

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

228519

(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 25 09 81

(21) (PV 7089-81)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 26 09 80
(8031106 a 8031162) Velká Británie

(40) Zveřejněno 15 09 83

(45) Vydáno 15 08 86

(51) Int. Cl.³

C 07 D 215/02

C 07 D 215/18//

A 61 K 31/47

(72)

Autor vynálezu

DAVIES ROY VICTOR, SUTTON-IN-ASHFIELD (Velká Británie)

(73)

Majitel patentu

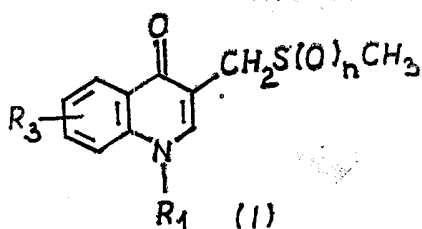
THE BOOTS COMPANY PLC., NOTTINGHAM (Velká Británie)

(54) Způsob výroby nových chinolonů

1

Vynález se týká nových chinolonových derivátů majících terapeutickou účinnost jako antihypertenzivní činidla.

Vynález popisuje způsob výroby nových chinolonů obecného vzorce I



ve kterém

n má hodnotu 0, 1 nebo 2,

R_1 představuje alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a

R_3 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, methoxyskupinu, atom halogenu nebo trifluormethylovou skupinu.

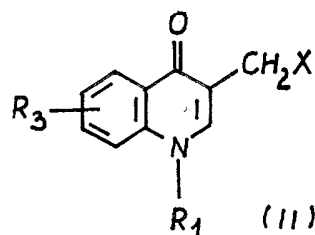
Symbol R_1 znamená s výhodou methylovou skupinu. Atomem halogenu ve významu symbolu R_3 je s výhodou atom chloru, bromu nebo fluoru, zejména chloru nebo fluoru.

Bylo zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce I vykazují cennou antihypertenzivní

2

účinnost. Tyto sloučeniny po podání hypertenzivním savcům snižují krevní tlak.

V souladu s vynálezem se sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I vyrábějí tak, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R_1 a R_3 mají shora uvedený význam a X představuje atom halogenu, s výhodou chloru, nebo acetoxyskupinu,

nechá reagovat se zdrojem methanthiolátových aniontů $\text{CH}_3\text{S}^\ominus$ nebo methansulfínátových aniontů $\text{CH}_3\text{S}^\ominus\text{O}_2$, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém n má hodnotu 0 nebo 2, načež se popřípadě získaná sloučenina, v níž n má hodnotu 0, oxiduje za vzniku odpovídající sloučeniny, v níž n má hodnotu 1, nebo/a se získaná sloučenina, v níž n má hodnotu 0 nebo 1, popřípadě oxiduje za vzniku odpovídající sloučeniny, v níž n má hodnotu 2.

Reakcí s methanthiolátovým aniontem se získají sloučeniny, v nichž n má hodnotu 0 a reakcí s methansulfínátovým aniontem se získají sloučeniny, v nichž n má hodnotu 2. Každý z výše uvedených aniontů se účelně získá za použití vhodné soli s alkalickým kovem, například soli sodné. Reakce se provádí způsobem obvyklým pro tento druh reakcí. Sloučeniny obecného vzorce II jsou nové a lze je připravit metodami známými pro přípravu analogických látek.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém n má hodnotu 1, se připravují oxidací odpovídajících sloučenin, v nichž n má hodnotu 0. Podobně pak sloučeniny obecného vzorce I, v němž n má hodnotu 2, je možno připravit oxidací odpovídajících sloučenin, v nichž n má hodnotu 0 nebo 1. Tyto oxidace je možno uskutečnit způsobem obvyklým pro tento druh reakcí, například za použití organické perkyseliny jako oxidačního činidla.

Je pochopitelné, že sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I, v němž n má hodnotu 1, obsahují v seskupení CH_3SO —centrum chiralit na atomu síry. Takovéto sloučeniny tedy mohou existovat ve dvou enantiomerních formách. Vynález zahrnuje jak oba enantiomery, tak jejich racemickou směs.

Terapeutická účinnost chinolonů obecného vzorce I byla prokázána testy, a to

(A) orální aplikací testovaných látek kmenu spontánně hypertensivních krys a

(B) intraduodenální aplikací testovaných látek kmenu normotensivních krys.

Tyto testy se provádějí následujícím způsobem.

Test A

K testu se používají krysy samice o hmotnosti 180 až 240 g, kmene spontánně hypertensivních krys (Aoki-Okamoto). Před podáním testované látky se krysy, rozdělené do skupin po čtyřech zvířatech, nechají přes noc hladovět. Krevní tlak se stanovuje následujícím způsobem. Krysy se vloží do kle-

ce s teplotou 38°C tak, že jejich ocasy vyčnívají otvory klece. V těchto klecích se krysy ponechají 30 minut, načež se změří jejich krevní tlak za pomoci nafukovací manžety umístěné okolo báze jejich ocasu, přičemž pulsace tepny se sleduje pneumatickým převáděčem pulsu. Manžeta se nafoukne tlakem vyšším než je očekávaný krevní tlak, načež se tlak v manžetě postupně snižuje. Tlak v manžetě, při němž se znovu objeví pulsace tepny, se pokládá za krevní tlak. Pokusné krysy se z klece vyjmou a každé skupině se orálně podá určitá dávka testované sloučeniny ve formě roztoku nebo suspenze v 0,25 % vodné karboxymethylcelulóze. Kromě měření před podáním testované látky se krevní tlak měří ještě za 1,5 a 5,0 hodin po podání. Testovaná látka se pokládá za účinnou v případě, že při její aplikaci se v kterémkoli z těchto časových intervalů zjistí snížení krevního tlaku o 20 % nebo více.

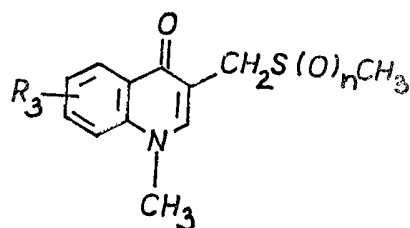
Test B

K testu se používají samci normotensivních krys (kmen Wistar) o hmotnosti 210 až 240 g. Krysy se anestetizují a do jejich krkavice a dvanáctníku se zavedou kanyly. Krevní tlak se zaznamenává elektronicky za použití převáděče tlaku spojeného s kanylou v krkavici. Testovaná sloučenina se aplikuje do dvanáctníku ve formě roztoku nebo suspenze v 0,25% vodné karboxymethylcelulóze.

Krevní tlak se zaznamenává před aplikací testované látky a za 30 minut po aplikaci. Jako výsledek se bere průměr hodnot zjištěný u tří krys používaných pro testování každé dávky účinné látky. Sloučeniny, které působí zřetelný pokles krevního tlaku (14% nebo vyšší během 30 minut po podání testované látky), související s podáním testované látky, se označují jako účinné.

Sloučeniny uvedené v následující tabulce 1 jsou účinné při testu A v dávce 90 mg/kg nebo v dávce nižší a představují výhodné látky podle vynálezu.

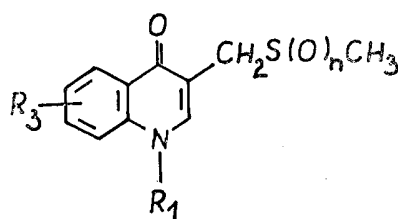
TABULKA 1



Sloučenina	n	R ₃
1	2	H
2	0	7-Cl
3	1	7-Cl
4	2	7-Cl
5	1	7-CF ₃
6	2	7-CF ₃
7	2	7-F
8	2	6-F
9	2	7-CH ₃

Sloučeniny uvedené v následující tabulce 2 nejsou v dávce 90 mg/kg účinné při testu A, jsou však účinné při testu B v dávce 90 mg/kg.

TABULKA 2



Sloučenina	R ₁	n	R ₃
10	CH ₃	2	8-OCH ₃
11	CH ₃	1	6-F
12	CH ₃	1	7-C ₂ H ₅
13	CH ₃	2	7-C ₂ H ₅
14	CH ₃	1	8-Cl
15	CH ₃	0	7-Br
16	CH ₃	1	7-Br
17	CH ₃	2	7-Br
18	CH ₃	2	7-t-C ₄ H ₉
19	CH ₃	0	H
20	CH ₃	1	H
21	CH ₃	0	7-CF ₃
22	CH ₃	0	6-OCH ₃
23	CH ₃	2	6-OCH ₃
24	CH ₃	0	7-OCH ₃
25	CH ₃	1	7-OCH ₃
26	CH ₃	2	7-OCH ₃
27	CH ₃	0	8-OCH ₃
28	CH ₃	1	8-OCH ₃
29	CH ₃	0	7-F
30	CH ₃	1	7-F
31	CH ₃	1	8-F
32	CH ₃	2	8-F
33	CH ₃	0	6-CH ₃
34	CH ₃	1	6-CH ₃
35	CH ₃	2	6-CH ₃
36	CH ₃	0	6-Cl

Sloučenina	R ₁	n	R ₃
37	CH ₃	1	6-Cl
38	CH ₃	2	6-Cl
39	CH ₃	0	8-Cl
40	CH ₃	2	8-Cl
41	CH ₃	0	7-t-C ₄ H ₉
42	CH ₃	1	7-t-C ₄ H ₉
43	n-C ₃ H ₇	2	H

Sloučeniny 10 až 18 jsou zvlášť účinné při testu B a představují výhodné látky ze sloučenin uvedených v tabulce 2.

Při terapeutické aplikaci se nové chinolony podle vynálezu podávají v běžných lékových formách, jako jsou například tablety, kapsle, čípky a sterilní injekční preparáty. Tato látky se mohou podávat enterálně nebo parenterálně. Výhodná je enterální aplikace, zejména pak aplikace orální. Vhodná dávka pro léčbu hypertenze u savců, včetně lidí, se obecně pohybuje v rozmezí od 0,1 do 100 mg/kg/den, výhodně od 0,5 do 75 mg/kg/den a zejména pak od 1 do 50 mg/kg/den, přičemž tato celková dávka se podává jednorázově nebo v několika dílčích dávkách. Jednotkové dávkovací formy účelně obsahují 1 až 500 mg, zejména 5 až 500 mg účinné látky.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. V těchto příkladech se všemi díly a procenty, pokud není uvedeno jinak, míní díly a procenta hmotnostní a směsi rozpouštědel jsou charakterizovány objemovým složením. Nové sloučeniny podle vynálezu byly charakterizovány jednou nebo několika následujícími spektrotickými rezonancí (¹H nebo ¹³C), infračervenou spektroskopií a hmotnostní spektroskopií. Produkty popsané v příkladech mají uspokojivé elementární analýzy.

Příklad 1

a) K suspenzi 15,01 g jemně rozmělněného 3-hydroxymethyl-1-methyl-4-chinolonu ve 200 ml dichlormethanu, vroucí pod zpětným chladičem, se během 4 hodin přidá roztok 9,48 g thionylchloridu v 800 ml dichlormethanu. Směs se vaří pod zpětným chladičem ještě další 1,5 hodiny, pak se ochladí na teplotu místnosti a zfiltruje se, čímž se získá nový 3-chlormethyl-1-methyl-4-chinolon-hydrochlorid o teplotě tání 178 až 181 °C. 12,71 g této sloučeniny se za míchání přidá během 5 minut při teplotě 0 °C k methanolickému roztoku methanthiolátu sodného (116 ml roztoku obsahuje 0,109 molu NaSCH₃). Výsledná směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a při této teplotě se nechá přes noc stát, pak se ochladí na 0 °C a přidáním vody se převede na roztok. Tento roztok se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou neutralizuje na pH 7,0, zfiltruje se, z filtrátu se oddestiluje methanol a zbytek se extrahuje třikrát vždy 50 ml di-

chlormethanu. Spojené extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se na pevný produkt, který se vyčistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií na silikagelu za použití směsi isopropanolu a dichlormethanu (15 : 85) jako elučního činidla (průtok 300 ml/min). Stejně rozpouštědlo se používá i při nanášení produktu na silikagel. Shora popsaným postupem se získá nový 1-methyl-3-methylthiomethyl-4-chinolon o teplotě tání 118 až 120 °C.

b) K roztoku 4,86 g shora připraveného 1-methyl-3-methylthiomethyl-4-chinolonu ve 220 ml dichlormethanu se při teplotě -20 °C přidá během 1 hodiny roztok 4,86 g 85% 3-chlorperbenzoové kyseliny ve 220 ml dichlormethanu. Reakční roztok se nechá ohřát na teplotu místnosti a zbaví se všech zbytků perkyseliny extrakcí nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se na pevný zbytek, který po krystalizaci z acetonu poskytne nový 1-methyl-3-methylsulfinylmethyl-4-chinolon o teplotě tání 93 až 95 °C.

Příklad 2

K roztoku 1,3 g 1-methyl-3-methylthiomethyl-4-chinolonu v 60 ml dichlormethanu se při teplotě -20 °C přidá během 20 minut roztok 2,75 g 85% 3-chlorperbenzoové kyseliny v 85 ml dichlormethanu. Reakční roztok se za míchání nechá ohřát na teplotu místnosti, při této teplotě se ještě další hodinu míchá, načež se zbaví perkyseliny extrakcí nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se na pevný zbytek, který po krystalizaci z acetonu poskytne nový 1-methyl-3-methylsulfonylmethyl-4-chinolon o teplotě tání 203 až 205 °C.

Příklad 3

a) K míchanému methanolickému roztoku methanthiolátu sodného (16 ml roztoku obsahuje 0,039 molu NaSCH₃) se při teplotě 0 °C během 5 minut přidá 4,7 g 3-chlormethyl-1-methyl-7-trifluormethyl-4-chinolon-hydrochloridu. Výsledná směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, vyloučená sraženina se shromáždí, vysuší se a krystaluje se ze směsi dichlormethanu a petroletheru (teplota varu 60

až 80 °C. Získá se nový 1-methyl-3-methylthiomethyl-7-trifluormethyl-4-chinolon o teplotě tání 182 až 184 °C.

b) Výchozí materiál pro shora popsanou reakci se připraví následujícím způsobem.

Směs 30,0 g 4-hydroxy-7-trifluormethylchinolinu, 36 ml 40% vodného roztoku formaldehydu a 250 ml 1 M vodného roztoku hydroxidu sodného se 8 hodin míchá při teplotě 40 až 50 °C. Pevný produkt se shromáždí a vysuší, čímž se získá nový 4-hydroxy-3-hydroxymethyl-7-trifluormethylchinolin o teplotě tání 302 až 304 °C.

K roztoku 23,6 g 4-hydroxy-3-hydroxymethyl-7-trifluormethylchinolinu a 16,3 g hydroxidu draselného ve směsi 50 ml vody a 50 ml tetrahydrofuranu se za míchání při teplotě místnosti během 5 minut přidá 24,4 g dimethylsulfátu. Reakční směs se při shora uvedené teplotě ještě 3 hodiny míchá, načež se pevný produkt shromáždí a filtrát se extrahuje třikrát vždy 200 ml dichlormethanu. Spojené extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se, čímž se získá druhý podíl pevného materiálu. Oba podíly pevného produktu se spojí a vyčistí se vysokotlakou kapalinovou chromatografií na silikagelu za použití směsi isopropanolu a dichlormethanu (10:90) jako elučního činidla (průtok 200 ml/min). Stejně rozpouštědlo se používá při nanášení produktu na sloupec silikagelu. Tímto postupem se získá nový 3-hydroxymethyl-1-methyl-7-trifluormethyl-4-chinolon o teplotě tání 172 až 175 °C.

K suspenzi 5,0 g jemně rozmělněného 3-hydroxymethyl-1-methyl-7-trifluormethyl-4-chinolonu ve 200 ml dichlormethanu, vroucí pod zpětným chladičem, se během 1,5 hodiny přidá roztok 2,32 g thionylchloridu ve 100 ml dichlormethanu. Reakční roztok se ještě 0,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež za sníženého tlaku odpaří k suchu. Získá se nový 3-chlormethyl-1-methyl-7-trifluormethyl-4-chinolon-hydrochlorid o teplotě tání 182 až 189 °C.

Příklad 4

K roztoku 6,5 g 1-methyl-3-methylthiomethyl-7-trifluormethyl-4-chinolonu ve 150 mililitrů dichlormethanu se za míchání při teplotě -10 °C přidá během 30 minut roztok 4,2 g 85 % 3-chlorperbenzoové kyseliny v 90 ml dichlormethanu. Reakční roztok se zbaví perkyseliny extrakcí nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, organická fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se. Pevný odparek poskytne po krystalizaci ze směsi ethylacetátu a dichlormethanu nový 1-methyl-3-methylsulfonylmethyl-7-trifluormethyl-4-chinolon o teplotě tání 208 až 210 °C.

Příklad 5

K roztoku 7,8 g 1-methyl-3-methylthio-

methyl-7-trifluormethyl-4-chinolinu ve 150 mililitrů dichlormethanu se za míchání při teplotě místnosti během 3 minut přidá roztok 11,3 g 85% 3-chlorperbenzoové kyseliny ve 100 ml dichlormethanu. Reakční roztok se při této teplotě ještě jednu hodinu míchá, načež se promytím nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného zbaví perkyseliny. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se na pevný zbytek, který po krystalizaci ze směsi denaturovaného alkoholu a dichlormethanu poskytne nový 1-methyl-3-methylsulfonylmethyl-7-trifluormethyl-4-chinolon o teplotě tání 240 až 242 °C.

Příklad 6

Analogickým postupem jako v příkladu 3 se na 7-chlor-4-hydroxy-3-hydroxymethylchinolin působí dimethylsulfátem za vzniku nového 7-chlor-1-methyl-3-hydroxymethyl-4-chinolinu tajícího po krystalizaci z denaturovaného alkoholu při 204 až 206 °C. Reakcí tohoto produktu s thionylchloridem se získá 7-chlor-3-chlormethyl-7-methyl-4-chinolon-hydrochlorid o teplotě tání 205 až 207 °C, který poskytne reakcí s methan-thiolátem sodným nový 7-chlor-1-methyl-3-methylthiomethyl-4-chinolon tající po krystalizaci z denaturovaného alkoholu při 163 až 164 °C.

Příklad 7

Analogickým postupem jako v příkladu 4 se 7-chlor-1-methyl-3-methylthiomethyl-4-chinolon oxiduje 3-chlorperbenzoovou kyselinou za vzniku nového 7-chlor-1-methyl-3-methylsulfonylmethyl-4-chinolonu tajícího po krystalizaci ze směsi dichlormethanu a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) při 180 až 181 °C.

Příklad 8

Analogickým postupem jaký je popsán v příkladu 5 se 7-chlor-1-methyl-3-methylthiomethyl-4-chinolon oxiduje 3-chlorperbenzoovou kyselinou za vzniku nového 7-chlor-1-methyl-3-methylsulfonylmethyl-4-chinolonu tajícího po krystalizaci z ethanolu při 215 až 216 °C.

Příklad 9

a) Analogickým postupem jaký je popsán v příkladu 5 se 6-fluor-1-methyl-3-methylthiomethyl-4-chinolon oxiduje 3-chlorperbenzoovou kyselinou za vzniku nového 6-fluor-1-methyl-3-methylsulfonylmethyl-4-chinolonu tajícího po překrystalování z denaturovaného alkoholu při 200 až 205 °C.

b) Výchozí materiál pro shora popsanou reakci se připraví analogickým způsobem jako v příkladu 3.

6-Fluor-4-hydroxychinolin se nechá reagovat se 40% vodným formaldehydem ve vodném roztoku hydroxidu sodného za vzniku nového 6-fluor-4-hydroxy-3-hydroxymethylchinolinu tajícího při 310 až 315 °C. Tento produkt se methylyje dimethylsulfátem za vzniku nového 6-fluor-1-methyl-3-hydroxymethyl-4-chinolonu o teplotě tání 209 až 212 °C. Tento produkt poskytne reakcí s thionylchloridem a pak s methanthiolátem sodným nový 6-fluor-1-methyl-3-methylthiomethyl-4-chinolon tající po krystalizaci z denaturovaného alkoholu při 114 až 116 °Celsia.

c) Tento sulfid se analogickým postupem jaký je popsán v příkladu 4 oxiduje při teplotě -20 °C až -30 °C molárním množstvím 3-chlorperbenzoové kyseliny v dichlormethanu. Tímto způsobem se získá odpovídající nový sulfoxid, tj. 6-fluor-1-methyl-3-methylsulfinylmethyl-4-chinolon tající po krystalizaci z denaturovaného alkoholu při 154 až 156 °C.

Příklad 10

a) Směs 91,5 g 7-fluor-4-hydroxychinolinu (obsahujícího určité množství 5-fluor-isomeru), 666 ml 1,0 N vodného hydroxidu sodného a 91,5 ml 37% vodného formaldehydu se 5,5 hodiny míchá při teplotě 35 až 37 °C, pak se přidá dalších 91,5 ml 37% vodného formaldehydu a v míchání se pokračuje ještě 64 hodiny. Pevný produkt se odfiltruje, vnese se do 600 ml vody a směs se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou okyslí na pH 4,0. Pevný materiál se shromáždí, promyje se vodou a vysuší se, čímž se získá nový 7-fluor-4-hydroxy-3-hydroxymethylchinolin (obsahující určitý podíl 5-fluor-isomeru) o teplotě tání 295 až 300 °C. Další podíl produktu o teplotě tání 295 až 300 °C se získá z alkalického filtrátu po filtraci reakční směsi okyselením koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 4,0. Tento druhý podíl produktu se spojí s podílem prvním.

b) Shora připravená směs produktů se rozmíchá s 1300 ml vody, 17,3 g hydroxidu draselného a 35 ml dimethylsulfátu, směs se 17 hodin míchá při teplotě 25 °C, načež zalkalizuje 5 N vodným hydroxidem draselným. Pevný materiál se shromáždí, promyje se vodou, vysuší se a krystaluje se z denaturovaného alkoholu. Získá se nový 7-fluor-3-hydroxymethyl-1-methyl-4-chinolon o teplotě tání 219 až 222 °C.

c) Shora připravená sloučenina se nechá reagovat s thionylchloridem analogickým postupem jako v příkladu 3, čímž se získá 3-chlormethyl-7-fluor-1-methyl-4-chinolon o teplotě tání 169 až 171 °C.

d) 20,7 g této sloučeniny se během 10 minut vnese při teplotě 10 °C do míchaného roztoku methanthiolátu sodného v methanolu, připraveného z 10 ml methanthiolu a 280 ml 0,6 M methanolickeho methoxidu sod-

ného. Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě 20 °C, načež se vylíje do 700 ml vody. Vyloučená sraženina se shromáždí a krystaluje se z denaturovaného alkoholu. Získá se nový 7-fluor-1-methyl-3-methylthiomethyl-4-chinolon o teplotě tání 167 až 169 °Celsia.

e) Tento sulfid se analogickým postupem jako v příkladu 1 oxiduje ekvimolárním množstvím 3-chlorperbenzoové kyseliny za vzniku odpovídajícího nového sulfoxidu, tj. 7-fluor-1-methyl-3-methylsulfinylmethyl-4-chinolonu tajícího po krystalizaci z denaturovaného alkoholu při 179 až 180 °C.

f) Sulfid připravený v odstavci d) se analogickým postupem jako v příkladu 2 oxiduje 2 molekvivalenty 3-chlorperbenzoové kyseliny za vzniku odpovídajícího nového sulfonu, tj. 7-fluor-1-methyl-3-methylsulfonylmethyl-4-chinolonu tajícího po krystalizaci z denaturovaného alkoholu při 212 až 215 °Celsia.

Příklad 11

Analogickým způsobem, jaký je popsán v příkladu 10, se provedou následující reakce.

a) 4-Hydroxy-6-methoxychinolin se nechá reagovat s formaldehydem ve vodném hydroxidu sodném (zpočátku při teplotě 40 až 50 °C a pak ještě 18 hodin při teplotě 60 °C) za vzniku nového 4-hydroxy-3-hydroxymethyl-6-methoxychinolinu o teplotě tání 327 až 334 °C.

b) 1,64 g této sloučeniny se smísí s 80 ml 2-butanonu, 2,2 g bezvodého uhlíčitanu draselného a 1,01 g dimethylsulfátu, a směs se 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Horká reakční směs se zfiltruje a filtrát se ochladí, čímž se získá nový 3-hydroxymethyl-6-methoxy-1-methyl-4-chinolon o teplotě tání 194 až 197 °C.

c) Shora připravená sloučenina se nechá reagovat s thionylchloridem v dichlormethanu za vzniku nového 3-chlormethyl-6-methoxy-1-methyl-4-chinolon-hydrochloridu tajícího za rozkladu při 204 až 206 °C.

d) 10,0 g jemně rozmělněné sloučeniny připravené v předchozí odstavci se při teplotě 0 až 5 °C po částech přidá k míchanému roztoku methanthiolátu sodného v methanolu (60 ml roztoku obsahujícího 0,12 mililitru methanthiolátu sodného). Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a pak se vlije do vody s ledem. Sraženina se odfiltruje a filtrát se čtyřikrát extrahuje dichlormethanem. Spojené extrakty se vysuší, odpaří se a odparek se krystaluje z isopropanolu. Získá se nový 6-methoxy-1-methylthiomethyl-4-chinolon o teplotě tání 122 až 123 °C.

e) Tento sulfid se oxiduje 2 molekvivalenty 3-chlorperbenzoové kyseliny v dichlormethanu, čímž se získá nový 6-methoxy-1-methyl-3-methylsulfonylmethyl-4-chinolon

tající po krystalizaci z 2-ethoxyethanolu při 264 až 267 °C.

Příklad 12

Analogickým způsobem jako v příkladu 11 se provedou následující reakce.

a) 4-Hydroxy-7-methoxychinolin se nechá reagovat s formaldehydem ve vodném hydroxidu sodném (zpočátku při teplotě 40 až 50 °C a pak 18 hodin při teplotě 60 °C za vzniku nového 4-hydroxy-3-hydroxymethyl-7-methoxychinolinu o teplotě tání 291 až 297 °C.

b) Tato sloučenina se methyluje dimethylsulfátem ve vodném hydroxidu draselném při teplotě 5 až 10 °C, čímž se získá nový 3-hydroxymethyl-7-methoxy-1-methyl-4-chinolon tající po krystalizaci z denaturovaného alkoholu při 164 až 166 °C.

c) Reakcí shora připravené sloučeniny s thionylchloridem v dichlormethanu se získá nový 3-chlormethyl-7-methoxy-1-methyl-4-chinolon-hydrochlorid tající za rozkladu při 198 až 200 °C.

d) Tato sloučenina v jemně rozmělněné formě se při teplotě 0 až 5 °C nechá reagovat s methanthiolátem sodným v methanolu. Reakční směs se pak při teplotě místnosti vylíje do vody s ledem, vyloučená sraženina se odfiltruje a filtrát se čtyřikrát extrahuje dichlormethanem. Spojené extrakty se vysuší, odpaří se a zbytek se vyčistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a isopropanolu (95 : 5) jako elučního činidla (průtok 250 ml/min).

Tímto postupem se získá nový 7-methoxy-1-methyl-3-methylthiomethyl-4-chinolon o teplotě tání 135 až 136 °C.

e) Tento sulfid se oxiduje ekvimolárním množstvím 3-chlorperbenzoové kyseliny v dichlormethanu za vzniku odpovídajícího sulfoxidu v znečištěné formě. Produkt se vyčistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a denaturovaného alkoholu (90 : 10) jako elučního činidla (průtok 200 ml/min). Získá se nový sulfoxid, tj. 7-methoxy-1-methyl-3-methylsulfinylmethyl-4-chinolon o teplotě tání 171 až 174 °C.

f) Sulfid připravený v odstavci d) se oxiduje 2-molekvivalenty 3-chlorperbenzoové kyseliny v dichlormethanu za vzniku nového sulfonu, tj. 7-methoxy-1-methyl-3-methylsulfonylmethyl-4-chinolonu tajícího po krystalizaci z 2-ethoxyethanolu při 248 až 249 °C.

Příklad 13

Analogickým způsobem jako v příkladu 10 se provedou následující reakce.

a) 4-Hydroxy-8-methoxychinolin se nechá reagovat s formaldehydem ve vodném hydroxidu sodném za vzniku nového 4-hydro-

xy-3-hydroxymethyl-8-methoxychinolinu tajícího nad 350 °C.

b) Tato sloučenina se methyluje dimethylsulfátem ve vodném hydroxidu draselném při teplotě 10 °C za vzniku nového 3-hydroxymethyl-1-methyl-8-methoxy-4-chinolonu o teplotě tání 162 až 167 °C.

c) Shora připravená sloučenina se podrobí reakci s thionylchloridem v dichlormethanu za vzniku nového 3-chlormethyl-8-methoxy-1-methyl-4-chinolon-hydrochloridu tajícího za rozkladu při 184 až 186 °C.

d) Tato sloučenina poskytne reakci s methanthiolátem sodným v methanolu při teplotě 0 až 5 °C nový 8-methoxy-1-methyl-3-methylthiomethyl-4-chinolon o teplotě tání 143 až 145 °C.

e) Shora připravený sulfid se oxiduje ekvimolárním množstvím 3-chlorperbenzoové kyseliny v dichlormethanu za vzniku odpovídajícího nového sulfoxidu, tj. 8-methoxy-1-methyl-3-methylsulfinylmethyl-4-chinolonu. Produkt taje po krystalizaci z ethylacetátu a pak ze směsi ethylacetátu a dichlormethanu (10 : 4) při 162 až 164 °C.

f) Sulfid připravený v odstavci d) se oxiduje 2 molekvivalenty 3-chlorperbenzoové kyseliny v dichlormethanu za vzniku odpovídajícího nového sulfonu, tj. 8-methoxy-1-methyl-3-methylsulfonylmethyl-4-chinolonu tajícího po krystalizaci z denaturovaného alkoholu při 193 až 195 °C.

Příklad 14

Analogickým způsobem jako v příkladu 10 se provedou následující reakce.

a) 8-Fluor-4-hydroxychinolin se nechá reagovat s formaldehydem ve vodném hydroxidu sodném za vzniku nového 8-fluor-4-hydroxy-3-hydroxymethylchinolinu tajícího po krystalizaci z dichlormethanu při 176 až 178 °C.

b) Tato sloučenina se methyluje dimethylsulfátem ve vodném hydroxidu draselném při teplotě 20 °C za vzniku nového 8-fluor-3-hydroxymethyl-1-methyl-4-chinolonu o teplotě tání 206 až 210 °C.

c) Tento produkt poskytne reakci s thionylchloridem v dichlormethanu nový 3-chlormethyl-8-fluor-1-methyl-4-chinolon obsahující 0,1 molu chlorovodíku. Produkt taje při 230 až 233 °C.

d) Shora připravená sloučenina se nechá reagovat s methanthiolátem sodným v methanolu při teplotě 0 °C za vzniku 8-fluor-1-methyl-3-methylthiomethyl-4-chinolonu tajícího po krystalizaci z denaturovaného alkoholu při 165 až 167 °C.

e) Tento sulfid poskytne oxidaci ekvimolárním množstvím 3-chlorbenzoové kyseliny v dichlormethanu odpovídající nový sulfoxid, tj. 8-fluor-1-methyl-3-methylsulfinylmethyl-4-chinolon tající po krystalizaci z denaturovaného alkoholu při 170 až 172 °C.

f) Sulfid připravený v odstavci d) se oxidační 2 molekulovými 3-chlorperbenzoové kyseliny v dichlormethanu za vzniku odpovídajícího nového sulfonu, tj. 8-fluor-1-methyl-3-methylsulfonylmethyl-4-chinolonu o teplotě tání 236 až 238 °C.

Příklad 15

Analogickým způsobem jako v příkladu 10 se provedou následující reakce.

a) 4-Hydroxy-6-methylchinolin se nechá 60 hodin reagovat s formaldehydem ve vodném hydroxidu sodném při teplotě 40 až 45 °C. Získá se nový 4-hydroxy-3-hydroxymethyl-6-methylchinolin tající za rozkladu při 188 až 189 °C.

b) Tato sloučenina se methyloje dimethylsulfátem ve vodném hydroxidu draselném při teplotě místnosti za vzniku nového 3-hydroxymethyl-1,6-dimethyl-4-chinolonu tajícího po krystalizaci ze směsi denaturovaného alkoholu a ethylacetátu při 171 až 173 °C.

c) Shora připravená sloučenina poskytně reakci s thionylchloridem v dichlormethanu nový 3-chlormethyl-1,6-dimethyl-4-chinolon-hydrochlorid o teplotě tání 215 až 224 °C.

d) Tato sloučenina se nechá reagovat s methanthiolátem sodným v methanolu při teplotě 0 až 5 °C. Reakční směs se vylíje do vody, pevný produkt se rozvaří s denaturovaným alkoholem a směs se po ochlazení zfiltruje. Po zahuštění filtrátu se získá nový 1,6-dimethyl-3-methylthiomethyl-4-chinolon o teplotě tání 142 až 143 °C.

e) Oxidací tohoto sulfidu ekvimolárním množstvím 3-chlorperbenzoové kyseliny se získá odpovídající sulfoxid, tj. 1,6-dimethyl-3-methylsulfinylmethyl-4-chinolon tající po krystalizaci z ethylacetátu při 177 až 179 °C.

f) Oxidací sulfidu z odstavce d) 2 molekulovými 3-chlorperbenzoové kyseliny se získá odpovídající nový sulfon, tj. 1,6-dimethyl-3-methylsulfonylmethyl-4-chinolon tající po krystalizaci z denaturovaného alkoholu při 252 až 255 °C.

Příklad 16

a) Nový intermediární 7-ethyl-4-hydroxychinolin se připraví následujícím způsobem.

Směs 121 g 3-ethylanilinu a 230 g diethyl-ethoxymethylenmalonátu se 1 hodinu míchá na parní lázni při 95 až 100 °C, až skončí vývoj ethylalkoholu. Výsledná směs se ochladí na -60 °C a pevná hmota se tritura s petroletherem (teplota varu 40 až 60 °C). Kapalnou část se od pevného produktu oddekantuje a zůstatkem na teplotu místnosti se získá nový diethyl-(3-ethylanilino)-methylenmalonát ve formě oleje.

K 420 ml difenyletheru vracího pod zpět-

ným chladičem se během 30 minut přidá roztok 50 g shora připraveného olejovitého produktu v 90 ml difenyletheru o teplotě 60 až 80 °C. Výsledná směs se ještě 30 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se nechá vychladnout na teplotu místnosti, zředí se stejným objemem petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C), červenohnědě zbarvený pevný produkt se shromáždí, promyje se dalším petroletherem a vysuší se. Získá se nový 7-ethyl-4-hydroxychinolin-3-karboxylát o teplotě tání 257 až 260 °C.

Směs ethyl-7-ethyl-4-hydroxychinolin-3-karboxylátu a 5 M vodného roztoku hydroxidu sodného se zahřeje k varu pod zpětným chladičem. Po rozpuštění všech pevných podílů se výsledný roztok vaří ještě 30 minut, načež se ochladí a přidávkou 30 ml ledové kyseliny octové se okyselí na pH 4,0. Vyloučený pevný materiál se shromáždí, promyje se do neutrální reakce vodou a vysuší se. Získá se nová 7-ethyl-4-hydroxychinolin-3-karboxylová kyselina o teplotě tání 175 až 178 °C.

K 1,64 litru vroucího difenyletheru se během 70 minut po částech přidá 200,8 g 7-ethyl-4-hydroxychinolin-3-karboxylové kyseliny. Reakční směs se za míchání ochladí na teplotu místnosti a přidá se k ní stejný objem petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C). Vyloučený hnědý pevný produkt se shromáždí a krystaluje se z vody, čímž se získá nový 7-ethyl-4-hydroxychinolin o teplotě tání 148 až 152 °C.

Analogickým způsobem jako v příkladu 10 se provedou následující reakce.

b) 7-Ethyl-4-hydroxychinolin se nechá reagovat se 40% vodným formaldehydem ve vodném hydroxidu sodném za vzniku nového 7-ethyl-4-hydroxy-3-hydroxymethylchinolinu o teplotě tání 180 až 182 °C.

c) Shora připravená sloučenina se methyloje dimethylsulfátem za vzniku nového 7-ethyl-1-methyl-3-hydroxymethyl-4-chinolonu tajícího po krystalizaci z ethylacetátu při 147 až 148,5 °C.

d) Tato sloučenina poskytně reakci s thionylchloridem 3-chlormethyl-7-ethyl-1-methyl-4-chinolon, tající za rozkladu při 136,5 až 148 °C.

e) Shora uvedený produkt se nechá reagovat s methanthiolátem sodným za vzniku nového 7-ethyl-1-methyl-3-methylthiomethyl-4-chinolonu tajícího po krystalizaci z denaturovaného alkoholu při 104 až 106 °C.

f) Tento sulfid se oxidační ekvimolárním množstvím 3-chlorperbenzoové kyseliny na nový sulfoxid, tj. 7-ethyl-1-methyl-3-methylsulfinylmethyl-4-chinolon, tající po krystalizaci z ethylacetátu při 144 až 146 °C.

g) Sulfid připravený v odstavci e) se oxidační 2 molekulovými 3-chlorperbenzoové kyseliny za vzniku nového sulfonu, tj. 7-ethyl-1-methyl-3-methylsulfonylmethyl-4-chinolonu tajícího po krystalizaci z denaturovaného alkoholu při 172 až 174 °C.

Příklad 17

Analogickým způsobem jako v příkladu 10 se provedou následující reakce.

a) 6-Chlor-4-hydroxychinolin se nechá 24 hodiny reagovat s formaldehydem ve vodném hydroxidu sodném při teplotě 55 °C, čímž se získá nový 6-chlor-4-hydroxy-3-hydroxymethylchinolin tající nad 300 °C.

b) Tato sloučenina se methyduje dimethylsulfátem ve vodném hydroxidu draselném při teplotě místnosti za vzniku nového 6-chlor-3-hydroxymethyl-1-methyl-4-chinolonu tajícího po krystalizaci ze směsi denaturovaného alkoholu a vody při 207 až 209 °Celsia.

c) Shora připravená sloučenina poskytne reakcí s thionylchloridem nový 6-chlor-3-chlormethyl-1-methyl-4-chinolon-hydrochlorid.

d) Tento produkt se nechá reagovat s methanthiolátem sodným v methanolu za vzniku surového materiálu, který se vyčistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a isopropanolu (90:10) jako elučního činidla (průtok 250 ml/min). Tímto způsobem se získá nový 6-chlor-1-methyl-3-methylthiomethyl-4-chinolon o teplotě tání 148 až 150 °Celsia.

e) Tento sulfid se oxiduje ekvimolárním množstvím 3-chlorperbenzoové kyseliny za vzniku nového sulfoxidu, tj. 6-chlor-1-methyl-3-methylsulfinylmethyl-4-chinolonu o teplotě tání 217 až 219 °C.

f) Sulfid připravený v odstavci d) se oxiduje 2 molekvivalenty 3-chlorperbenzoové kyseliny, čímž se získá nový sulfon, tj. 6-chlor-1-methyl-3-methylsulfonylmethyl-4-chinolon tající po krystalizaci z ethylacetátu při 237 až 239 °C.

Příklad 18

Analogickým způsobem jako v příkladu 10 se provedou následující reakce.

a) 8-Chlor-4-hydroxychinolin se nechá reagovat s formaldehydem ve vodném hydroxidu sodném za vzniku nového 8-chlor-4-hydroxy-3-hydroxymethylchinolinu tajícího po krystalizaci z methanolu nad 300 °C.

b) Tato sloučenina se methyduje varem pod zpětným chladičem s dimethylsulfátem a uhličitánem draselným ve 2-butanonu. Získá se nový 8-chlor-3-hydroxymethyl-1-methyl-4-chinolon tající po krystalizaci ze směsi methanolu a vody při 182 až 184 °C.

c) Tato sloučenina poskytne reakcí s thionylchloridem v dichlormethanu nový 8-chlor-3-chlormethyl-1-methyl-4-chinolon-hydrochlorid.

d) Shora uvedená sloučenina se nechá reagovat s methanthiolátem sodným v methanolu za vzniku nového 8-chlor-1-methyl-

-3-methylthiomethyl-4-chinolonu tajícího po krystalizaci z ethylacetátu při 146 až 148 °C.

e) Tento sulfid se oxiduje ekvimolárním množstvím 3-chlorperbenzoové kyseliny za vzniku nového sulfoxidu, tj. 8-chlor-1-methyl-3-methylsulfinylmethyl-4-chinolonu tajícího nad 300 °C.

f) Sulfid z odstavce d) se oxiduje 2 molekvivalenty 3-chlorperbenzoové kyseliny za vzniku nového sulfonu, tj. 8-chlor-1-methyl-3-methylsulfonylmethyl-4-chinolonu tajícího po krystalizaci z denaturovaného alkoholu při 225 až 227 °C.

Příklad 19

Analogickým způsobem jako v příkladu 10 se provedou následující reakce.

a) 7-Brom-4-hydroxychinolin se nechá reagovat s formaldehydem ve vodném hydroxidu sodném za vzniku nového 7-brom-4-hydroxy-3-hydroxymethylchinolinu tajícího

b) Tato sloučenina se methyduje varem pod zpětným chladičem s dimethylsulfátem a uhličitánem draselným ve 2-butanonu. Získá se nový 7-brom-3-hydroxymethyl-1-methyl-4-chinolon tající po krystalizaci z denaturovaného alkoholu nad 300 °C.

c) Tato sloučenina poskytne reakcí s thionylchloridem v dichlormethanu nový 7-brom-3-chlormethyl-1-methyl-4-chinolon-hydrochlorid.

d) Reakcí této sloučeniny s methanthiolátem sodným v methanolu se získá surový produkt, který se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi dichlormethanu a denaturovaného alkoholu (9:1) jako elučního činidla, a pak další sloupcovou chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se nový 7-brom-1-methyl-3-methylthiomethyl-4-chinolon o teplotě tání 168 až 170 °C.

e) Tento sulfid se oxiduje ekvimolárním množstvím 3-chlorperbenzoové kyseliny za vzniku nového sulfoxidu, tj. 7-brom-1-methyl-3-methylsulfinylmethyl-4-chinolonu tajícího po krystalizaci z isopropanolu při 204 až 207 °C.

f) Sulfid připravený v odstavci d) se oxiduje 2 molekvivalenty 3-chlorperbenzoové kyseliny za vzniku nového sulfonu, tj. 7-brom-1-methyl-3-methylsulfonylmethyl-4-chinolonu tajícího po krystalizaci z denaturovaného alkoholu při 243 až 245 °C.

Příklad 20

Analogickým způsobem jako v příkladu 10 se provedou následující reakce.

a) 7-terc. Butyl-4-hydroxychinolin se nechá reagovat s formaldehydem ve vodném hydroxidu sodném za vzniku nového 7-terc. bu-

tyl-3-hydroxymethyl-4-hydroxychinolonu tajícího nad 300 °C.

b) Tato sloučenina se methyduje varem pod zpětným chladičem s dimethylsulfátem a uhličitánem draselným ve 2-butanonu. Získá se nový 7-terc.butyl-3-hydroxymethyl-1-methyl-4-chinolon tající po krystalizaci ze směsi toluenu a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) při 146 až 149 °C.

c) Shora uvedená sloučenina se nechá reagovat s thionylchloridem za vzniku odpovídajícího nového 3-chlormethyl-derivátu. Tento derivát poskytne reakcí s methanthio-látem sodným v methanolu produkt, který se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se nový 7-terc.butyl-1-methyl-3-methylthiomethyl-4-chinolon o teplotě tání 114 až 116 °C.

d) Tento sulfid se oxiduje ekvimolárním množstvím 3-chlorperbenzoové kyseliny za vzniku nového sulfoxidu, tj. 7-terc.butyl-1-methyl-3-methylsulfonylmethyl-4-chinolonu, tajícího po krystalizaci z ethylacetátu při 166 až 168 °C.

e) Sulfid připravený v odstavci c) se oxiduje 2 molekvivalenty 3-chlorperbenzoové kyseliny za vzniku nového sulfonu, tj. 7-terc.butyl-1-methyl-3-methylsulfonylmethyl-4-chinolonu tajícího po krystalizaci z ethylacetátu při 216 až 218 °C.

Výchozí materiál pro reakci ve smyslu odstavce a) se připraví následujícím způsobem.

Směs 67,6 g 3-terc.butylanilinu a diethyl-ethoxymethylenmalonátu se 3 hodiny zahřívá na parní lázni, přičemž vznikající ethanol se oddestilovává. Výsledný žlutý olej se rozpustí ve 200 ml difenyletheru a roztok se při teplotě 250 až 260 °C přidá během 0,5 hodiny za míchání k 800 ml difenyletheru, přičemž vznikající ethanol se oddestilovává. Směs se 0,5 hodiny míchá při 250 až 260 °C, pak se nechá zchladnout na teplotu místnosti a zředí se stejným objemem petroletheru o teplotě varu 60 až 80 °C. Od-filtrováním vyloučené sraženiny se získá nový ethyl-7-terc.butyl-4-hydroxychinolin-3-karboxylát o teplotě tání 279 až 281 °C.

92,0 g této sloučeniny se 3 hodiny vaří pod zpětným chladičem s 900 ml 10% (hmotnost/objem) vodného roztoku hydroxidu draselného. Reakční směs se ochladí a okyselí se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Vyloučená sraženina se shromáždí, promyje se vodou a vysuší se, čímž se získá nová 7-terc.butyl-4-hydroxychinolin-3-karboxylová kyselina tající za rozkladu při 271 °C.

75 g této sloučeniny se dekarboxyluje tak, že se během 0,5 hodiny vnese do 850 ml difenyletheru o teplotě 260 °C. Po další jednodinové reakci při 260 °C se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a zředí se stejným objemem petroletheru (teplota varu 80 až 100 °C). Vyloučená sraženina se shromáždí, vysuší se a překrystaluje se ze směsi de-

naturovaného alkoholu a vody. Získá se nový 7-terc.butyl-4-hydroxychinolin o teplotě tání 207 až 209 °C.

Příklad 21

a) Směs 5,0 g 4-hydroxy-3-hydroxymethylchinolinu, 1,6 g bezvodého uhličitánu draselného, 2,6 ml propylbromidu a 500 ml 2-butanonu se 18 hodin zahřívá za míchání k varu pod zpětným chladičem, pak se přidají další 2 ml propylbromidu a v zahřívání k varu pod zpětným chladičem se pokračuje ještě 23 hodiny. Rozpouštědlo se odpaří, zbytek se rozmíchá se 100 ml vody a zalkalizuje se 5N vodným hydroxidem sodným. Roztok se extrahuje čtyřikrát vždy 100 ml dichlormethanu, extrakt se vysuší a odpaří se na olejovitý zbytek, který triturací se směsí petroletheru, ethylacetátu a denaturovaného alkoholu (12:1:1) poskytne nový 3-hydroxymethyl-1-propyl-4-chinolin o teplotě tání 88 až 91 °C.

Analogickým způsobem jako v příkladu 10 se tento produkt postupně převede na následující nové sloučeniny:

b) 3-chlormethyl-1-propyl-4-chinolin o teplotě tání 125 až 127 °C;

c) 3-methylthiomethyl-1-propyl-4-chinolon izolovaný ve formě oleje;

d) 3-methylsulfonylmethyl-1-propyl-4-chinolon tající po krystalizaci z denaturovaného alkoholu při 144 až 146 °C.

Příklad 22

K roztoku 0,8 g 3-acetoxymethyl-1-methyl-4-chinolonu v 15 ml acetonu se přidá roztok 0,53 g methansulfinátu sodného v 10 ml vody. Směs se 24 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se k ní přidá dalších 0,14 g methansulfinátu sodného a reakční směs se 4 hodiny vaří pod zpětným chladičem. Aceton se odpaří, přičemž se vysráží bílý pevný produkt, který po krystalizaci z denaturovaného alkoholu poskytne 1-methyl-3-methylsulfonylmethyl-4-chinolon o teplotě tání 195 až 197 °C.

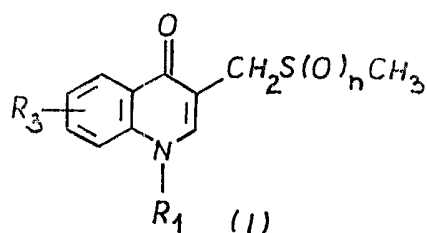
Příklad 23

K suspenzi 5,0 g methansulfinátu sodného v 70 ml bezvodého dimethylformamidu se při teplotě místnosti za míchání během 1 minuty po částech přidá 2,0 g 3-chlormethyl-1-methyl-4-chinolon-hydrochloridu.

Směs se při shora uvedené teplotě 16 hodin míchá, načež se odpaří k suchu. Zbytek se trituruje s 50 ml vody, směs se zfiltruje, filtrát se zalkalizuje vodným roztokem hydroxidu sodného a pak se extrahuje dvakrát vždy 50 ml dichlormethanu. Spojené extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se, čímž se získá nový 1-methyl-3-methylsulfonylmethyl-4-chinolon, tající po krystalizaci z acetonu při 201 až 204 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových chinolonů obecného vzorce I

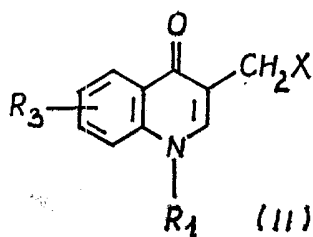


ve kterém

n má hodnotu 0, 1 nebo 2,

R_1 představuje alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a

R_3 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, methoxyskupinu, atom halogenu nebo trifluormethylovou skupinu, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R_1 a R_3 mají shora uvedený význam a

X představuje atom halogenu, s výhodou chloru, nebo acetoxyskupinu, nechá reagovat se zdrojem methanthiolátových aniontů $\text{CH}_3\text{S}^\ominus$ nebo methansulfinátových aniontů $\text{CH}_3\text{S}^\ominus\text{O}_2$, jako s methanthiolátem sodným nebo methansulfinátem sodným, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém n má hodnotu 0 nebo 2, načež se popřípadě získaná sloučenina, v níž n má hodnotu 0, oxiduje za vzniku odpovídající sloučeniny, v níž n má hodnotu 1, nebo/a se získaná sloučenina, v níž n má hodnotu 0 nebo 1, popřípadě oxiduje za vzniku odpovídající sloučeniny, v níž n má hodnotu 2.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se 3-chlormethyl-1-methyl-4-chinolon nechá reagovat se zdrojem methansulfinátových aniontů za vzniku 1-methyl-3-methylsulfonylmethyl-4-chinolonu.

3. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se sloučenina shora uvedeného obecného vzorce II, ve kterém X znamená atom halogenu, s výhodou chloru, a R_1 a R_3 mají význam jako v bodu 1, nechá reagovat se zdrojem methanthiolátových aniontů za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, v němž n má hodnotu 0, načež se popřípadě získaná sloučenina, v níž n má hodnotu 0, oxiduje za vzniku odpovídající sloučeniny, v níž n má hodnotu 1, nebo/a se získaná sloučenina, v níž n má hodnotu 0 nebo 1, popřípadě oxiduje za vzniku odpovídající sloučeniny, v níž n má hodnotu 2.