa vaaleankeltaisina laattoina, sp. 278-280,5°C.

Esimerkki 36

Samalla tavalla kuin esimerkissä 33 valmistettiin 8-(1-piperatsinyyli)-10-kloori-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksyylihappohydrokloridia valkeana amorfisena aineena, sp. yli 300°C.

Esimerkki 37

Samalla tavalla kuin esimerkissä 33 valmistettiin 8-(4-bentsoyyl-1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksyylihappoa valkeina neulasina, sp. yli 300°C.

Esimerkki 38

Samalla tavalla kuin esimerkissä 33 valmistettiin 8-(4-bentsyyli-1-piperatsinyyli)-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksyylihappoa vaaleankeltaisina suomuina, sp. 274-278°C (hajoaa).

Esimerkki 39

Samalla tavalla kuin esimerkissä 33 valmistettiin 9-(1-piperatsinyyli)-2-metyyli-6-okso-1,2-dihydro-6H-pyrrolo[3,2,1-*ij*]kinoliini-5-karboksyylihappohydrokloridia vaaleankeltaisina neulasina, sp. 269-273°C (hajoaa).

Esimerkki 40

Samalla tavalla kuin esimerkissä 33 valmistettiin 9-(1-

piperatsinyyli)-6-okso-1,2-dihydro-6H-pyrrolo[3,2,1-ij]kinoliini-5-karboksylihappohydrokloridia vaaleankeltaisina neulasina, sp. yli 300°C.

Esimerkki 41

Samalla tavalla kuin esimerkissä 33 valmistettiin 1-(1-piperatsinyyli)-7a,8,9,10,11,11a-heksahydro-4H-pyrido[3,2,1-jk]karbatsoli-4-okso-5-karboksylihappohydrokloridia, sp. 289-294°C (hajoaa).

Esimerkki 42

8,9-dikloori-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[ij]-kinolitsiini-2-karboksylihapon annettiin reagoida esimerkissä 1 kuvatulla tavalla piperatsiinin, 1-metyylipiperatsiinin, 1-etyylipiperatsiinin tai 4-formyylipiperatsiinin kanssa, jolloin saatiin vastavasti seuraavat yhdisteet:

8-(1-piperatsinyyli)-9-kloori-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[ij]kinolitsiini-2-karboksylihappo. Valkoisten rombisten kiteiden sulamispiste 246-247°C.

8-(1-piperatsinyyli)-9-kloori-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[ij]kinolitsiini-2-karboksylihappomonohydrokloridimonohydraatti. Valkoisten amorfisten kiteiden sulamispiste 306-307°C (hajoaa tummumisen jälkeen).

8-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-9-kloori-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[ij]kinolitsiini-2-karboksylihappo. Valkoisten rombisten kiteiden sulamispiste 292-293°C.

8-(4-etyyli-1-piperatsinyyli)-9-kloori-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[ij]kinolitsiini-2-karboksylihappomonohydrojodidimonohydraatti. Valkoisten rombisten kiteiden sulamispiste 271-272°C.

8-(4-formyyli-1-piperatsinyyli)-9-kloori-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[ij]kinolitsiini-2-karboksylihappo. Valkoisten rombisten kiteiden sulamispiste 262-265°C.

Esimerkki 43

8-kloori-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[ij]kinolitsiini-2-karboksylihapon annettiin reagoida esimerkissä 1 kuvatulla tavalla 1-formyylipiperatsiinin kanssa, jolloin saatiin 8-(4-formyyli-1-piperatsinyyli)-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[ij]kinolitsiini-2-karboksylihappoa valkeina rombisina kiteinä, sp. 300°C tai yli.

Esimerkki 44

Seosta, jossa oli 1,8 g 9-fluori-8-kloori-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[ij]-kinolitsiini-2-karboksylihappoa, 36 ml N-metyylipiperatsiinia ja 15 ml heksametyylifosforihappotriamidia,

kuumennettiin 150-160°C:ssa 4 tuntia. Kun reaktio on mennyt loppuun, poistettiin liuotin tislaamalla alennetussa paineessa ja jäännös pestiin 10 ml:lla etyyliasettaattia. Saadut raakakiteet sekoitettiin 100 ml:aan vettä ja liuoksen pH säädettiin etikkahapolla arvoon 4. Liukenemattomat aineet poistettiin suodattamalla ja suodosta käsiteltiin aktiivihieillä, minkä jälkeen se väkevöitiin alennetussa paineessa. Jäännös sekoitettiin 20 ml:aan vettä ja liuoksen pH säädettiin 10 %:isella natriumhydroksidin vesiliuoksella arvoon 9, minkä jälkeen se uutettiin 80 ml:lla kloroformia. Kun uutosto oli kuivattu vedettömällä natriumsulfaattilla ja väkevöity, se puhdistettiin silikageelipylväskromatografilla [silikageeli: Wako C-200, Wako Junyaku Co., Ltd:n tavaramerkki; eluentti: kloroformi-metanoli (tilavuussuhteessa 9:1)], jolloin saatiin 0,8 g 8-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-9-fluori-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksyylihappoa valkeina rombisina kiteinä, sp. 262-263°C.

Esimerkki 45

Seosta, jossa oli 3 g 9-fluori-8-bromi-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksyylihappoa, 3,8 g vedetöntä piperatsiinia ja 30 ml heksametyylifosforihappotriamidia, kuumennettiin vesihauteella 150-160°C:ssa 5 tuntia argonkaasuvirrassa. Kun reaktio oli mennyt loppuun, poistettiin liuotin alennetussa paineessa, minkä jälkeen jäännökseen lisättiin 20 ml etyyliasettaattia. Saostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla. Saadut kiteet liuotettiin 300 ml:aan vettä ja liuoksen pH säädettiin etikkahapolla arvoon 4. Kun liuokseen oli lisätty aktiivihieiltä ja se oli suodatettu, väkevöitiin suodos alennetussa paineessa. Raakakiteet kiteytettiin uudelleen isopropanoli-vesiseoksesta, jossa tilavuussuhde oli 2:1, jolloin saatiin 2,7 g 8-(1-piperatsinyyli)-9-fluori-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksyylihappo-hydrobromidia rombisina kiteinä, sp. 300°C tai yli.

$C_{18}H_{20}N_3O_3F \cdot HBr \cdot H_2O$:n alkuaineanalyysi

Laskettu: C 48,65 %, H 5,18 %, N 9,46 %

Saatu: C 48,53 %, H 5,11 %, N 9,32 %.

Esimerkki 46

Esimerkin 44 mukaisesti valmistettua 8-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-9-fluori-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksyylihappoa lisättiin 48 %:iseen bromivetyhappoon, minkä jälkeen liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa. Jäännös uudelleen kiteytettiin isopropanoli-vesiseoksesta, jossa tilavuussuhde oli 2:1, jolloin saatiin 8-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-

9-fluori-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihappohydrobromidimonohydraattia valkeina kiteinä, sp.298-299°C (hajoaa). Esimerkki 47

8,9-dikloori-2-metyyli-6-okso-1,2-dihydro-6H-pyrrolo[3,2,1-*ij*]-kinoliini-5-karboksylihapon annettiin reagoida esimerkissä 30 kuvatulla tavalla piperatsiinin, 1-metyylipiperatsiinin, 1-formyyli-piperatsiinin tai 1-asetyyli-piperatsiinin kanssa, jolloin saatiin vastaavasti seuraavat yhdisteet:

8-kloori-9-(1-piperatsinyyli)-2-metyyli-6-okso-1,2-dihydro-6H-pyrrolo[3,2,1-*ij*]kinoliini-5-karboksylihappo. Vaaleankeltaisten rombisten kiteiden sulamispiste 258-260°C.

8-kloori-9-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-2-metyyli-6-okso-1,2-dihydro-6H-pyrrolo[3,2,1-*ij*]kinoliini-5-karboksylihappo. Vaaleankeltaisten rombisten kiteiden sulamispiste 273-276°C.

8-kloori-9-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-2-metyyli-6-okso-1,2-dihydro-6H-pyrrolo[3,2,1-*ij*]kinoliini-5-karboksylihappo.

8-kloori-9-(4-asetyyli-1-piperatsinyyli)-2-metyyli-6-okso-1,2-dihydro-6H-pyrrolo[3,2,1-*ij*]kinoliini-5-karboksylihappo.

Esimerkki 48

8-fluori-9-jodi-2-metyyli-6-okso-1,2-dihydro-6H-pyrrolo[3,2,1-*ij*]kinoliini-5-karboksylihapon annettiin reagoida esimerkissä 30 kuvatulla tavalla piperatsiinin, 1-metyylipiperatsiinin tai 1-formyyli-piperatsiinin kanssa, jolloin saatiin vastaavasti seuraavat yhdisteet:

8-fluori-9-(1-piperatsinyyli)-2-metyyli-6-okso-1,2-dihydro-6H-pyrrolo[3,2,1-*ij*]kinoliini-5-karboksylihappo.

8-fluori-9-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-2-metyyli-6-okso-1,2-dihydro-6H-pyrrolo[3,2,1-*ij*]kinoliini-5-karboksylihappo. Valkeiden rombisten kiteiden sulamispiste 242-244°C.

8-fluori-9-(4-formyyli-1-piperatsinyyli)-2-metyyli-6-okso-1,2-dihydro-6H-pyrrolo[3,2,1-*ij*]kinoliini-5-karboksylihappo.

Esimerkki 49

9-fluori-8-bromi-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksylihapon annettiin reagoida esimerkissä 1 kuvatulla tavalla 1-formyyli-piperatsiinin, 1-asetyyli-piperatsiinin, 1-propionyyli-piperatsiinin tai 1-etyyli-piperatsiinin kanssa, jolloin saatiin vastaavasti seuraavat yhdisteet:

8-(4-formyyli-1-piperatsinyyli)-9-fluori-5-metyyli-6,7-dihydro-

1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksyylihappo. Valkeiden rombisten kiteiden sulamispiste 300°C tai yli.

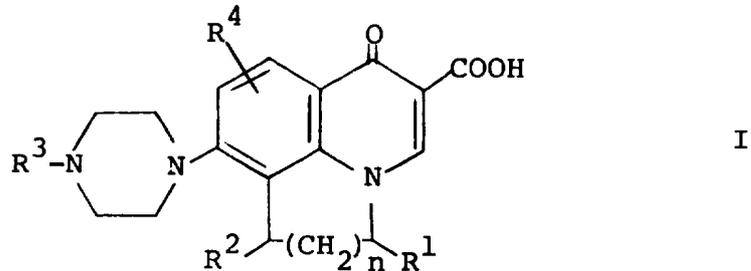
8-(4-asetyyli-1-piperatsinyyli)-9-fluori-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksyylihappo. Valkeiden rombisten kiteiden sulamispiste 247-249°C.

8-(4-propionyyli-1-piperatsinyyli)-9-fluori-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksyylihappo. Valkeiden rombisten kiteiden sulamispiste 272-274°C.

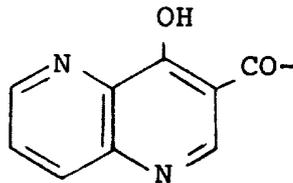
8-(4-etyyli-1-piperatsinyyli)-9-fluori-5-metyyli-6,7-dihydro-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksyylihappo. Valkeiden rombisten kiteiden sulamispiste 253-255°C.

Patenttivaatimus:

Menetelmä uusien, antimikrobisina aineina käyttökelpoisten piperatsinyyllibentsoheterosyklisten yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava I:

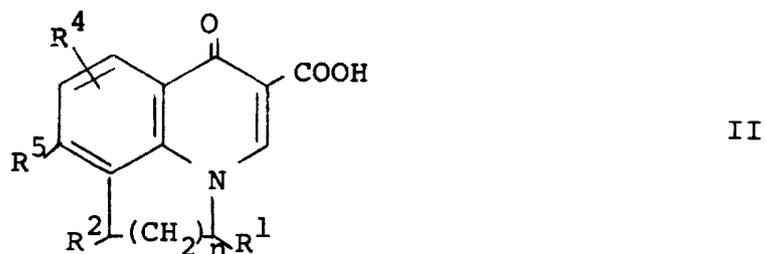


jossa R^1 on vety tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, R^2 on vety, R^3 on vety, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkanoyyli, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkaanisulfonyyli, fenyylistä ja 1-4 hiiliatomia sisältävästä alkyleenistä muodostunut fenyylialkyyli, bentsoyyli, p-tolueenisulfonyyli tai kaavan:

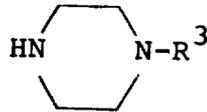


mukainen ryhmä, R^4 on vety tai halogeeni, n on kokonaisluku 0 tai 1, ja kun n on 0, niin R^1 ja R^2 voivat yhdessä muodostaa sykloheksaanirenkaan hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat liittyneet, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n - n e t t u siitä, että

a) piperatsinyyllibentsoheterosyklinen yhdiste, jolla on kaava II:



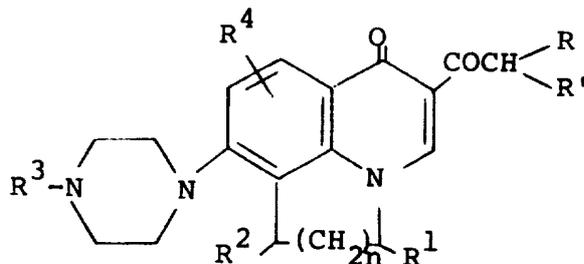
jossa R^1 , R^2 , R^4 ja n merkitsevät samaa kuin edellä, ja R^5 on halogeeni, alempi alkaanisulfonyylioksi tai aryyliisulfonyylioksi, saateetaan reagoimaan piperatsiinin kanssa, jolla on kaava III:



III

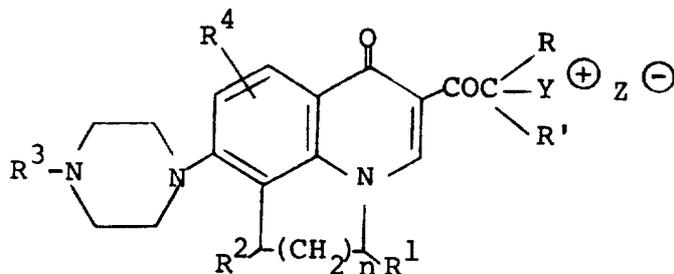
jossa R^3 merkitsee samaa kuin edellä, jolloin kaavan III mukaisen yhdisteen ja kaavan II mukaisen yhdisteen välinen moolisuhde on edullisesti vähintään ekvimolaarinen, edullisimmin 1:1-5:1, ja jolloin reaktio suoritetaan edullisesti pelkistävän aineen läsnäollessa, edullisesti 100-250°C:ssa, edullisimmin 140-200°C:ssa, 5-20 tunnin kuluessa, edullisesti 1-10 ilmakehän paineessa, tai

b) yhdiste, jolla on kaava I':



I'

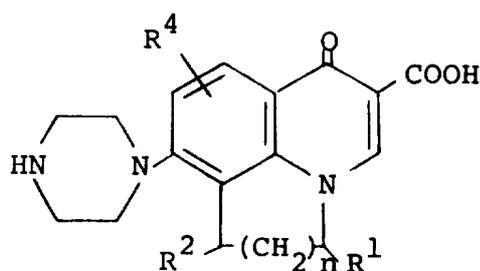
jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ja n merkitsevät samaa kuin edellä ja R ja R' merkitsevät kumpikin vetyä tai alempaa alkyyliä, saatetaan reagoimaan tertiäärisen typpiämin sisältävän aromaattisen heterosyklisen yhdisteen tai trialkyyliamiinin kanssa anionin luovuttavan yhdisteen läsnäollessa, jolloin tertiäärisen typpiämin sisältävää aromaattista heterosyklistä yhdistettä tai trialkyyliamiinia ja anionin luovuttavaa yhdistettä käytetään edullisesti vähintään ekvimolaarinen määrä kaavan I' mukaiseen yhdisteeseen verrattuna, edullisimmin 1-2 moolia kaavan I' mukaisen yhdisteen moolia kohti, yhdisteen saamiseksi, jolla on kaava I'':



I''

jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R , R' ja n merkitsevät samaa kuin edellä, Y^{\oplus} merkitsee tertiäärisen typpiatomin sisältävää aromaattista jäännöstä, joka on liittynyt yhdisteeseen typpiatominsa välityksellä tai trialkyyl ammoniumryhmää, ja Z^{\ominus} merkitsee anionia, jolloin reaktio suoritetaan edullisesti lämpötilassa, joka on noin huoneen lämpötilan ja noin 120°C :n välillä, edullisimmin lämpötilassa $50-100^{\circ}\text{C}$, $0,5-6$ tuntia, ja saatu kaavan I' mukainen yhdiste hydrolysoidaan, jolloin hydrolysointi suoritetaan edullisesti hapon tai emäksen läsnäollessa, edullisesti inertissä liuottimessa tai trialkyylamiinia sisältävässä vesipitoisessa väliaineessa, edullisesti alemman alkoholin läsnäollessa, edullisesti $20-150^{\circ}\text{C}$:ssa, edullisimmin $80-120^{\circ}\text{C}$:ssa, $0,5-6$ tuntia, tai

c) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^3 on muu kuin vety, saatetaan yhdiste, jolla on kaava Ia:



Ia

jossa R^1 , R^2 , R^4 ja n merkitsevät samaa kuin edellä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava XIII:

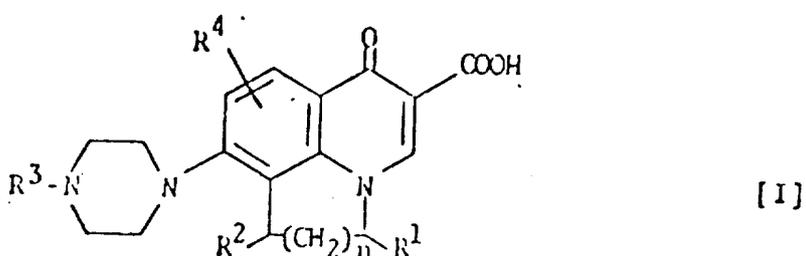


XIII

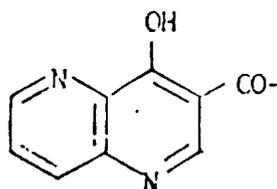
jossa R^3 merkitsee samaa kuin edellä ja X on halogeeni, ja haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

Patentkrav:

Förfarande för framställning av nya, såsom antimicrobica användbara piperazinylbensoheterocykliska föreningar med formeln I:

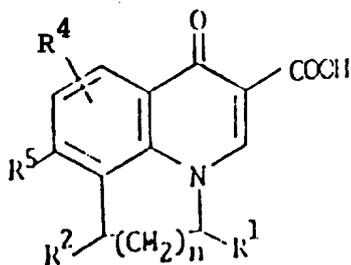


vari R^1 är väte eller alkyl med 1-4 kolatomer, R^2 är väte, R^3 är väte, alkyl med 1-4 kolatomer, alkanoyl med 1-4 kolatomer, alkan-sulfonyl med 1-4 kolatomer, fenylalkyl som bildats av fenyl och alkylen med 1-4 kolatomer, bensoyl, p-toluensulfonyl eller en grupp med formeln:



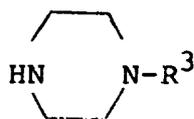
R^4 är väte eller halogen; n är ett heltal 0 eller 1, och då n är 0, kan R^1 och R^2 gemensamt bilda en cyklohexanring tillsammans med kolatomerna vid vilka de är bundna, och farmaceutiskt godtagbara salter därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en piperazinylbensoheterocyklisk förening med formeln II:



(II)

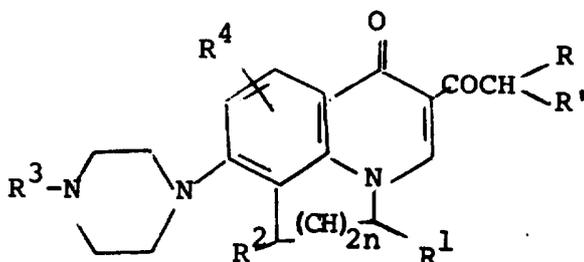
vari R^1 , R^2 , R^4 och n betecknar detsamma som ovan och R^5 är halogen, lägre alkansulfonyloxi eller arylsulfonyloxi, omsätts med en piperazin med formeln III:



(III)

vari R^3 betecknar detsamma som ovan, varvid ett molförhållande mellan föreningen med formeln III och föreningen med formeln II är fördelaktigt minst ekvimolar, fördelaktigast 1:1 - 5:1, och varvid reaktionen genomförs fördelaktigt i närvaro av ett reduceringsmedel, fördelaktigt vid 100-250°C, fördelaktigast vid 140-200°C, under 5-20 timmar, fördelaktigt under ett tryck av 1-10 atmosfärer, eller

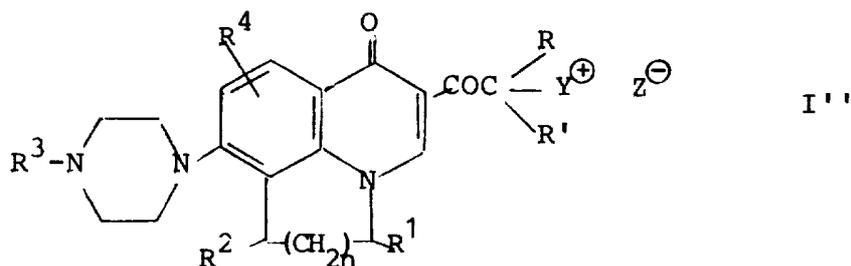
b) en förening med formeln I':



I'

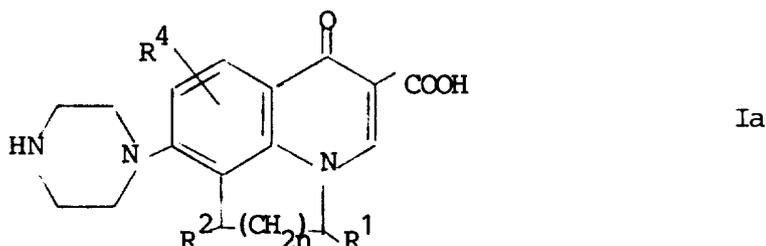
vari R^1 , R^2 , R^3 , R^4 och n betecknar detsamma som ovan och R och R' betecknar vardera väte eller lägre alkyl, omsätts med en aromatisk

heterocyklisk förening innehållande en tertiär kväveatom eller med en trialkylamin i närvaro av en anjondonerande förening, varvid den aromatiska heterocykliska föreningen innehållande en tertiär kväveatom eller trialkylaminen och den anjondonerande föreningen används fördelaktigt minst en ekvimolar mängd i jämförelse med föreningen med formeln I', fördelaktigast 1-2 mol per mol av föreningen med formeln I', för erhållande av en förening med formeln I'':



vari R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R , R' och n betecknar detsamma som ovan, Y^+ betecknar en aromatisk rest innehållande en tertiär kväveatom och bunden till föreningen genom förmedling av dess kväveatom eller en trialkylammoniumgrupp, och Z^- betecknar en anjon, varvid reaktionen genomförs fördelaktigt vid en temperatur som är mellan ca rumstemperatur och ca 120°C , fördelaktigast vid en temperatur av $50-100^\circ\text{C}$, 0,5-6 timmar och den erhållna föreningen med formeln I'' hydrolyseras, varvid hydrolyseringen genomförs fördelaktigt i närvaro av en syra eller bas, fördelaktigt i ett inert lösningsmedel eller i ett vattenhaltigt medium innehållande trialkylamin, fördelaktigt i närvaro av en lägre alkohol, fördelaktigt vid $20-150^\circ\text{C}$, fördelaktigast vid $80-120^\circ\text{C}$, 0,5-6 timmar, eller

c) för framställning av en förening med formeln I, vari R^3 är annan än väte, en förening med formeln Ia:



vari R^1 , R^2 , R^4 och n betecknar detsamma som ovan, omsätts med en förening med formeln XIII:



XIII

vari R^3 betecknar detsamma som ovan och X är halogen, och
ifall önskvärt, omvandlas den erhållna föreningen med formeln I till ett farmaceutiskt godtagbart salt.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

-