



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 4930/83

(51) Int.Cl.⁵

C 07 D 213/80

(22) Indleveringsdag: 27 okt 1983

C 07 D 401/02

(41) Alm. tilgængelig: 30 apr 1984

C 07 D 405/02

(44) Fremlagt: 11 mar 1991

C 07 D 409/02

(86) International ansøgning nr.: -

C 07 D 409/14

C 07 D 413/02

C 07 D 417/02

(30) Prioritet: 29 okt 1982 JP 188930/82 24 okt 1983 JP 197624/83

(71) Ansøger: *TOYAMA CHEMICAL CO. LTD.; 2-5, 3-chome; Nishishinjuku; Shinjuku-ku; Tokyo, JP

(72) Opfinder: Jun *Nitta; JP, Hirokazu *Narita; JP, Yoshinori *Konishi; JP, Shunjiro *Misumi; JP, Hideyoshi *Nagaki; JP, Isao

*Kitayama; JP, Yoriko *Nagai; JP, Yasuo *Watanabe; JP, Nobuyuki *Matsubara; JP, Shinzaburo *Minami; JP, Isamu *Saikawa; JP

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 4-oxo-1,4-dihydronicotinsyrederivater eller salte deraf

(56) Fremdragne publikationer

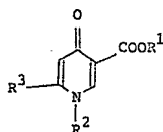
DE off. g. skrift nr. 2901868

rocyclisk eller broforbundet carbonhydridgruppe, fremstilles ved forskellige fremgangsmåder.
Forbindelserne er lægemidler, der udviser et bredt antibakterielt spektrum og lav toxicitet.

(57) Sammendrag:

4930-83

4-oxo-1,4-dihydronicotinsyrederivater eller salte heraf med formlen:



hvor R^1 er H eller en carboxylbeskyttende gruppe, R^2 er en substitueret aryl eller eventuelt substitueret heterocyclisk gruppe; og R^3 er halogenalkyl, aminoalkyl eller en eventuelt substitueret alkenyl-, aralkenyl-, aralkyl-, aralkadienyl-, aralkynyl-, heterocyclisk alkyl-, heterocyclisk alkenyl-, aryl-, cycloalkyl-, cycloalkenyl-, acyl-, iminoalkylgruppe eller en hete-

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 4-oxo-1,4-dihydronicotinsyrederivater med den i kravets indledning angivne almene formel og salte heraf, der er antibakterielle midler. Analogifremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del angivne.

5

Tysk offentliggørelsesskrift nr. 2 901 868 beskriver 1,6-disubstituerede 4-oxo-1,4-dihydronicotinsyrederivater, hvis antibakterielle egenskaber ikke er tilfredsstillende i tilstrækkelig grad. Disse kendte forbindelser er på dihydropyridinringens N-atom substitueret med alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, alkoxy eller alkoxyalkyl.

10

Forbindelserne ifølge opfindelsen har imidlertid en helt anden substituent på dihydropyridinringens nitrogenatom, nemlig en substitueret phenyl- eller naphthylgruppe, som nærmere defineret i kravet, og er således forskellige fra de i ovennævnte tyske offentliggørelsesskrift omhandlede forbindelser.

15

20

Forbindelserne ifølge opfindelsen har et bredt antibakterielt spektrum, nemlig en god virkning over for gram-positive og gram-negative bakterier, udviser ringe toxicitet, giver et højt blodniveau, dersom forbindelserne administreres peroralt eller parenteralt, og udviser god virkning ved behandling af sygdomme hos mennesker. Deres fordelagtige egenskaber i forhold til de kendte fremgår af de i det følgende angivne forsøgsresultater.

25

30

I foreliggende beskrivelse med krav betegner med mindre andet er angivet udtrykket "C₁₋₄-alkyl" f.eks. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert.-butyl; udtrykket "C₁₋₈-alkyl" betegner f.eks. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sek.-bu-

35

tyl. tert.-butyl, pentyl, hexyl og octyl; udtrykket "C₁₋₁₀-alkyl" betegner f.eks. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sek.-butyl. tert.-butyl, pentyl, hexyl, octyl og decyl; udtrykket "C₁₋₅-alkanoyloxy" betegner f.eks. acetoxy, pivaloyloxy, propionyloxy, butyryloxy og isobutyryloxy, udtrykket "C₁₋₄-alkylendioxy" betegner f.eks. methylendioxy, ethylendioxy og trimethylendioxy; udtrykket "C₂₋₈-alkenyl" betegner f.eks. vinyl, allyl, isopropenyl, 1-propenyl, 2-butenyl og 2-pentenyl; udtrykket "C₃₋₈-cycloalkyl" betegner f.eks. cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl og cyclooctyl; udtrykket "C₃₋₈-cycloalkenyl" betegner f.eks. 1-cyclopropenyl, 2-cyclopropenyl, 1-cyclobutenyl, 2-cyclobutenyl, 1-cyclopentenyl, 3-cyclopentenyl, 4-cyclopentenyl, 1-cyclohexenyl, 3-cyclohexenyl, 4-cyclohexenyl, cycloheptenyl og cyclooctenyl; udtrykket "C₁₋₈-alkoxy" betegner f.eks. methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sek.-butoxy og tert.-butoxy; udtrykket "C₁₋₁₀-alkoxy" betegner f.eks. methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sek.-butoxy, tert.-butoxy, pentyloxy, hexyloxy, heptyloxy og octyloxy; og udtrykket "halogen" betegner f.eks. fluor, chlor, brom og iod.

Ovennævnte substituenten for R³ kan have mindst en substituent valgt blandt halogenatomer, hydroxygrupper, nitrogrupper, C₁₋₁₀-alkylgrupper og C₁₋₁₀-alkoxygrupper, som halogenatomer, C₁₋₁₀-alkylgrupper og C₁₋₁₀-alkoxygrupper kan anvendes de ovenfor nævnte.

Yderligere kan, dersom R² og R³ i forbindelsen udviser hydroxy- eller aminogru-
pper, sådanne grupper være beskyttet med kendte beskyttelsesgrupper. Som beskyttelsesgrupper for hydroxygruppen kan anvendes alle grupper, der normalt anvendes til beskyttelse af hydroxygrupper, specielt de let fjernelige acylgrupper, såsom benzyloxycarbonyl, 4-nitrobenzyloxycarbonyl, 4-brombenzyloxycarbonyl,

4-methoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-(phenylazo)benzyloxycarbonyl, 4-(4-methoxyphenylazo)benzyloxycarbonyl, tert.-butoxycarbonyl, 1,1-dimethylpropoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, diphenylmethoxycarbonyl, 2,2,2-trichlorethoxycarbonyl, 2,2,2-tribromethoxycarbonyl, 2-furfuryloxycarbonyl, 1-adamantyloxycarbonyl, 1-cyclopropylethoxycarbonyl, 8-quinolyloxycarbonyl, formyl, acetyl, chloracetyl, trifluoracetyl og lignende, samt benzyl, benzhydryl, trityl, methoxymethyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, 2-nitrophenylthio, 2,4-dinitrophenylthio og lignende. Som beskyttende gruppe for aminogruppen kan anvendes alle grupper, der er almindeligt anvendt til beskyttelse af aminogrunder, specielt de let fjernelige acylgrupper som 2,2,2-trichlorethoxycarbonyl, 2,2,2-tribromethoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, p-toluensulfonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl, o-brombenzyloxycarbonyl, acetyl, (mono-, di- eller tri-)-chloracetyl, trifluoracetyl, formyl, tert.-amyloxycarbonyl, tert.-butoxycarbonyl, p-methoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-(fenylazo)benzyloxycarbonyl, 4-(4-methoxyfenylazo)benzyloxycarbonyl, pyridino-1-oxid-2-ylmethoxycarbonyl, 2-furyloxycarbonyl, diphenylmethoxycarbonyl, 1,1-dimethylpropoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, 1-cyclopropylethoxycarbonyl, phthaloyl, succinyl, 1-adamantyloxycarbonyl, 8-quinolyloxycarbonyl og lignende, ligesom let fjernelige grupper som f.eks. trityl, 2-nitrophenylthio, 2,4-dinitrophenylthio, 2-hydroxybenzyliden, 2-hydroxy-5-chlor-benzyliden, 2-hydroxy-1-naphthylmethylen, 3-hydroxy-4-pyridyl-methylen, 1-methoxycarbonyl-2-propyliden, 1-ethoxycarbonyl-2-propyliden, 3-ethoxycarbonyl-2-butyliden, 1-acetyl-2-propyliden, 1-benzoyl-2-propyliden, 1-[N-(2-methoxyphenyl)-carbamoyl]-2-propyliden, 1-[N-(4-methoxyphenyl)carbamoyl]-2-propyliden, 2-ethoxycarbonylcyclohexyliden, 2-ethoxycarbonylcyclopentyliden, 2-acetylcyclohexyliden, 3,3-dimethyl-5-oxo-cyclohexyliden, 4-nitrofurfuryliden og lignende og andre beskyttende grupper for aminogruppen som f.eks. di- eller

trialkyl-silyl og lignende.

Saltene af forbindelserne med formel (I) omfatter almindeligt kendte salte med basiske grupper som f.eks. amino-
gruppen og salte med sure grupper som f.eks. carboxyl-
gruppen. Saltene med de basiske grupper omfatter f.eks.
salte med mineralsyrer som f.eks. saltsyre, svovlsyre og
lignende, salte med organiske carboxylsyrer som f.eks.
oxalsyre, myresyre, trichloreddikesyre og trifluoreddike-
syre og lignende; salte med sulfonsyrer som f.eks. me-
thansulfonsyre, p-toluensulfonsyre, naphtalensulfonsyre
og lignende; salte med aminosyrer som f.eks. asparginsyre,
glutaminsyre og lignende. Saltene med de sure grupper
omfatter f.eks. salte af alkalimetaller som natrium, ka-
lium og lignende; salte af jordalkalimetaller som f.eks.
calcium, magnesium og lignende; ammoniumsalte med nitro-
genholdige organiske baser som f.eks. procain, dibenzyl-
amin, N-benzyl- β -phenethylamin, 1-ephenamin, N,N-diben-
zylethylendiamin og lignende; og salte med andre nitro-
genholdige organiske baser som f.eks. triethylamin, tri-
methylamin, tributylamin, pyridin, N,N-dimethylanilin, N-
methylnpiperidin, N-methylmorpholin, diethylamin, dicyclo-
hexylamin og lignende.

Dersom de omhandlede forbindelser med formel (I) og deres
salte yderligere indeholder isomere f.eks. de optiske
isomere, de geometriske isomere, de tautomere isomere og
lignende, falder alle disse isomere inden for den fore-
liggende opfindelses rammer, og alle krystalformer og hy-
drater falder også inden for den foreliggende opfindelses
rammer.

1) Antibakteriel virkning

Forsøgsmetode

Ved hjælp af standardmetoden beskrevet af Nippon Chemo-
therapy Society [Chemotherapy, Vol. 23, side 1-2 (1975)]

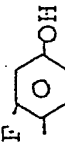
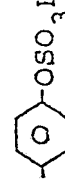
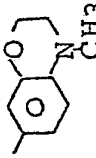
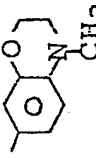
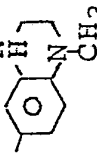
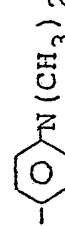
udsåedes en bakterieopløsning fremstillet ved dyrkning i hjertefusionsbouillon (fremstillet af Eiken Kagaku) ved 37 °C i 20 timer på et hjerteinfusionsagarsubstrat (fremstillet af Eiken Kagaku) indeholdende forsøgsforbindelsen, og substratet dyrkedes 20 timer ved 37 °C, hvorefter bakterievæksten undersøgte for at bestemme den mindste koncentration, ved hvilken bakterievæksten hæmmedes, hvilket udtrykkes som MIC ($\mu\text{g/ml}$). Den udsåede mængde bakterier var 10^4 celler pr. plade (10^6 celler pr. ml).

* Penicillinaseproducerende bakterie

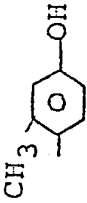
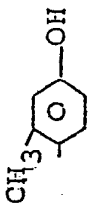
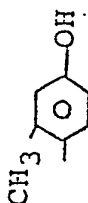
** Cephalosporinaseproducerende bakterie

MIC-værdierne for de forskellige omhandlede forbindelser med formen (I), hvori R^1 betegner hydrogen, er angivet i tabel 1.

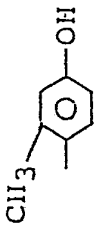
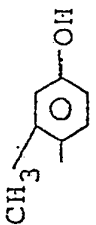
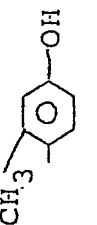
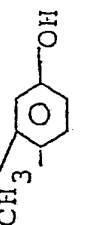
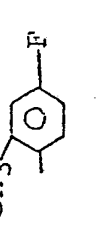
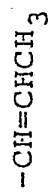
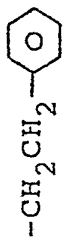
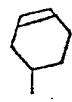
Tabel 1

forbindelse stamme	R ²					
	R ³					
St. aureus FDA209P	0,39	0,39	0,78	0,78	0,78	
E. coli NIHJ JC-2	0,39	0,39	0,39	1,56	1,56	
E. coli TK-111	0,2	0,1	0,2	0,78	0,78	
Kl. pneumoniae Y-50	0,78	0,39	0,39	3,13	1,56	
Kl. pneumoniae Y-41	3,13	3,13	3,13	25	6,25	
Ent. cloacae IID977	1,56	0,78	1,56	12,5	3,13	
Pro. vulgaris GN3027	0,39	0,39	0,78	1,56	0,2	
Pro. morgani T-216	1,56	1,56	3,13	12,5	6,25	
Ps. aeruginosa IF03445	12,5	6,25	25	50	50	
Ps. aeruginosa S-68	6,25	6,25	12,5	25	50	
Pro. mirabilis T-111	3,13	3,13	3,13	25	12,5	
Aci. antitratus A-6	0,78	0,39	1,56	3,13	0,78	
St. aureus F-137*	0,39	0,2	0,78	3,13	0,78	
E. coli TK-3*	0,78	0,78	0,78	6,25	3,13	
E. coli GN5482**	≤0,05	≤0,05	0,1	0,2	0,1	
Kl. pneumoniae Y-4*	3,13	3,13	6,25	25	12,5	
Pro. vulgaris GN76**	3,13	3,13	1,56	3,13	3,13	
Ps. aeruginosa GN918**	6,25	3,13	3,13	12,5	3,13	
Ps. aeruginosa GN3379*	12,5	12,5	25	50	>100	

Tabel 1 (fortsat)

forbindelse stamme	R ²					
	R ³					
St. aureus FDA209P	0,2	0,39	1,56	3,13	0,78	
E. coli NIHJ JC-2	0,39	1,56	6,25	3,13	0,78	
E. coli TK-111	0,1	0,39	1,56	1,56	0,39	
Kl. pneumoniae Y-50	0,39	0,78	1,56	3,13	0,78	
Kl. pneumoniae Y-41	1,56	6,25	6,25	25	3,13	
Ent. cloacae IID977	0,78	3,13	6,25	12,5	1,56	
Pro. vulgaris GN3027	≤0,05	0,1	0,39	0,78	≤0,05	
Pro. morgani T-216	1,56	3,13	3,13	12,5	3,13	
Ps. aeruginosa IF03445	6,25	12,5	12,5	>100	12,5	
Ps. aeruginosa S-68	6,25	12,5	12,5	>100	12,5	
Pro. mirabilis T-111	1,56	12,5	12,5	25	3,13	
Aci. antitratus A-6	0,2	3,13	6,25	6,25	0,78	
St. aureus F-137*	0,1	0,39	3,13	3,13	0,39	
E. coli TK-3*	0,78	3,13	6,25	12,5	1,56	
E. coli GN5482**	0,1	0,39	0,39	1,56	0,2	
Kl. pneumoniae Y-4*	1,56	6,25	12,5	25	6,25	
Pro. vulgaris GN76**	0,39	0,78	1,56	6,25	0,78	
Ps. aeruginosa GN918**	0,78	1,56	1,56	50	3,13	
Ps. aeruginosa GN3379*	6,25	12,5	25	>100	25	

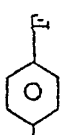
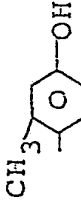
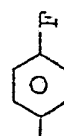
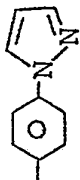
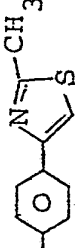
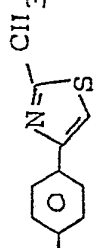
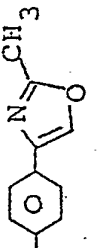
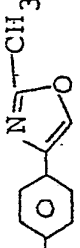
Tabel 1 (fortsat)

forbindelse stamme	R ²					
	R ³					
St. aureus FDA209P	0,78	0,78	6,25	0,78	3,13	
E. coli NIHJ JC-2	1,56	0,78	3,13	3,13	6,25	
E. coli TK-111	0,39	0,2	1,56	0,39	1,56	
Kl. pneumoniae Y-50	0,78	0,39	1,56	1,56	3,13	
Kl. pneumoniae Y-41	6,25	1,56	12,5	12,5	25	
Ent. cloacae IID977	3,13	1,56	6,25	6,25	12,5	
Pro. vulgaris GN3027	0,39	0,1	0,39	0,1	0,39	
Pro.morganii T-216	3,13	1,56	3,13	3,13	12,5	
Ps. aeruginosa IFO3445	25	6,25	25	25	100	
Ps. aeruginosa S-68	25	6,25	12,5	12,5	50	
Pro. mirabilis T-111	6,25	3,13	25	12,5	25	
Aci. antitratus A-6	0,39	0,78	6,25	0,39	-	
St. aureus F-137*	0,78	0,78	12,5	0,78	3,13	
E. coli TK-3*	3,13	1,56	3,13	3,13	12,5	
E. coli GN5482**	0,2	0,1	0,39	0,2	0,78	
Kl. pneumoniae Y-4*	12,5	6,25	25	12,5	25	
Pro. vulgaris GN76**	1,56	0,78	1,56	1,56	6,25	
Ps. aeruginosa GN918**	12,5	3,13	6,25	3,13	12,5	
Ps. aeruginosa GN3379*	50	25	25	12,5	100	

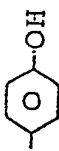
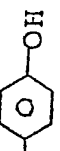
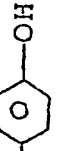
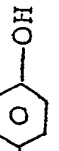
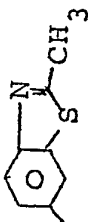
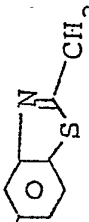
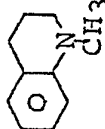
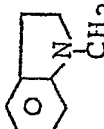
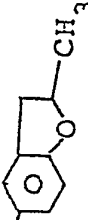
Tabel 1 (fortsat)

forbindelse stamme	R ²					
	R ³					
		*1	*2	*3		
St. aureus FDA209P		0,39	0,39	1,56	0,2	≤0,05
E. coli NIHJ JC-2		0,39	0,39	3,13	0,39	0,2
E. coli TK-111		0,2	0,2	0,78	0,2	≤0,05
Kl. pneumoniae Y-50		0,78	0,78	3,13	0,78	0,39
Kl. pneumoniae Y-41		3,13	3,13	25	1,56	1,56
Ent. cloacae IID977		1,56	1,56	6,25	0,78	0,78
Pro. vulgaris GN3027		0,39	0,39	0,78	0,2	0,2
Pro. morgani T-216		3,13	3,13	12,5	1,56	0,78
Ps. aeruginosa IFO3445		12,5	12,5	50	6,25	6,25
Ps. aeruginosa S-68		6,25	6,25	25	3,13	3,13
Pro. mirabilis T-111		6,25	6,25	25	1,56	0,78
Aci. antitratus A-6		0,39	0,39	1,56	≤0,05	≤0,05
St. aureus F-137*		0,39	0,39	1,56	0,1	≤0,05
E. coli TK-3*		1,56	1,56	6,25	0,78	-
E. coli GN5482**		≤0,05	≤0,05	0,1	≤0,05	≤0,05
Kl. pneumoniae Y-4*		6,25	6,25	25	3,13	3,13
Pro. vulgaris GN76**		1,56	1,56	6,25	0,78	0,78
Ps. aeruginosa GN918**		3,13	3,13	12,5	1,56	0,78
Ps. aeruginosa GN3379*		12,5	12,5	50	3,13	3,13

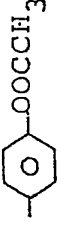
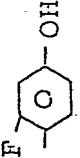
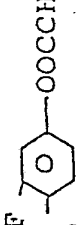
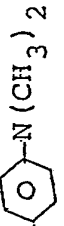
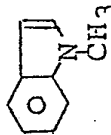
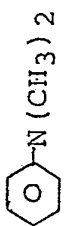
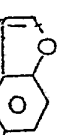
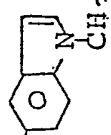
Tabel 1 (fortsat)

forbindelse stamme	R ²					
	R ³					
St. aureus FDA209P	0,39	≤0,05	0,2	0,1	0,39	
E. coli NIHJ JC-2	0,1	0,1	1,56	0,1	0,78	
E. coli TK-111	≤0,05	≤0,05	0,39	≤0,05	0,39	
Kl. pneumoniae Y-50	0,2	0,2	3,13	0,2	1,56	
Kl. pneumoniae Y-41	0,78	1,56	6,25	1,56	6,25	
Ent. cloacae IID977	0,2	0,39	6,25	0,39	3,13	
Pro. vulgaris GN3027	0,39	0,39	1,56	0,39	0,39	
Pro. morgani T-216	1,56	1,56	3,13	3,13	6,25	
Ps. aeruginosa IFO3445	6,25	3,13	25	3,13	25	
Ps. aeruginosa S-68	6,25	3,13	12,5	3,13	12,5	
Pro. mirabilis T-111	3,13	0,78	6,25	1,56	6,25	
Aci. antitratus A-6	0,78	≤0,05	0,1	0,39	0,2	
St. aureus F-137*	0,39	≤0,05	0,2	0,1	0,39	
E. coli TK-3*	0,2	0,39	3,13	0,2	3,13	
E. coli GN5482**	≤0,05	≤0,05	0,78	≤0,05	0,2	
Kl. pneumoniae Y-4*	0,78	1,56	25	3,13	12,5	
Pro. vulgaris GN76**	1,56	0,39	3,13	0,78	3,13	
Ps. aeruginosa GN918**	3,13	0,39	3,13	0,78	3,13	
Ps. aeruginosa GN3379*	6,25	6,25	25	6,25	25	

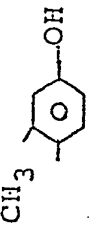
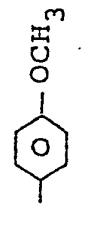
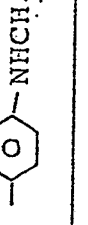
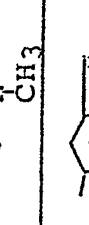
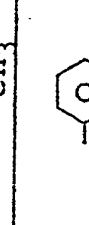
Tabel 1 (fortsat)

forbindelse stamme	R ²					
	R ³					
St. aureus FDA209P	0,39	0,39	0,39	0,2	1,56	
E. coli NIHJ JC-2	0,39	0,39	0,39	0,2	1,56	
E. coli TK-111	0,2	0,1	0,2	≤0,05	0,78	
Kl. pneumoniae Y-50	0,39	0,78	1,56	0,39	1,56	
Kl. pneumoniae Y-41	3,13	3,13	3,13	1,56	6,25	
Ent. cloacae IID977	1,56	1,56	1,56	0,78	3,13	
Pro. vulgaris GN3027	0,39	0,39	0,78	0,2	0,78	
Pro. morganii T-216	3,13	3,13	3,13	0,78	3,13	
Ps. aeruginosa IFO3445	25	12,5	12,5	12,5	50	
Ps. aeruginosa S-68	12,5	6,25	6,25	6,25	25	
Pro. mirabilis T-111	3,13	3,13	3,13	3,13	12,5	
Aci. antitratus A-6	-	-	0,39	0,39	3,13	
St. aureus F-137*	0,39	0,78	0,2	0,1	3,13	
E. coli TK-3*	0,78	0,78	1,56	0,39	3,13	
E. coli GN5482**	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05	1,56	
Kl. pneumoniae Y-4*	3,13	3,13	6,25	1,56	12,5	
Pro. vulgaris GN76**	0,78	1,56	1,56	0,39	3,13	
Ps. aeruginosa GN918**	1,56	1,56	3,13	1,56	12,5	
Ps. aeruginosa GN3379*	12,5	6,25	12,5	6,25	25	

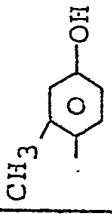
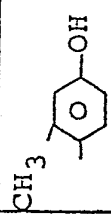
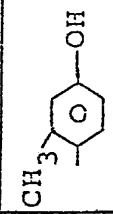
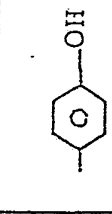
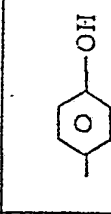
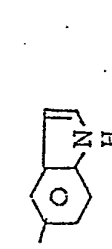
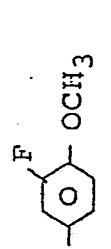
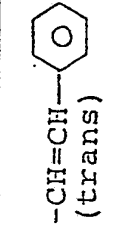
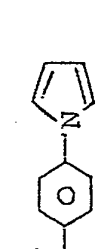
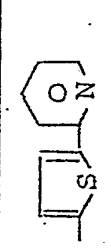
Tabel 1 (fortsat)

forbindelse stamme	R ²					
	R ³	 *4		 *5		 *6
St. aureus FDA209P	0,2	≤0,05	0,39	0,2	≤0,05	
E. coli NIHJ JC-2	0,2	≤0,05	0,39	0,39	0,1	
E. coli TK-111	0,1	≤0,05	0,2	0,2	≤0,05	
Kl. pneumoniae Y-50	0,39	0,2	0,78	0,39	0,39	
Kl. pneumoniae Y-41	3,13	0,39	3,13	1,56	3,13	
Ent. cloacae IID977	0,78	0,39	1,56	0,78	0,78	
Pro. vulgaris GN3027	0,2	≤0,05	0,39	≤0,05	0,1	
Pro. morgani T-216	1,56	0,39	1,56	0,78	3,13	
Ps. aeruginosa IF03445	12,5	1,56	6,25	12,5	6,25	
Ps. aeruginosa S-68	6,25	1,56	3,13	6,25	6,25	
Pro. mirabilis T-111	3,13	0,39	3,13	3,13	1,56	
Aci. antitratus A-6	0,2	≤0,05	-	0,78	0,39	
St. aureus F-137*	0,2	≤0,05	0,39	0,39	≤0,05	
E. coli TK-3*	0,78	0,2	1,56	-	0,39	
E. coli GN5482**	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05	
Kl. pneumoniae Y-4*	3,13	0,78	3,13	3,13	3,13	
Pro. vulgaris GN76**	1,56	0,39	3,13	0,78	0,78	
Ps. aeruginosa GN918**	1,56	0,78	3,13	1,56	1,56	
Ps. aeruginosa GN3379*	6,25	3,13	6,25	6,25	12,5	

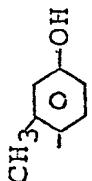
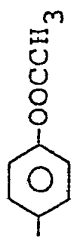
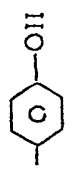
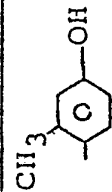
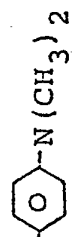
Tabel 1 (fortsat)

forbindelse stamme	R ²					
	R ³					
St. aureus FDA209P	0,1	0,39	≤0,05	0,39	0,2	
E. coli NIHJ JC-2	0,1	0,39	≤0,05	0,39	0,2	
E. coli TK-111	0,05	0,1	0,05	0,1	0,1	
Kl. pneumoniae Y-50	0,1	0,39	0,2	0,78	0,1	
Kl. pneumoniae Y-41	0,78	1,56	0,78	3,13	0,78	
Ent. cloacae IID977	0,39	0,78	0,39	1,56	0,39	
Pro. vulgaris GN3027	≤0,05	0,39	0,1	0,2	≤0,05	
Pro. morgani T-216	1,56	1,56	0,78	1,56	0,39	
Ps. aeruginosa IFO3445	3,13	3,13	3,13	12,5	6,25	
Ps. aeruginosa S-68	3,13	3,13	3,13	12,5	3,13	
Pro. mirabilis T-111	1,56	3,13	0,78	3,13	0,78	
Aci. antitratus A-6	0,2	0,78	≤0,05	0,1	0,78	
St. aureus F-137*	0,1	0,39	≤0,05	0,39	0,2	
E. coli TK-3*	0,2	0,39	0,2	1,56	0,39	
E. coli GN5482**	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05	
Kl. pneumoniae Y-4*	0,78	1,56	0,78	3,13	1,56	
Pro. vulgaris GN76**	0,39	0,78	0,39	0,78	0,2	
Ps. aeruginosa GN918**	1,56	0,78	0,39	0,78	1,56	
Ps. aeruginosa GN3379*	12,5	6,25	6,25	25	12,5	

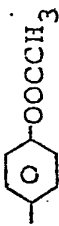
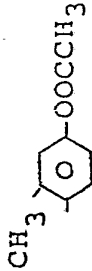
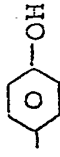
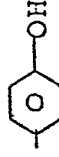
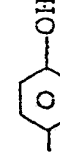
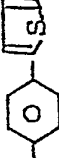
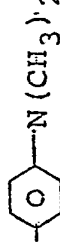
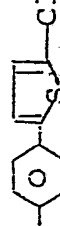
Tabel 1 (fortsat)

forbindelse stamme	R ²					
	R ³					
St. aureus FDA209P	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	
E. coli NIHJ JC-2	0,39	0,39	0,39	0,1	0,39	
E. coli TK-111	0,1	≤0,05	0,2	≤0,05	≤0,05	
Kl. pneumoniae Y-50	0,2	0,78	0,39	0,39	0,78	
Kl. pneumoniae Y-41	0,78	1,56	3,13	1,56	3,13	
Ent. cloacae IID977	0,78	0,39	1,56	0,78	1,56	
Pro. vulgaris GN3027	0,2	0,1	0,1	0,2	0,1	
Pro. morgani T-216	1,56	1,56	1,56	1,56	1,56	
Ps. aeruginosa IFO3445	6,25	12,5	25	3,13	3,13	
Ps. aeruginosa S-68	6,25	6,25	3,13	3,13	3,13	
Pro. mirabilis T-111	1,56	1,56	3,13	1,56	3,13	
Aci. antitratus A-6	3,13	0,39	0,1	0,1	0,78	
St. aureus F-137*	0,1	0,1	0,2	0,1	0,2	
E. coli TK-3*	0,39	0,39	0,39	0,39	0,78	
E. coli GN5482**	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05	
Kl. pneumoniae Y-4*	1,56	1,56	3,13	1,56	3,13	
Pro. vulgaris GN76**	0,78	0,39	0,39	0,78	0,78	
Ps. aeruginosa GN918**	3,13	1,56	1,56	1,56	1,56	
Ps. aeruginosa GN3379*	25	12,5	6,25	3,13	3,13	

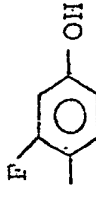
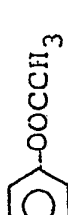
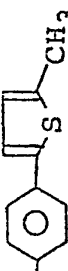
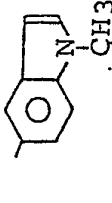
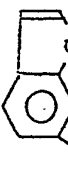
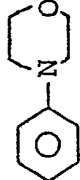
Tabel 1 (fortsat)

forbindelse stamme	R ²					
	R ³					
St. aureus FDA209P		≤0,05	0,1	≤0,05	0,78	≤0,05
E. coli NIHJ JC-2		0,1	0,39	0,2	3,13	0,1
E. coli TK-111		≤0,05	0,2	0,1	0,78	≤0,05
Kl. pneumoniae Y-50		0,2	1,56	0,39	3,13	0,39
Kl. pneumoniae Y-41		0,78	3,13	0,78	6,25	0,78
Ent. cloacae IID977		0,39	3,13	0,39	3,13	0,39
Pro. vulgaris GN3027		0,1	0,39	≤0,05	0,39	≤0,05
Pro. morgani T-216		0,78	1,56	0,78	3,13	0,39
Ps. aeruginosa IFO3445		3,13	3,13	1,56	12,5	6,25
Ps. aeruginosa S-68		3,13	3,13	0,78	6,25	1,56
Pro. mirabilis T-111		0,78	3,13	0,78	3,13	0,39
Aci. antitratus A-6		0,1	0,2	0,2	-	-
St. aureus F-137*		≤0,05	0,1	≤0,05	0,39	≤0,05
E. coli TK-3*		0,2	1,56	0,39	3,13	0,39
E. coli GN5482**		≤0,05	≤0,1	≤0,05	0,39	≤0,05
Kl. pneumoniae Y-4*		0,78	3,13	1,56	12,5	0,78
Pro. vulgaris GN76**		0,39	0,78	0,2	1,56	0,2
Ps. aeruginosa GN918**		1,56	0,78	0,2	1,56	0,78
Ps. aeruginosa GN3379*		3,13	3,13	0,78	12,5	3,13

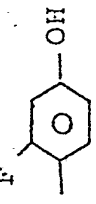
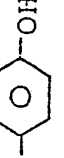
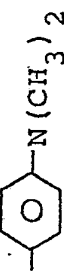
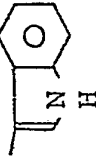
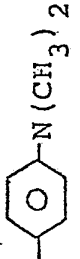
Tabel 1 (fortsat)

forbindelse stamme	R ²	R ³					
							
							
St. aureus FDA209P	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05	0,2		
E. coli NIHJ JC-2	0,2	0,2	0,2	0,39	0,2		
E. coli TK-111	≤0,05	≤0,05	0,1	0,1	≤0,05		
Kl. pneumoniae Y-50	0,39	0,39	0,39	0,78	0,2		
Kl. pneumoniae Y-41	0,78	1,56	1,56	1,56	0,78		
Ent. cloacae IID977	0,39	0,78	0,78	0,78	0,78		
Pro. vulgaris GN3027	≤0,05	0,39	≤0,1	0,2	≤0,05		
Pro. morgani T-216	0,39	1,56	0,78	0,39	0,39		
Ps. aeruginosa IFO3445	1,56	6,25	3,13	6,25	1,56		
Ps. aeruginosa S-68	1,56	3,13	3,13	3,13	3,13		
Pro. mirabilis T-111	0,39	0,78	1,56	0,78	0,78		
Aci. antitratus A-6	≤0,05	≤0,05	0,1	0,1	0,1		
St. aureus F-137*	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05	0,39		
E. coli TK-3*	0,39	0,39	0,78	0,39	0,39		
E. coli GN5482**	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05		
Kl. pneumoniae Y-4*	1,56	1,56	1,56	1,56	0,78		
Pro. vulgaris GN76**	0,39	0,39	0,39	0,39	0,2		
Ps. aeruginosa GN913**	1,56	1,56	0,78	0,78	0,39		
Ps. aeruginosa GN3379*	3,13	6,25	3,13	3,13	1,56		

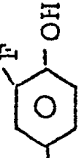
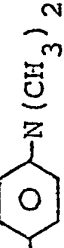
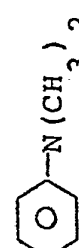
Tabel 1 (fortsat)

forbindelse stamme	R ²					
	R ³					
St. aureus FDA209P	≤0,05	≤0,05	0,1	0,78	0,39	
E. coli NIHJ JC-2	0,2	0,1	0,2	1,56	1,56	
E. coli TK-111	0,1	≤0,05	≤0,05	0,39	0,78	
Kl. pneumoniae Y-50	0,78	0,2	0,39	1,56	0,78	
Kl. pneumoniae Y-41	1,56	0,78	0,78	12,5	6,25	
Ent. cloacae IID977	0,78	0,39	0,39	6,25	3,13	
Pro. vulgaris GN3027	0,1	0,1	≤0,05	1,56	0,39	
Pro. morgani T-216	0,78	0,39	0,39	12,5	3,13	
Ps. aeruginosa IFO3445	6,25	3,13	1,56	100	6,25	
Ps. aeruginosa S-68	3,13	3,13	1,56	25	6,25	
Pro. mirabilis T-111	0,39	0,78	1,56	12,5	6,25	
Aci. antitratus A-6	≤0,05	0,1	-	6,25	0,78	
St. aureus F-137*	≤0,05	≤0,05	0,1	0,78	0,39	
E. coli TK-3*	0,39	0,39	0,39	3,13	3,13	
E. coli GN5482**	≤0,05	≤0,05	≤0,05	0,39	0,2	
Kl. pneumoniae Y-4*	1,56	0,78	1,56	25	12,5	
Pro. vulgaris GN76**	0,39	0,39	0,39	6,25	1,56	
Ps. aeruginosa GN918**	1,56	0,78	0,78	12,5	-	
Ps. aeruginosa GN3379*	6,25	3,13	3,13	50	6,25	

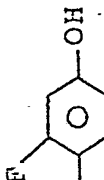
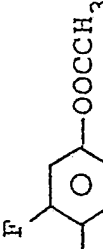
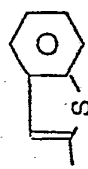
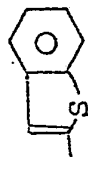
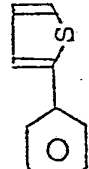
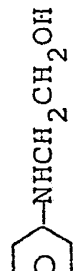
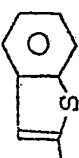
Label 1 (fortsat)

forbindelse stamme	R ²					
	R ³					
St. aureus FDA209P	3,13	12,5	0,1	≤0,05	0,1	
E. coli NIHJ JC-2	0,78	3,13	0,39	0,1	0,39	
E. coli TK-111	0,2	3,13	0,1	≤0,05	≤0,05	
Kl. pneumoniae Y-50	0,78	3,13	0,78	0,2	0,78	
Kl. pneumoniae Y-41	6,25	25	1,56	3,13	3,13	
Ent. cloacae IID977	1,56	12,5	0,78	0,2	1,56	
Pro. vulgaris GN3027	0,39	1,56	0,2	≤0,05	0,39	
Pro. morgani T-216	3,13	12,5	0,78	0,78	1,56	
Ps. aeruginosa IF03445	25	25	3,13	1,56	3,13	
Ps. aeruginosa S-68	12,5	100	1,56	1,56	3,13	
Pro. mirabilis T-111	6,25	100	1,56	0,78	6,25	
Aci. antitratus A-6	0,39	>100	0,39	0,1	0,78	
St. aureus F-137*	1,56	50	0,1	≤0,05	0,2	
E. coli TK-3*	1,56	6,25	0,78	0,2	0,78	
E. coli GN5482**	0,1	0,39	≤0,05	≤0,05	≤0,05	
Kl. pneumoniae Y-4*	6,25	50	3,13	0,78	6,25	
Pro. vulgaris GN76**	1,56	6,25	0,39	0,2	0,78	
Ps. aeruginosa GN918**	-	-	-	-	-	
Ps. aeruginosa GN3379*	6,25	50	6,25	3,13	3,13	

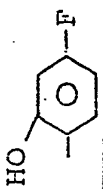
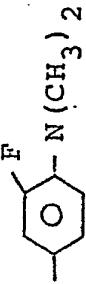
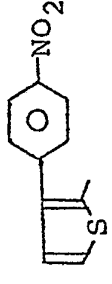
Tabel 1 (fortsat)

forbindelse stamme	R ²					
	R ³					
St. aureus FDA209P	0,1	≤0,05	0,2	1,56	0,39	
E. coli NIHJ JC-2	0,2	0,39	0,2	0,78	0,39	
E. coli TK-111	≤0,05	0,1	≤0,05	0,39	0,1	
Kl. pneumoniae Y-50	0,39	0,39	0,2	1,56	0,39	
Kl. pneumoniae Y-41	1,56	12,5	0,78	6,25	3,13	
Ent. cloacae IID977	1,56	3,13	0,78	3,13	1,56	
Pro. vulgaris GN3027	0,1	0,2	≤0,05	0,39	0,2	
Pro. morgani T-216	0,78	1,56	0,39	6,25	1,56	
Ps. aeruginosa IFO3445	3,13	25	3,13	25	3,13	
Ps. aeruginosa S-68	3,13	12,5	3,13	12,5	1,56	
Pro. mirabilis T-111	3,13	3,13	3,13	25	3,13	
Aci. antitratus A-6	0,2	0,39	0,39	25	0,39	
St. aureus F-137*	0,1	≤0,05	0,2	1,56	0,39	
E. coli TK-3*	0,39	0,78	0,2	0,39	0,78	
E. coli GN5482**	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05	
Kl. pneumoniae Y-4*	3,13	12,5	1,56	12,5	3,13	
Pro. vulgaris GN76**	0,39	0,78	0,2	3,13	0,78	
Ps. aeruginosa GN918**	0,78	1,56	0,78	3,13	12,5	
Ps. aeruginosa GN3379*	3,13	100	3,13	12,5	3,13	

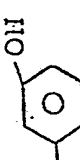
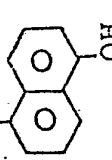
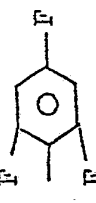
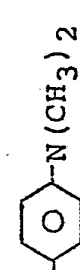
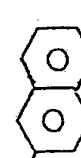
Tabel 1 (fortsat)

forbindelse stamme	R ²					
	R ³					
St. aureus FDA209P	≤0,05	0,1	≤0,05	6,25	≤0,05	
E. coli NIHJ JC-2	0,2	0,39	0,1	3,13	0,2	
E. coli TK-111	≤0,05	≤0,05	≤0,05	1,56	≤0,05	
Kl. pneumoniae Y-50	0,2	0,39	0,2	3,13	0,2	
Kl. pneumoniae Y-41	1,56	3,13	1,56	12,5	0,78	
Ent. cloacae IID977	0,39	0,78	0,39	6,25	0,39	
Pro. vulgaris GN3027	≤0,05	0,1	≤0,05	0,78	≤0,05	
Pro. morgani T-216	0,78	1,56	0,39	6,25	0,39	
Ps. aeruginosa IFO3445	1,56	3,13	1,56	50	3,13	
Ps. aeruginosa S-68	1,56	1,56	3,13	12,5	0,78	
Pro. mirabilis T-111	0,78	1,56	0,39	50	0,78	
Aci. antitratus A-6	0,1	0,2	0,1	12,5	0,2	
St. aureus F-137*	≤0,05	≤0,05	≤0,05	6,25	≤0,05	
E. coli TK-3*	0,39	0,39	0,39	6,25	0,39	
E. coli GN5482**	≤0,05	≤0,05	≤0,05	0,39	≤0,05	
Kl. pneumoniae Y-4*	1,56	3,13	0,78	25	0,78	
Pro. vulgaris GN76**	0,2	0,39	0,2	3,13	0,2	
Ps. aeruginosa GN918**	3,13	6,25	6,25	50	3,13	
Ps. aeruginosa GN3379*	1,56	3,13	3,13	25	3,13	

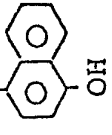
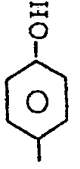
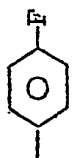
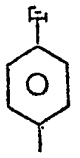
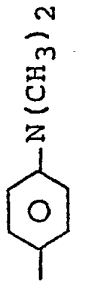
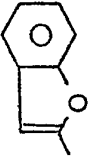
Tabel 1 (fortsat)

forbindelse stamme	R ²				
	R ³				
St. aureus FDA209P	1,56	0,2	0,78	0,2	
E. coli NIHJ JC-2	3,13	0,78	6,25	1,56	
E. coli, TK-111	0,78	1,56	0,78	0,2	
Kl. pneumoniae Y-50	3,13	1,56	6,25	1,56	
Kl. pneumoniae Y-41	12,5	6,25	25	6,25	
Ent. cloacae IID977	6,25	1,56	25	3,13	
Pro. vulgaris GN3027	0,78	0,39	0,78	0,39	
Pro. morgani T-216	12,5	3,13	6,25	1,56	
Ps. aeruginosa IFO3445	50	12,5	50	12,5	
Ps. aeruginosa S-68	12,5	12,5	25	12,5	
Pro. mirabilis T-111	25	6,25	25	6,25	
Aci. antitratus A-6	1,56	0,78	6,25	0,78	
St. aureus F-137*	1,56	0,2	0,78	0,1	
E. coli TK-3*	6,25	1,56	6,25	3,13	
E. coli GN5482**	0,39	≤0,05	0,2	0,2	
Kl. pneumoniae Y-4*	25	6,25	25	6,25	
Pro. vulgaris GN76**	3,13	1,56	6,25	3,13	
Ps. aeruginosa GN918**	50	50	25	12,5	
Ps. aeruginosa GN3379*	50	25	25	25	

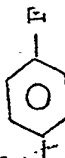
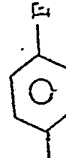
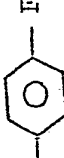
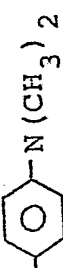
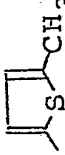
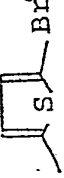
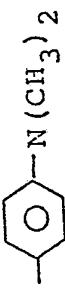
Label 1 (fortsat)

forbindelse stamme Stille	R ²						
	R ³						
St. aureus FDA209P	0,2	≤0,05	≤0,05	0,1	0,78		
E. coli NIHJ JC-2	0,39	0,2	0,39	0,39	1,56		
E. coli TK-111	0,1	≤0,05	≤0,05	≤0,05	0,78		
Kl. pneumoniae Y-50	0,39	0,39	0,78	0,78	3,13		
Kl. pneumoniae Y-41	1,56	1,56	3,13	6,25	12,5		
Ent. cloacae IID977	0,78	0,39	1,56	1,56	6,25		
Pro. vulgaris GN3027	0,2	0,1	≤0,05	1,56	0,39		
Pro. morgani T-216	1,56	0,39	0,78	3,13	6,25		
Ps. aeruginosa IFO3445	12,5	6,25	3,13	12,5	100		
Ps. aeruginosa S-68	6,25	1,56	3,13	12,5	50		
Pro. mirabilis T-111	3,13	0,78	0,78	3,13	12,5		
Aci. antitratus A-6	0,39	0,2	0,2	0,39	0,78		
St. aureus F-137*	0,2	≤0,05	≤0,05	≤0,05	0,78		
E. coli TK-3*	0,39	0,39	0,78	1,56	1,56		
E. coli GN5482**	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05	0,39		
Kl. pneumoniae Y-4*	3,13	1,56	1,56	6,25	12,5		
Pro. vulgaris GN76**	0,78	0,39	0,39	1,56	1,56		
Ps. aeruginosa GN918**	12,5	6,25	1,56	6,25	50		
Ps. aeruginosa GN3379*	6,25	3,13	3,13	>100	50		

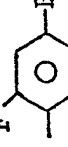
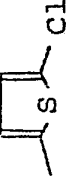
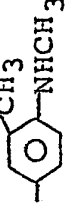
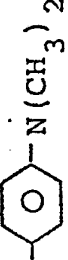
Tabel 1 (fortsat)

forb�ndelse stamme	R ²					
	R ³					
St. aureus FDA209P	0,78	0,78	0,2	3,13	6,25	
E. coli NIHJ JC-2	3,13	0,78	0,78	0,78	3,13	
E. coli TK-111	0,39	0,39	0,39	0,39	1,56	
Kl. pneumoniae Y-50	1,56	0,39	0,39	0,39	3,13	
Kl. pneumoniae Y-41	12,5	6,25	3,13	3,13	12,5	
Ent. cloacae IID977	3,13	1,56	1,56	1,56	6,25	
Pro. vulgaris GN3027	3,13	0,1	0,1	0,2	0,39	
Pro. morgani T-216	12,5	0,78	1,56	1,56	6,25	
Ps. aeruginosa IFO3445	50	6,25	6,25	6,25	>100	
Ps. aeruginosa S-68	50	6,25	1,56	12,5	50	
Pro. mirabilis T-111	12,5	3,13	3,13	6,25	12,5	
Aci. antitratus A-6	0,78	3,13	0,78	3,13	3,13	
St. aureus F-137*	0,39	1,56	0,39	3,13	6,25	
E. coli TK-3*	3,13	1,56	0,78	0,78	6,25	
E. coli GN5482**	0,1	0,1	≤0,05	0,2	0,39	
Kl. pneumoniae Y-4*	12,5	6,25	6,25	6,25	25	
Pro. vulgaris GN76**	3,13	0,39	0,39	0,78	3,13	
Ps. aeruginosa GN918**	50	12,5	6,25	3,13	100	
Ps. aeruginosa GN3379*	>100	12,5	3,13	25	50	

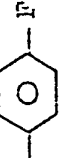
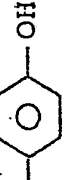
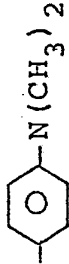
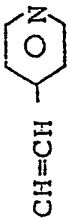
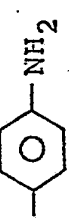
Tabel 1 (fortsat)

forbindelse stamme	R ²					
	R ³					
St. aureus FDA209P	3,13	0,78	3,13	1,56	1,56	
E. coli NIHJ JC-2	3,13	0,78	1,56	3,13	1,56	
E. coli TK-111	1,56	0,39	0,78	1,56	0,78	
Kl. pneumoniae Y-50	6,25	1,56	3,13	3,13	3,13	
Kl. pneumoniae Y-41	12,5	6,25	6,25	12,5	6,25	
Ent. cloacae IID977	12,5	3,13	3,13	12,5	6,25	
Pro. vulgaris GN3027	0,78	0,39	0,2	0,39	0,78	
Pro. morgani T-216	12,5	3,13	3,13	6,25	6,25	
Ps. aeruginosa IFO3445	50	25	50	50	>100	
Ps. aeruginosa S-68	25	12,5	25	25	25	
Pro. mirabilis T-111	12,5	6,25	6,25	12,5	25	
Aci. antitratus A-6	1,56	0,39	1,56	1,56	1,56	
St. aureus F-137*	3,13	0,78	3,13	3,13	1,56	
E. coli TK-3*	12,5	3,13	3,13	6,25	3,13	
E. coli GN5482**	0,39	0,2	0,2	0,39	0,39	
Kl. pneumoniae Y-4*	25	12,5	12,5	25	25	
Pro. vulgaris GN76**	3,13	1,56	1,56	3,13	3,13	
Ps. aeruginosa GN918**	50	12,5	50	100	100	
Ps. aeruginosa GN3379*	25	12,5	25	25	>100	

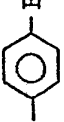
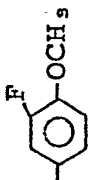
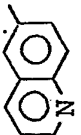
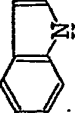
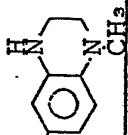
Tabel 1 (fortsat)

forbindelse stamme	R ²					
	R ³					
St. aureus FDA209P	3,13	3,13	1,56	0,2	6,25	
E. coli NIHJ JC-2	3,13	1,56	1,56	0,78	1,56	
E. coli TK-111	1,56	0,78	0,39	0,2	0,78	
Kl. pneumoniae Y-50	3,13	3,13	1,56	0,78	1,56	
Kl. pneumoniae Y-41	12,5	12,5	6,25	6,25	6,25	
Ent. cloacae IID977	12,5	6,25	6,25	3,13	6,25	
Pro. vulgaris GN3027	0,39	0,39	0,78	0,2	0,39	
Pro. morgani T-216	6,25	6,25	6,25	3,13	3,13	
Ps. aeruginosa IFO3445	50	25	50	12,5	25	
Ps. aeruginosa S-68	25	25	12,5	12,5	25	
Pro. mirabilis T-111	12,5	12,5	12,5	3,13	12,5	
Aci. antitratus A-6	1,56	1,56	0,78	0,39	3,13	
St. aureus F-137*	3,13	3,13	0,78	0,1	6,25	
E. coli TK-3*	6,25	3,13	3,13	3,13	3,13	
E. coli GN5482**	0,39	0,2	0,2	0,1	0,39	
Kl. pneumoniae Y-4*	25	12,5	12,5	6,25	25	
Pro. vulgaris GN76**	3,13	3,13	3,13	0,78	1,56	
Ps. aeruginosa GN918**	100	50	50	12,5	25	
Ps. aeruginosa GN3379*	25	25	25	25	50	

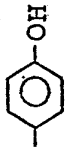
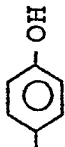
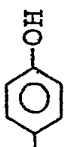
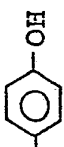
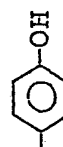
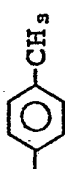
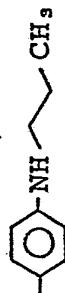
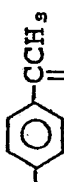
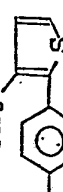
Tabel 1 (fortsat)

forbindelse stamme	R ²				
	R ³				
St. aureus FDA209P		3,13	0,2	12,5	3,13
E. coli NIHJ JC-2		1,56	0,2	0,78	1,56
E. coli TK-111		0,78	0,05	0,39	0,78
Kl. pneumoniae Y-50		0,78	0,2	0,78	3,13
Kl. pneumoniae Y-41		6,25	0,78	6,25	12,5
Ent. cloacae IID977		3,13	0,39	3,13	12,5
Pro. vulgaris GN3027		0,39	0,1	0,2	0,39
Pro. morgani T-216		6,25	0,78	6,25	3,13
Ps. aeruginosa IF03445		25	3,13	50	25
Ps. aeruginosa S-68		12,5	3,13	12,5	25
Pro. mirabilis T-111		12,5	1,56	12,5	25
Aci. antitratus A-6		3,13	0,39	12,5	25
St. aureus F-137*		3,13	0,1	12,5	6,25
E. coli TK-3*		3,13	0,39	1,56	3,13
E. coli GN5482**		0,2	0,05	0,2	0,1
Kl. pneumoniae Y-4*		6,25	1,56	6,25	12,5
Pro. vulgaris GN76**		1,56	0,39	0,78	1,56
Ps. aeruginosa GN918**		12,5	1,50	25	25
Ps. aeruginosa GN3379*		25	3,13	25	25

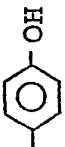
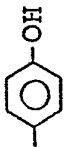
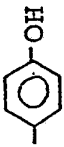
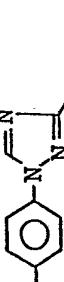
TABEL 1 (fortsat)

Forbindelse Stamme	R ²					
	R ³					
St. aureus FDA209P	1,56	3,13	0,78	3,13	0,78	
E. coli NIHJ JC-2	1,56	3,13	0,78	1,56	1,56	
E. coli TK-111	0,78	1,56	0,39	0,78	1,56	
Kl. pneumoniae Y-50	1,56	3,13	0,78	1,56	1,56	
Kl. pneumoniae Y-41	12,5	25	3,13	12,5	6,25	
Ent. cloacae IID977	6,25	6,25	1,56	3,13	3,13	
Pro. vulgaris GN3027	0,39	1,56	0,39	0,78	0,2	
Pro. morgani T-216	6,25	6,25	1,56	6,25	1,56	
Ps. aeruginosa IFO3445	25	>100	25	50	50	
Ps. aeruginosa S-68	12,5	100	25	25	25	
Pro. mirabilis T-111	6,25	12,5	6,25	12,5	6,25	
Aci. antitratus A-6	—	—	0,78	—	3,13	
St. aureus F-137*	1,56	3,13	0,78	3,13	0,78	
E. coli TK-3*	3,13	6,25	1,56	3,13	3,13	
E. coli GN5482**	0,39	0,39	0,2	0,39	0,2	
Kl. pneumoniae Y-4*	12,5	25	6,25	12,5	12,5	
Pro. vulgaris GN76**	1,56	3,13	1,56	3,13	0,78	
Ps. aeruginosa GN918**	3,13	12,5	3,13	6,25	6,25	
Ps. aeruginosa GN3379*	25	>100	50	50	25	

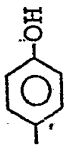
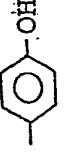
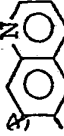
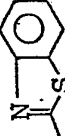
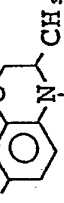
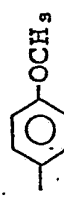
TABEL 1 (fortsat)

Forbindelse Stamme	R ²						
	R ³						
St. aureus FDA209P	0,39	0,39	0,78	6,25	≤0,05		
E. coli NIHJ JC-2	0,39	1,56	0,39	0,39	0,78		
E. coli TK-111	0,1	0,78	0,2	0,39	0,39		
Kl. pneumoniae Y-50	0,39	3,13	0,39	0,39	1,56		
Kl. pneumoniae Y-41	1,56	6,25	6,25	3,13	3,13		
Ent. cloacae IID977	0,78	6,25	1,56	1,56	3,13		
Pro. vulgaris GN3027	≤0,05	0,39	0,39	0,2	0,39		
Pro. morgani T-216	0,78	3,13	6,25	1,56	3,13		
Ps. aeruginosa IFO3445	3,13	50	25	12,5	25		
Ps. aeruginosa S-68	3,13	25	25	6,25	6,25		
Pro. mirabilis T-111	3,13	6,25	25	6,25	3,13		
Aci. antitratus A-6	0,2	0,78	25	—	0,39		
St. aureus F-137*	0,39	0,39	3,13	1,56	≤0,05		
E. coli TK-3*	0,39	3,13	0,39	0,78	1,56		
E. coli GN5482**	≤0,05	0,2	≤0,05	≤0,05	0,1		
Kl. pneumoniae Y-4*	1,56	12,5	6,25	3,13	6,25		
Pro. vulgaris GN76**	0,39	3,13	0,78	0,78	0,78		
Ps. aeruginosa GN918**	1,56	6,25	6,25	3,13	—		
Ps. aeruginosa GN3379*	6,25	>100	25	12,5	25		

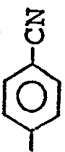
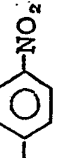
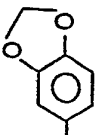
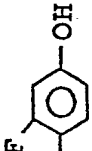
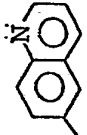
TABEL 1 (fortsat)

Forbindelse Stamme	R ²					
	R ³					
St. aureus FDA209P	≤0,05	0,2	1,56	1,56	3,13	
E. coli NIHJ JC-2	0,39	0,2	0,78	0,78	1,56	
E. coli TK-111	0,1	≤0,05	0,2	0,39	0,78	
Kl. pneumoniae Y-50	3,13	0,39	1,56	3,13	1,56	
Kl. pneumoniae Y-41	6,25	1,56	12,5	25	25	
Ent. cloacae IID977	6,25	0,78	6,25	12,5	6,25	
Pro. vulgaris GN3027	0,39	0,2	0,39	1,56	1,56	
Pro. morgani T-216	1,56	1,56	25	50	6,25	
Ps. aeruginosa IFO3445	>12,5	6,25	12,5	12,5	50	
Ps. aeruginosa S-68	>12,5	3,13	12,5	12,5	25	
Pro. mirabilis T-111	1,56	3,13	50	50	25	
Aci. antitratus A-6	≤0,05	0,78	12,5	50	12,5	
St. aureus F-137*	≤0,05	0,39	3,13	3,13	3,13	
E. coli TK-3*	1,56	0,39	1,56	3,13	6,25	
E. coli GN5482**	0,1	≤0,05	0,2	≤0,05	3,13	
Kl. pneumoniae Y-4*	12,5	3,13	25	50	25	
Pro. vulgaris GN76**	0,39	0,78	6,25	12,5	3,13	
Ps. aeruginosa GN918**	6,25	0,78	1,56	6,25	12,5	
Ps. aeruginosa GN3379*	12,5	6,25	25	50	50	

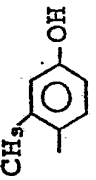
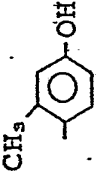
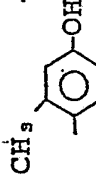
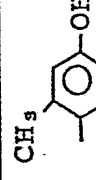
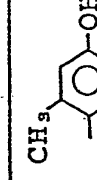
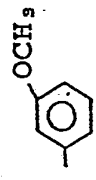
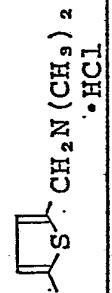
TABEL 1 (fortsat)

Forbindelse Stamme	R ²					
	R ³					
St. aureus FDA209P	3,13	3,13	1,56	0,39	12,5	
E. coli NIHJ JC-2	1,56	0,78	6,25	1,56	1,56	
E. coli TK-111	1,56	0,39	3,13	0,39	0,78	
Kl. pneumoniae Y-50	1,56	1,56	3,13	1,56	0,78	
Kl. pneumoniae Y-41	12,5	12,5	25	12,5	6,25	
Ent. cloacae IID977	6,25	6,25	12,5	3,13	3,13	
Pro. vulgaris GN3027	0,39	1,56	0,39	1,56	0,78	
Pro. morgani T-216	1,56	6,25	6,25	6,25	3,13	
Ps. aeruginosa IFO3445	6,25	100	50	25	50	
Ps. aeruginosa S-68	6,25	50	50	12,5	25	
Pro. mirabilis T-111	25	25	50	12,5	12,5	
Aci. antitratus A-6	—	50	6,25	1,56	1,56	
St. aureus F-137*	6,25	6,25	3,13	1,56	12,5	
E. coli TK-3*	3,13	3,13	12,5	3,13	3,13	
E. coli GN5482**	0,39	0,1	0,39	≤0,05	0,2	
Kl. pneumoniae Y-4*	12,5	12,5	50	12,5	6,25	
Pro. vulgaris GN76**	0,78	3,13	3,13	3,13	3,13	
Ps. aeruginosa GN918**	3,13	>100	6,25	6,25	—	
Ps. aeruginosa GN3379*	12,5	100	50	25	50	

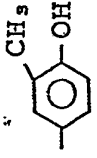
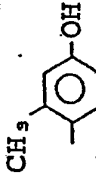
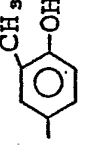
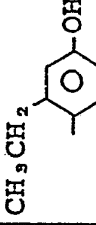
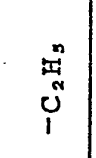
TABEL 1 (fortsat)

Forbindelse Stamme	R ²					
	R ³					
St. aureus FDA209P	3,13	6,25	3,13	1,56	0,78	
E. coli NIHJ JC-2	1,56	3,13	1,56	6,25	0,78	
E. coli TK-111	0,78	1,56	0,78	0,78	0,2	
Kl. pneumoniae Y-50	1,56	3,13	3,13	6,25	0,78	
Kl. pneumoniae Y-41	6,25	25	25	25	6,25	
Ent. cloacae IID977	6,25	12,5	6,25	12,5	3,13	
Pro. vulgaris GN3027	1,56	6,25	3,13	6,25	0,78	
Pro. morgani T-216	3,13	25	25	12,5	6,25	
Ps. aeruginosa IFO3445	25	100	50	>100	50	
Ps. aeruginosa S-68	25	100	50	100	100	
Pro. mirabilis T-111	12,5	100	50	50	6,25	
Aci. antitratus A-6	1,56	6,25	3,13	3,13	12,5	
St. aureus F-137*	3,13	3,13	1,56	0,78	0,78	
E. coli TK-3*	3,13	6,25	3,13	12,5	1,56	
E. coli GN5482**	0,2	0,39	0,39	0,78	≤0,05	
Kl. pneumoniae Y-4*	12,5	25	25	50	12,5	
Pro. vulgaris GN76**	12,5	50	12,5	25	3,13	
Ps. aeruginosa GN918**	—	—	>100	>100	25	
Ps. aeruginosa GN3379*	25	>100	100	100	100	

TABEL 1 (fortsat)

Forbindelse Stamme	R ²					
	R ³					
St. aureus FDA209P	0,78	1,56	0,39	12,5	12,5	
E. coli NIHJ JC-2	0,78	6,25	0,39	12,5	6,25	
E. coli TK-111	0,78	1,56	0,39	3,13	3,13	
Kl. pneumoniae Y-50	3,13	6,25	0,39	3,13	3,13	
Kl. pneumoniae Y-41	25	50	3,13	6,25	25	
Ent. cloacae IID977	12,5	25	1,56	6,25	25	
Pro. vulgaris GN3027	0,78	0,78	0,2	0,39	3,13	
Pro. morgani T-216	12,5	12,5	1,56	6,25	12,5	
Ps. aeruginosa IFO3445	50	50	12,5	25	25	
Ps. aeruginosa S-68	100	100	12,5	25	25	
Pro. mirabilis T-111	25	25	3,13	50	50	
Aci. antitratus A-6	50	25	0,78	25	25	
St. aureus F-137*	0,78	3,13	0,2	25	25	
E. coli TK-3*	1,56	12,5	1,56	12,5	12,5	
E. coli GN5482**	0,1	0,2	≤0,05	0,78	0,78	
Kl. pneumoniae Y-4*	25	50	3,13	25	50	
Pro. vulgaris GN76**	3,13	6,25	0,78	1,56	6,25	
Ps. aeruginosa GN918**	6,25	3,13	1,56	6,25	6,25	
Ps. aeruginosa GN3379*	>100	>100	50	50	25	

TABEL 1 (fortsat)

Stamme	Forbindelse	R ²					R ³	(kendt forbindelse, nemlig eks. 4 i DE 2901868)
								
St. aureus FDA209P		0,39	1,56	1,56	1,56	50		
E. coli NIHJ JC-2		0,78	3,13	1,56	0,39	6,25		
E. coli TK-111		0,2	0,78	0,39	0,2	6,25		
Kl. pneumoniae Y-50		0,78	6,25	6,25	0,78	6,25		
Kl. pneumoniae Y-41		6,25	25	6,25	3,13	25		
Ent. cloacae IID977		3,13	12,5	3,13	1,56	12,5		
Pro. vulgaris GN3027		0,78	0,78	0,78	0,39	0,39		
Pro. morgani T-216		3,13	12,5	3,13	3,13	12,5		
Ps. aeruginosa IFO3445		>100	12,5	25	6,25	200		
Ps. aeruginosa S-68		12,5	12,5	25	6,25	100		
Pro. mirabilis T-111		3,13	25	6,25	3,13	50		
Aci. antitratus A-6		—	3,13	6,25	—	6,25		
St. aureus F-137*		0,39	0,78	3,13	1,56	25		
E. coli TK-3*		1,56	12,5	1,56	1,56	12,5		
E. coli GN5482**		≤0,05	0,39	0,1	≤0,05	0,78		
Kl. pneumoniae Y-4*		6,25	25	6,25	6,25	50		
Pro. vulgaris GN76**		1,56	6,25	3,13	1,56	3,13		
Ps. aeruginosa GN918**		3,13	6,25	3,13	3,13	>200		
Ps. aeruginosa GN3379*		12,5	25	12,5	25	>200		

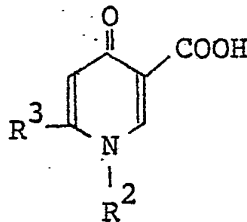
Bemærkninger:

- *1: DL-glutaminsyresalt af 2-dimethylaminoethylester
- *2: L-asparbinsyresalt af dimethylaminoethylester
- *3: 2,3-dihydroxy-n-propylester
- *4: 2-Dimethylaminoethylester
- *5: Methoxymethylester
- *6: 2-Dimethylaminoethylester.

2. Forsøg med akut toxicitet

LD₅₀-værdierne for repræsentative omhandlede forbindelser, når de administreredes intravenøst til mus (ICR-stamme, hanmus, 18 - 24 g) er angivet i tabel 2.

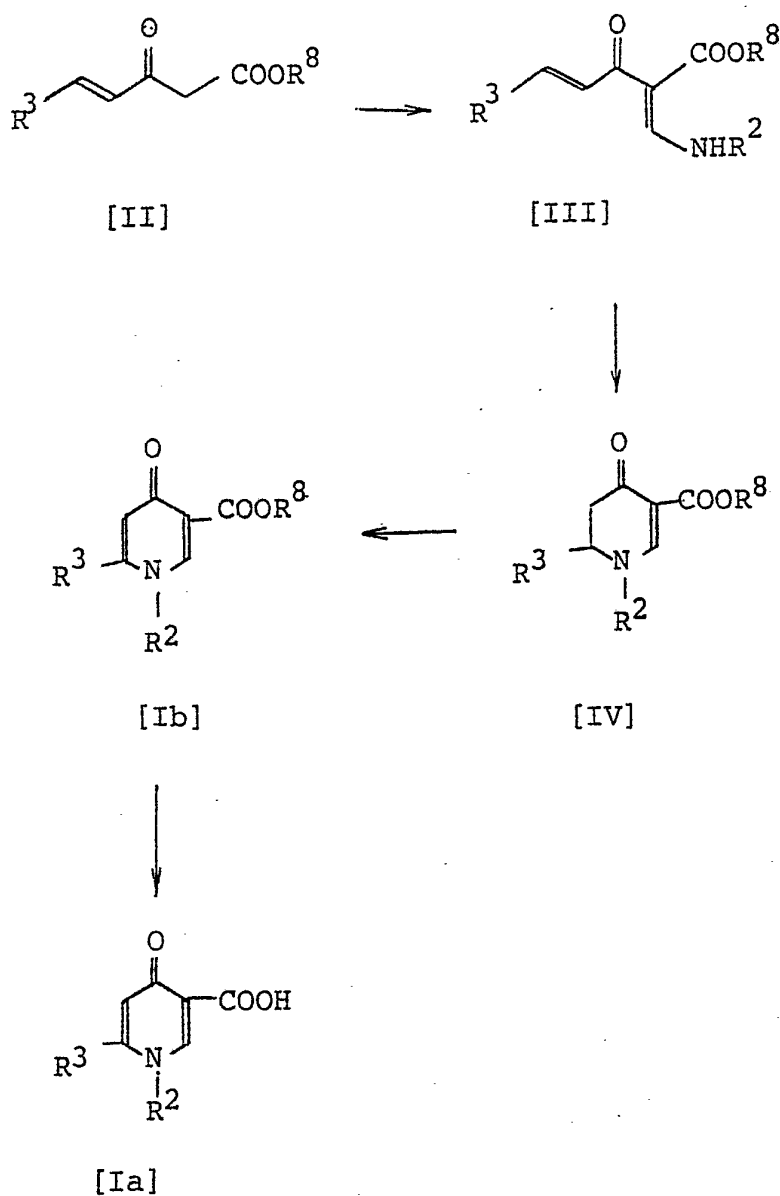
Tabel 2



R ³	R ²	LD ₅₀ (mg/kg)
-CH=CH-		> 200
-N(CH ₃) ₂		> 200
-NHCH ₂ CH ₂ OH		> 200
		> 200

Fremgangsmåden til fremstilling af forbindelserne omtales nedenfor.

De omhandlede forbindelser kan fremstilles ved i og for sig kendte metoder, og en repræsentativ fremgangsmåde er detaljeret beskrevet nedenfor.



I ovennævnte formler betegner R^2 og R^3 det ovenfor definerede, og R^8 betegner en carboxylbeskyttende gruppe således som forklaret for R^1 .

Forbindelsen med formel (II) kan fremstilles på almindelig måde f. eks. ved Wittig-reaktionen under anvendelse af en tilsvarende R^3CHO som udgangsmateriale. Denne forbindelse omsættes med N,N-dimethylformamiddimethylacetal eller N,N-dimethylformamiddiethylacetal, og herefter omsættes reaktionsproduktet med R^2NH_2 til fremstilling af en forbindelse med formel (III). Opløsningsmidlet, der anvendes ved denne reaktion, kan være et hvilket som helst opløsningsmiddel, der er inert ved reaktionbetingelserne f. eks. aromatisk carbonhydrid som benzen, toluen, xylen eller lignende; en ether som f. eks. dioxan, tetrahydrofuran, anisol, diethylenglycoldimethylether, dimethyl Cellosolve eller lignende; en halogeneret carbonhydrid som f. eks. methylenchlorid, chloroform, dichlorethan eller lignende; et amid som f. eks. N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid eller lignende; eller et sulfoxid som dimethylsulfoxid eller lignende. Den anvendte mængde acetal er fortrinsvis 1 mol eller mere, fortrinsvis fra 1,0 til 1,2 mol pr. mol forbindelse med formel (II), og omsætningen er sædvanligvis løbet til ende ved en temperatur på fra 0 °C til 80 °C i løbet af fra 10 minutter til 10 timer. For herefter at omsætte produktet med R^2NH_2 kan det samme opløsningsmiddel som nævnt ovenfor anvendes, og aminen anvendes i en mængde på 1 mol pr. mol af forbindelsen med formel (II). Omsætningen udføres ved en temperatur på fra 0 °C til 100 °C i fra 30 minutter til 10 timer.

Som en alternativ metode kan anvendes en fremgangsmåde, der omfatter omsætning af forbindelsen med formel (II) med ethylorthoformiat eller methylorthoformiat i eddikesyreanhydrid, hvorefter produktet omsættes med R^2NH_2

til fremstilling af forbindelsen med formel (III). I dette tilfælde anvendes orthomyresyreesteren i en mængde på 1 mol eller mere, fortrinsvis fra 1,0 til 1,2 pr. mol af forbindelsen med formelen (II), og omsætningen udføres ved en temperatur på fra 20 °C til 100 °C i fra 5 minutter til 10 timer. Herefter omsættes reaktionsproduktet med R^2NH_2 i et forhold på 1 mol eller mere, fortrinsvis fra 1,0 til 1,2 mol pr. mol af forbindelsen med formel (II) i nærværelse af ovennævnte opløsningsmiddel eller uden et opløsningsmiddel til fremstilling af forbindelsen med formel (III).

Forbindelsen med formel (IV) fremstilles ved at behandle forbindelsen med formel (III) til opnåelse af ringslutning. Denne omsætning udføres med eller uden et opløsningsmiddel som f. eks. et amid, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid eller lignende, et sulfoxid som f. eks. dimethylsulfoxid eller lignende eller en fosforsyreester som ethylpolyphosphat eller lignende, og omsætningen er fortrinsvis løbet til ende i løbet af 1 - 10 timer ved en temperatur på 50 °C - 150 °C.

Yderligere fremstilles forbindelsen med formel (Ib) ved omsætning af forbindelsen med formel (IV) med et dehydrogenerende middel. Som det dehydrogenerende middel kan anvendes alle dehydrogenerende midler, der sædvanligvis anvendes, fortrinsvis 2,3-dichlor-5,6-dicyano-p-benzoquinon, 2,3,5,6-tetrachlor-p-benzoquinon, 3,4,5,6-tetrachlor-o-benzoquinon eller lignende, og dette dehydrogenerende middel kan anvendes i en mængde på 1 mol eller mere, fortrinsvis 1,0 - 1,2 mol pr. mol af forbindelsen med formel (IV). Omsætningen udføres sædvanligvis i et opløsningsmiddel og foretrukne eksempler på opløsningsmidlet er aromatiske carbonhydrider som benzen, toluen, xylen og lignende; ethere som f. eks. dioxan, tetrahy-

furan, anisol, diethylenglycoldimethylether, dimethyl Cellesolve og lignende. Omsætningen er løbet til ende i løbet af fra 1 minut til 10 timer ved en temperatur på 0 °C - 100 °C..

- 5 Den således fremstillede forbindelse hydrolyseres på almindelig måde, f. eks. ved en temperatur på 0 °C - 100 °C i fra 5 minutter til 10 timer i nærværelse af alkali eller syre, hvorved forbindelsen med formel (Ia) opnås.

- 10 For at fremstille forbindelserne med formel (Ia) eller (Ib) via ovennævnte reaktionsskema kan forbindelsen med formel (III) og/eller forbindelsen med formel (IV) underkastes efterfølgende omsætning uden at isoleres.

- 15 Dersom forbindelserne med formel (II), (III), (IV) og (Ib) indeholder aktive grupper som f. eks hydroxylgruppen, aminogruppen, carboxylgruppen eller lignende på andre steder end de reaktive steder, beskyttes de aktive grupper forud med en beskyttende gruppe på almindelig måde, og den beskyttende gruppe fjernes efter reaktionens afslutning på sædvanlig måde til fremstilling af de
- 20 ovennævnte forbindelser.

- De således fremstillede forbindelser kan herefter eventuelt reageres på kendt måde, f. eks. ved halogenering, esterificering, amidering, ureidering, alkylering, alkenylering, alkylidering, acylering, hydroxylering, iminomethylering, reduktion eller lignende til opnåelse af andre forbindelser herudfra, hvorved de er anvendt som mellemprodukter.
- 25

- Dersom de omhandlede forbindelser anvendes som et lægemiddel, fremstilles forbindelsen på sædvanlig måde i
- 30 tabeltform, kapselform, som pulver, sirup, granul, suppo-

sitorium, salve eller injektionspræparat eller lignende, idet der anvendes det passende bærerstof, der sædvanligvis anvendes til det pågældende formål. Administreringsmetoden, dosis og administreringstiden kan variere afhængigt af patientens symptomer, og sædvanligvis administreres forbindelserne til en voksen peroralt eller parenteralt (administrering ved injektion eller administrering til rectal regionen) i en dosis på 0,1 - 100 mg/kg/dag af forbindelsen med formel (I) på en gang eller i flere opdelte portioner.

Opfindelsen forklares nærmere detaljeret nedenfor under henvisning til referenceeksempler, eksempler og præparationer.

Referenceeksempel 1

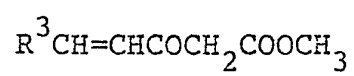
I 20 ml methanol opløstes 1,6 g benzo[b]thiophen-2-aldehyd og 5,1 g [2-methoxy-3-(methoxycarbonyl)allyl]triphenylphosphoniumbromid, og til denne opløsning sattes dråbevis 2,1 g af en 28 vægt-% opløsning af natriummethoxid i methanol under omrøring i løbet af 10 minutter ved stuetemperatur. Blandingen omsattes yderligere 20 minutter ved denne temperatur, og opløsningsmidlet afdestilleredes under reduceret tryk. Til remanensen sattes 20 ml vand, og den fremstillede blanding ekstraheredes med 20 ml chloroform. Ekstrakten tørredes med vandfrit magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet fjernedes ved afdestillation under reduceret tryk. Remanensen rensedes ved hjælp af søjlechromatografi ("Wako" silicagel C-200; elueringsmiddel: benzen/n-hexan (3:1 rumfang) blanding) til opnåelse af en olieagtig substans. Den olieagtige substans opløstes i 12 ml dioxan, og til den fremstillede opløsning sattes 12 ml 0,1 N svovlsyre. Den fremstillede blanding reagerede 1,5 timer ved 100 °C. Reaktionsblandingen afkølede herefter til stuetemperatur, og der

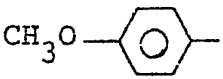
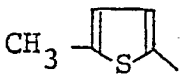
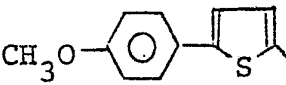
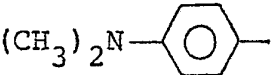
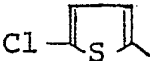
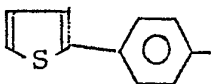
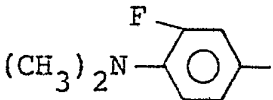
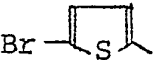
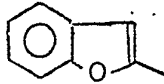
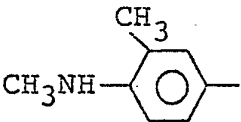
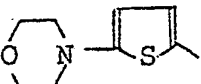
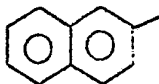
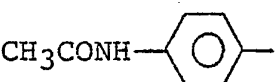
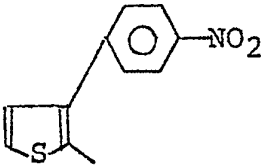
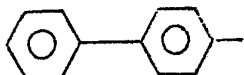
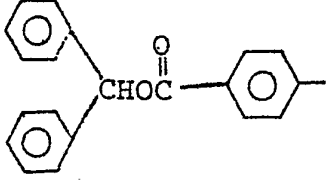
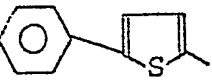
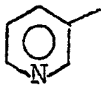
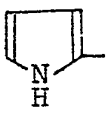
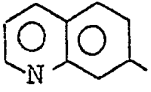
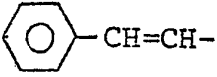
tilsattes 20 ml vand, hvorefter de udfældede krystaller frafiltreredes. Krystallerne vaskedes med vand og tørredes, hvorved der opnåedes 1,1 g methyl-5-(2-benzo[b]thienyl)3-oxo-4-pentenoat med smeltepunktet 105 - 107 °C.

5 IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1625.

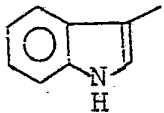
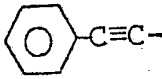
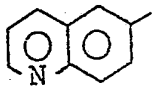
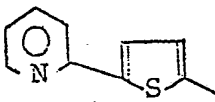
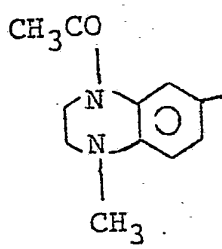
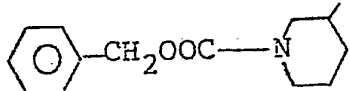
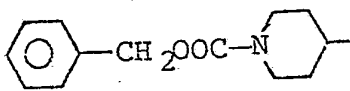
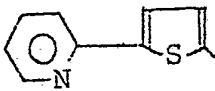
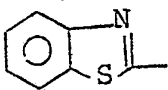
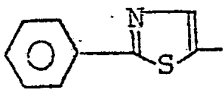
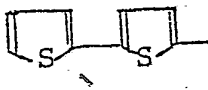
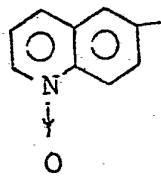
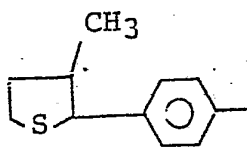
Forbindelserne angivet i tabel 3 fremstilledes på samme måde.

Tabel 3

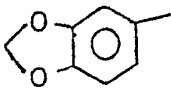
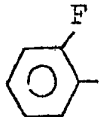
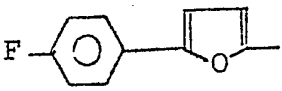
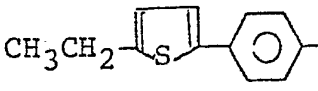
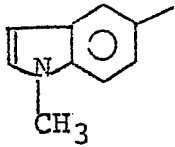
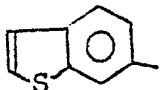
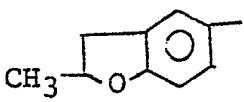
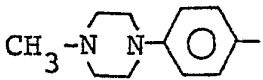
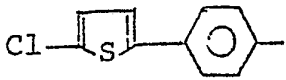
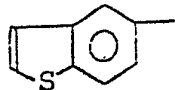
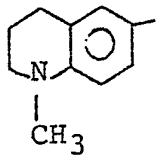
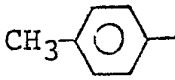
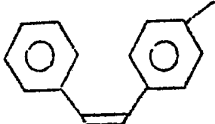
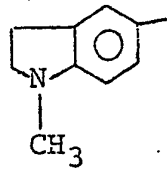
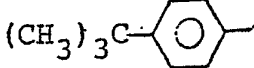
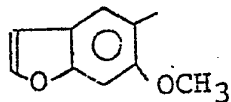
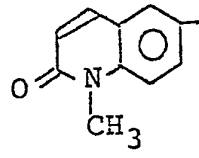
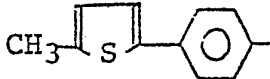
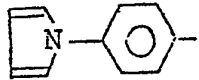
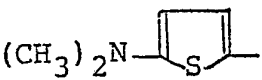
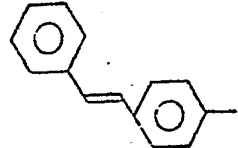
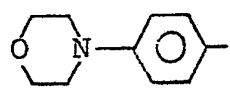
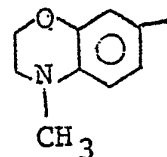
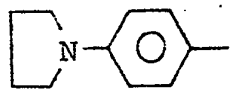


R^3	R^3	R^3
		
		
		
		
		
		
		

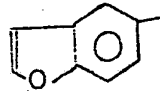
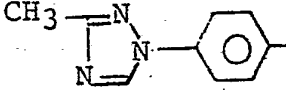
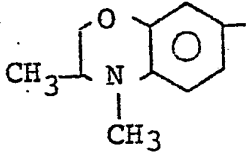
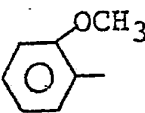
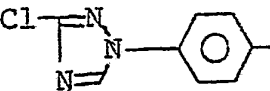
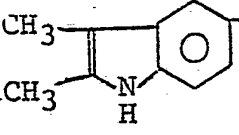
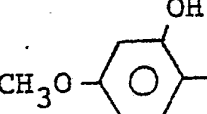
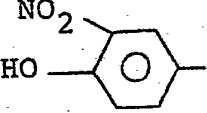
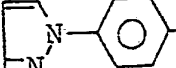
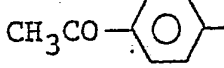
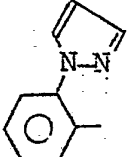
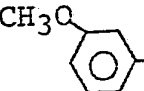
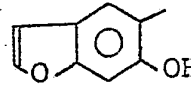
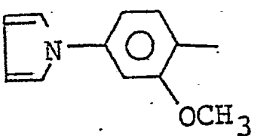
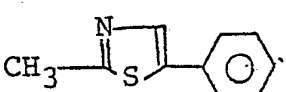
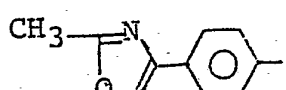
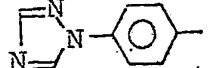
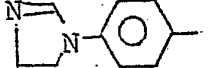
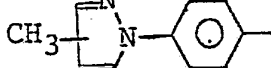
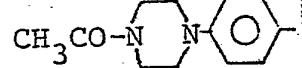
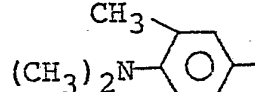
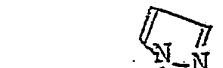
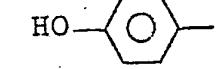
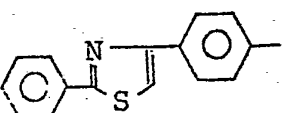
Tabel 3 (fortsat)

R^3	R^3	R^3
	$\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-$	
	$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-$	
$\text{CH}_3\text{CONH}-\text{C}(=\text{N})-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{CH}_3\text{CONHCH}_2-\text{C}(=\text{N})-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-$	
		$\text{CH}_3\text{CONHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$
$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$		
	$\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-$	
$\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{F})-$	$\text{CH}_3-\text{C}(=\text{N})-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{CH}_3-\text{C}(=\text{N})-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-$
		

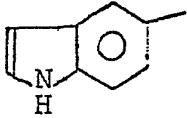
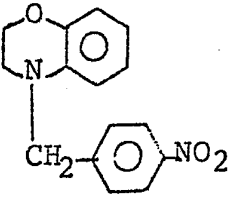
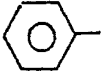
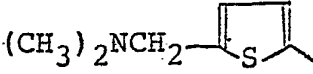
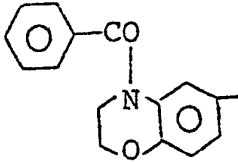
Tabel 3 (fortsat)

R^3	R^3	R^3
       	       	       

Tabel 3 (fortsat)

R^3	R^3	R^3
       	       	        

Tabel 3 (fortsat)

R ³	R ³	R ³
 	 	

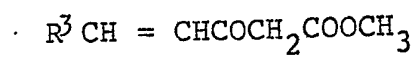
Referenceeksempel 2

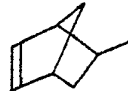
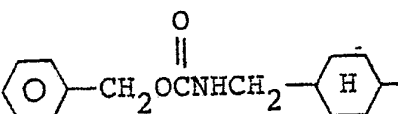
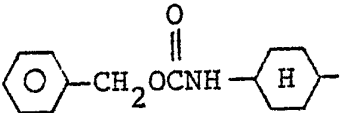
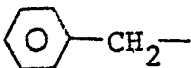
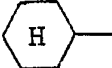
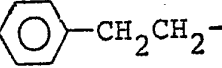
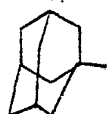
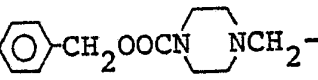
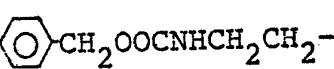
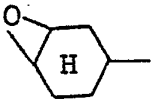
I 100 ml methanol opløstes 25,7 g [2-methoxy-3-(methoxy-carbonyl)allyl]triphenylphosphoniumbromid, og til opløsningen sattes dråbevis 10,5 g af en 28 vægt-% opløsning af natriummethoxid i methanol under omrøring ved stuetemperatur i løbet af 10 minutter. Til opløsningen sattes yderligere 5 g 1,2,3,6-tetrahydrobenzaldehyd ved stuetemperatur, og den fremstillede blanding reageredes ved denne temperatur i 2 timer. Efter reaktionens afslutning afdestilleredes opløsningsmidlet under reduceret tryk, og remanensen tilsattes 50 ml vand. Den fremkomne blanding ekstraheredes med 50 ml chloroform. Ekstrakten tørredes med vandfrit magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet afdestilleredes under reduceret tryk. Remanensen rensedes ved hjælp af søjlechromatografi ("Wako" silicagel C-200; elueringsmiddel benzen/n-hexan (3:1 rumfang) blanding) til opnåelse af en olieagtig substans. Den olieagtige substans opløstes i 100 ml dioxan, og opløsningen tilsattes derefter 100 ml 0,1 N svovlsyre. Den fremstillede blanding reageredes 1,5 timer ved 100 °C. Dernæst afdestilleredes opløsningsmidlet under reduceret tryk, og remanensen tilsattes 100 ml chloroform. Den fremkomne blanding vaskedes med 100 ml vand. Det organiske lag fraskiltes og tørredes med vandfrit magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet afdestilleredes dernæst under reduceret tryk. Remanensen rensedes ved hjælp af søjlechromatografi ("Wako" silicagel C-200; elueringsmiddel : benzen/n-hexan (3:1 rumfang) blanding), hvorved der opnåedes 7,5 g af olieagtigt methyl-5-(cyclohexen-4-yl)-3-oxo-4-pentenoat.

IR (ret) cm^{-1} : $\checkmark$ $\text{C}=\text{O}$ 1740

Forbindelserne angivet i tabel 4 opnåedes på samme måde.

Tabel 4



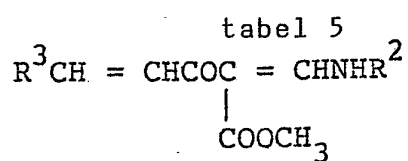
R ³	R ³	R ³
     	  $H_3CCH = CH-$ (trans)   	   $ClCH_2CH_2-$  

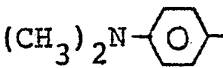
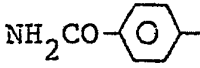
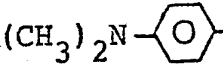
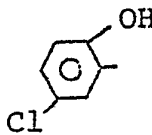
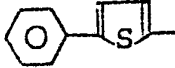
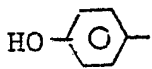
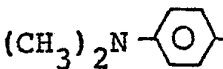
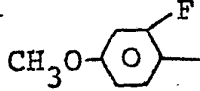
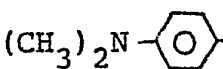
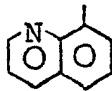
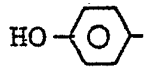
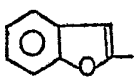
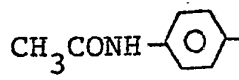
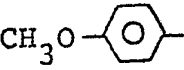
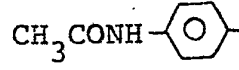
EKSEMPEL 1

(1) I 10 ml benzen opløstes 2,0 g methyl-5-(4-chlor-phenyl)-3-oxo-4-pentenoat og denne opløsning tilsattes 1,2 g N,N-dimethylformamidodimethylacetal. Den fremstil-
5 lede blanding reageredes 1,5 timer ved 70 °C. Reaktionsblandingens afkøledes til stuetemperatur, og herefter tilsattes 1,12 g p-fluoranilin, hvorefter blandingen yderligere reageredes i 1,5 timer. Efter reaktionens afslutning sættes 10 ml diethylether til reaktionsblan-
10 dingens, og de udfældede krystaller frafiltreres, vaskedes med 10 ml diethylether, hvorved opnåedes 2,2 g methyl-5-(4-chlorphenyl)-2-(4-fluorphenylaminomethylen)-3-oxo-4-pentenoat med smeltepunkt 166 - 168 °C.

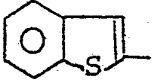
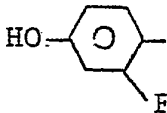
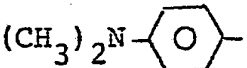
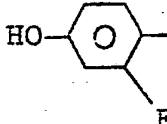
IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1700.

15 Forbindelserne angivet i tabel 5 opnåedes på samme måde.



R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
		133 - 136	1680
		235 - 236	1685
		214 - 217	1705
		160 - 165	1690
		193 - 195	1690
		185 - 187	1690
		201 - 203	1700, 1660
		194 - 195	1685

Tabel 5 (fortsat)

R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
		196 - 197	1690, 1665
		170 - 172	1690, 1660

(2) I 15 ml N,N-dimethylformamid opløstes 2,0 g methyl-
 5-(4-chlorphenyl)-2-(4-fluorphenylaminomethylen)-3-oxo-
 4-pentenoat, og der reageredes 4 timer ved 140 °C. Efter
 reaktionens afslutning fjernedes opløsningsmidlet under
 5 reduceret tryk, og remanensen rensedes ved hjælp af
 søjlechromatografi ("Wako" silicagel C-200; eluerings-
 middel: benzen/ethylacetat (3:1 rumfang) blanding),
 hvorved der opnåedes 1,1 g olieagtigt methyl-6-(4-chlor-
 phenyl)-1-(4-fluorphenyl)-4-oxo-1,4,5,6-tetrahydroni-
 10 cotinoat.

IR (rent) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=}}$ 1725

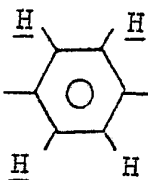
NMR (CDCl_3) δ værdier

2,5 - 3,5 (2H, m, $\text{C}_5\text{-H}$),

3,80 (3H, s, $-\text{COOCH}_3$),

5,30 (1H, m, $\text{C}_6\text{-H}$),

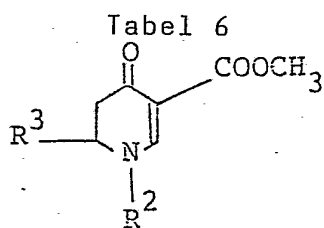
7,0 - 7,5 (8H, m,



x 2),

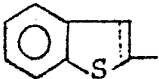
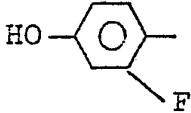
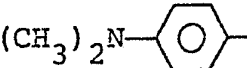
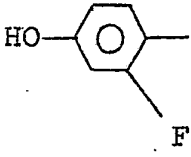
8,65 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)

De i tabel 6 angivne forbindelser fremstilles på samme
 måde.



R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
(CH ₃) ₂ N-	NH ₂ CO-	145 - 148	1720, 1660
(CH ₃) ₂ N-		202 - 205	1730, 1700
	HO-	210 - 212	1720
(CH ₃) ₂ N-	CH ₃ O-	olieagtig substans	1720 [rent]
(CH ₃) ₂ N-		-	1690
	HO-	102 - 110	1725, 1710
	CH ₃ CONH-	128 - 131	1710, 1665
CH ₃ O-	CH ₃ CONH-	128 - 131	1720, 1710 1660

Tabel 6 (fortsat)

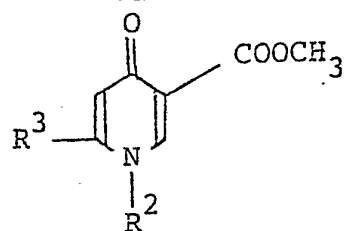
R^3	R^2	Smp. ($^{\circ}\text{C}$)	IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$
		-	1720, 1710
		-	1715

(3) I 20 ml benzen opløstes 1,0 g methyl-6-(4-chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-4-oxo-1,4,5,6-tetrahydronicotinat, og til den fremstillede opløsning sættes en blandet opløsning af 0,7 g 2,3-dichlor-5,6-dicyano-p-benzoquinon og 5 ml benzen ved 80 °C, hvorefter der omsættes ved denne temperatur i 30 minutter. Efter reaktionens afslutning afdestilleres opløsningsmidlet fra reaktionsblandingen ved reduceret tryk, og reanensen opslæmmedes i 30 ml chloroform og 30 ml vand. Suspensionen indstilles til pH 7,5 med natriumhydrogencarbonat, og herefter fraskiltes det organiske lag og vaskedes først med 30 ml vand og derefter med mættet vandig opløsning af natriumchlorid, hvorefter der tørredes med vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet afdestilleres ved reduceret tryk, hvorved der opnåedes 0,85 g methyl-6-(4-chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinat med et smeltepunkt 250 - 254 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1735.

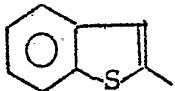
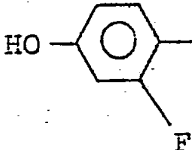
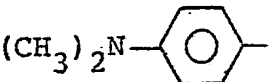
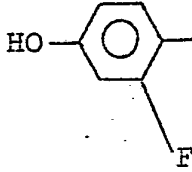
Forbindelserne angivet i tabel 7 fremstilledes på samme måde.

Tabel 7



R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
		153 - 155	1725, 1670
		192 - 196	1730, 1710
		>250	1700
		108 - 110	1730, 1700
		-	1725, 1700
		>250	1730, 1690
		>250	1710, 1680
		189 - 191	1730, 1700, 1670

Tabél 7 (fortsat)

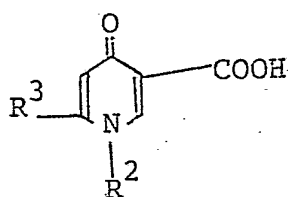
R^3	R^2	Smp. ($^{\circ}\text{C}$)	IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$
		>250	1730, 1700
		>250	1725, 1705

(4) I et blandet opløsningmiddel bestående af 5 ml methanol og 5 ml 1 N vandig natriumhydroxidopløsning, opløstes 0,5 g methyl-6-(4-chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinat, og der omsattes 30 minutter ved stuetemperatur. Efter reaktionens afslutning indstilledes reaktionsblandingen til en pH-værdi på 5,5 med eddikesyre, og de udfældede krystaller frafiltreredes, vaskedes med 10 ml vand og tørredes, hvorved der opnåedes 0,4 g 6-(4-chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre med smeltepunktet 199 - 204 °C.

IR (KBr): C=O 1725.

Forbindelserne angivet i tabel 8 er fremstillet på samme måde.

Tabel 8



R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
(CH ₃) ₂ N-	NH ₂ CO-	278 - 280	1720, 1680 1665
(CH ₃) ₂ N-		>250	1720
	HO-	>250	1750
(CH ₃) ₂ N-	CH ₃ O-	173 - 180	1720
(CH ₃) ₂ N-		268 - 271	1720, 1700
	HO-	>250	1715
	HO-	>250	1720
(CH ₃) ₂ N-	HO-	>250	1720

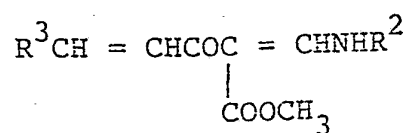
EKSEMPEL 2

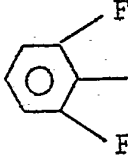
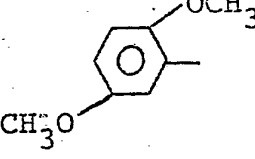
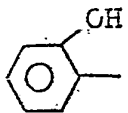
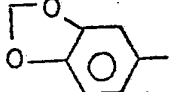
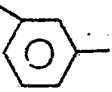
(1) I 25 ml methylenchlorid opløstes 3,1 g 2-naphthaldehyd og 9,4 g [2-methoxy-3-(methoxycarbonyl)allyl]triphenylphosphoniumbromid, hvorefter der tilsattes 19
5 ml af en 50 vægt-% vandig opløsning af natriumhydroxid under omrøring ved stuetemperatur, og blandingen reageredes ved denne temperatur i 20 minutter. Efter reaktionsafslutning skiltes methylenchloridlaget fra reaktionsblandingen og vaskedes med vand. Dernæst tørredes
10 med vandfrit natriumsulfat, og opløsningsmidlet afdestilleredes under reduceret tryk. Til remanensen sættes 30 ml diethylether, og det uopløselige materiale frafiltreredes, hvorefter filtratet koncentreredes til en olieagtig substans. Den olieagtige substans opløstes
15 i et blandet opløsningsmiddel af 45 ml dioxan og 40 ml 0,1 N svovlsyre, og opløsningen opvarmedes med tilbagesvaling i 30 minutter. Herefter afkøledes reaktionsblandingen til stuetemperatur, ekstraheredes med 100 ml ethylacetat, og ekstrakten tørredes med vandfri natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdestilleres under reduceret tryk, og de dannede krystaller opslæmmedes i 50
20 ml benzen, og til suspensionen sættes 2,4 g N,N-dimethylformamidodimethylacetal, og den fremkomne blanding reageredes 30 minutter ved 60 °C. Reaktionsblandingen afkøledes til stuetemperatur og tilsattes 2,2 g p-aminophenol. Blandingen reageredes ved ovennævnte temperatur i 2 timer. De udfældede krystaller frafiltreredes, vaskedes med 5 ml benzen og tørredes, hvorved der opnåedes
25 1,7 g methyl-2-(4-hydroxyphenylaminomethylen)-5-(2-naphthyl)-3-oxo-4-pentenoat med et smeltepunkt på 191 -
30 192,5 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : C=O 1710.

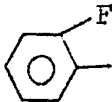
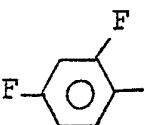
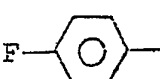
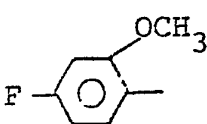
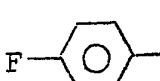
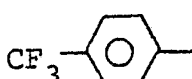
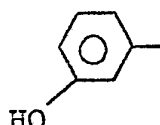
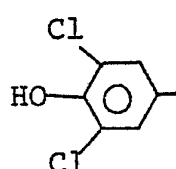
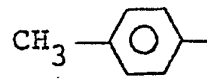
De i tabel 9 angivne forbindelser fremstilledes på samme måde.

Tabel 9



R^3	R^2	Smp. ($^{\circ}C$)	IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$
$(CH_3)_2N$ - 	HO- 	172 - 175	1685
$(CH_3)_2N$ - 	C_2H_5OOC - 	153 - 159	1720, 1705
$(CH_3)_2N$ - 		146 - 148	1700
$(CH_3)_2N$ - 		157 - 159	1700, 1685
$(CH_3)_2N$ - 		199 - 201	1685
$(CH_3)_2N$ - 		195 - 196	1700
$(CH_3)_2N$ - 	F- 	131 - 133	1685
$(CH_3)_2N$ - 	F- 	141 - 143	1705

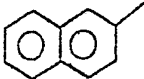
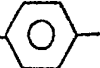
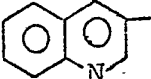
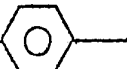
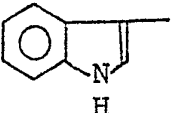
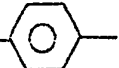
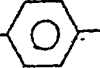
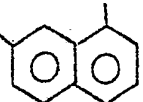
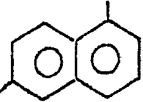
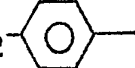
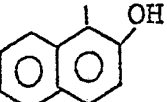
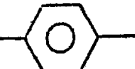
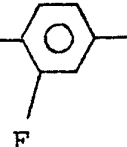
Tabel 9 (fortsat)

R^3	R^2	Smp. ($^{\circ}\text{C}$)	IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$
$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$		141 - 142	1690
$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$		167 - 168	1700
$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{F})-$		118 - 120	1690
$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$		156 - 158	1685
$\text{CH}_3\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)-$		134 - 135	1675
$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$		173 - 175	1705
$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$		156 - 158	1670
$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$		189 - 191	1685
$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$		153 - 154	1695

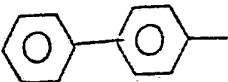
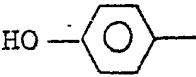
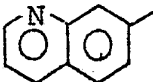
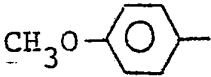
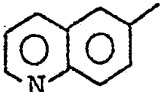
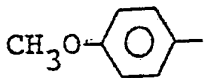
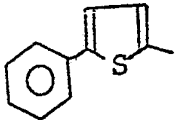
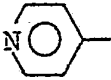
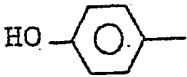
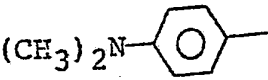
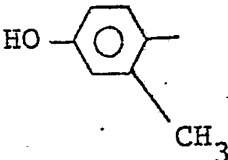
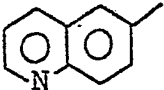
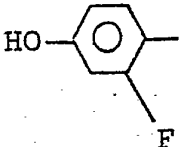
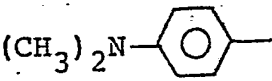
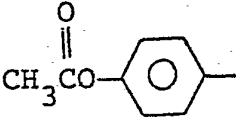
Tabel 9 (fortsat)

R^3	R^2	Smp. ($^{\circ}\text{C}$)	IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C}=\text{O}}$
$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)-$	154 - 156	1680
$\text{Cl}-\text{C}_4\text{H}_3\text{S}-$	$\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-$	152 - 153	1700
$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	154 - 157	1690
$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{C}_8\text{H}_7\text{O}-$	188 - 190	1700
$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{C}_8\text{H}_7\text{O}-$	234 - 236	1695
$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}=\text{CH})-$	$\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-$	166 - 168	1710, 1695
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}\equiv\text{C}-$	$\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-$	149 - 151	2190 ($\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$), 1705
$\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-$	128 - 131	1730
$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{C}_4\text{H}_8\text{N}-$	153 - 155	1690
$\text{C}_8\text{H}_6\text{O}-$	$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	220 - 222	1710

Tabel 9 (fortsat)

R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
	CH_3CONH - 	178 - 182	3320 (ν_{NH}), 1710, 1695, 1670
$(\text{CH}_3)_2\text{N}$ - 		212 - 214	1690
$(\text{CH}_3)_2\text{N}$ - 	NC - 	140 - 143	2220 (ν_{CN}), 1685
	HO - 	217 - 222	1680
$(\text{CH}_3)_2\text{N}$ - 	CH_3CONH - 	197 - 199	3300 (ν_{NH}), 1685, 1630
$(\text{CH}_3)_2\text{N}$ - 	HO - 	192 - 194	1665
$(\text{CH}_3)_2\text{N}$ - 	HO - 	204 - 205	1675
$(\text{CH}_3)_2\text{N}$ - 	NH_2SO_2 - 	180 - 185	1705, 1675
$(\text{CH}_3)_2\text{N}$ - 		206 - 207	1690
$(\text{CH}_3)_2\text{N}$ - 	O_2N - 	134 - 136	1700, 1685
$(\text{CH}_3)_2\text{N}$ - 	HO - 	179 - 182	1685

Tabel 9 (fortsat)

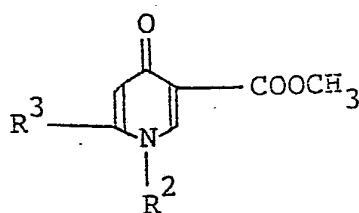
R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
		180 - 184	1710
		151,5 - 152,5	1700
		157 - 158	1710
		154 - 156	1700
		220 - 223	1700
		163 - 167	1655
		231 - 234	1695
		188 - 191	1705, 1665

- (2) I 12 ml N,N-dimethylformamid opløstes 1,7 g methyl-2-(4-hydroxyphenylaminomethylen)-5-(2-naphthyl)-3-oxo-4-pentenoat, og der reageredes 2 timer ved 140 °C. Efter reaktionens afslutning afdestilleredes opløsningsmid-
- 5 let under reduceret tryk, og remanensen rensedes ved søjlechromatografi ("Wako" silicagel C-200; elueringsmiddel: chloroform/methanol (19:1 rumfang) blanding). Den rensede olieagtige substans opløstes i 15 ml dioxan, og den fremstillede opløsnings opvarmedes til 80 °C.
- 10 Til opløsningen sattes dråbevis ved 80 °C en opløsning fremstillet ved at opløse 1,1 g 2,3,5,6-tetrachlor-p-benzoquinon i 15 ml dioxan. Efter tilsætningen afdestilleredes opløsningsmidlet under reduceret tryk, og til remanensen sattes 20 ml chloroform/methanol (5:1 rumfang)
- 15 blandet opløsningsmiddel. De udfældede krystaller frafiltreredes, vaskedes med 5 ml af ovennævnte blandede opløsningsmiddel og tørredes herefter, hvorved der opnåedes 0,75 g methyl-1-(4-hydroxyphenyl)-6-(2-naphthyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinat, der havde et smeltepunkt på 280
- 20 °C eller højere.

IR (KBr) cm^{-1} : C=O 1730, 1710.

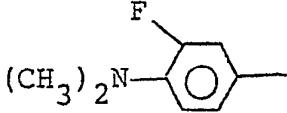
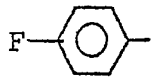
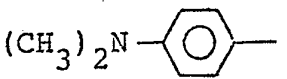
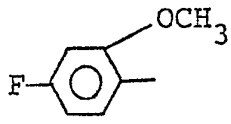
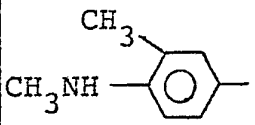
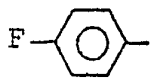
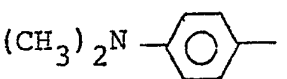
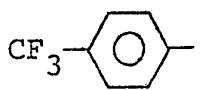
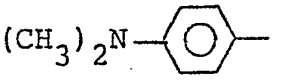
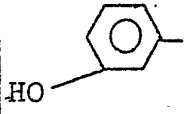
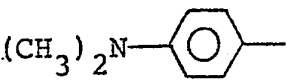
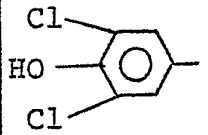
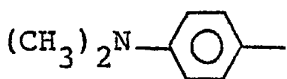
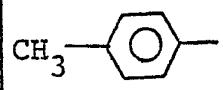
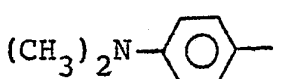
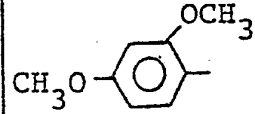
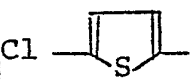
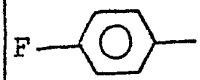
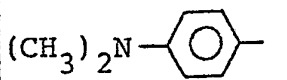
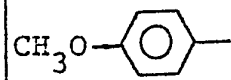
De i tabel 10 angivne forbindelser fremstilles på samme måde.

Tabel 10

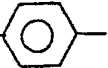
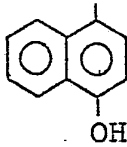
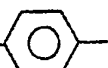
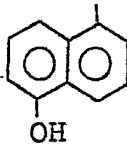
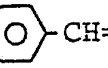
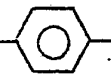
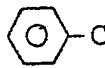
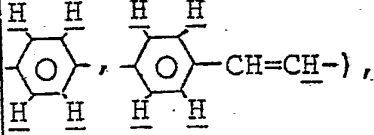
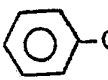
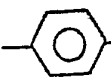
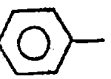
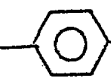
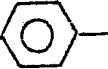
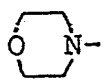


R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
(CH ₃) ₂ N-	HO-	>280	1725, 1700
(CH ₃) ₂ N-	C ₂ H ₅ OOC-	205 - 209	1740, 1720, 1700
(CH ₃) ₂ N-		228 - 231	1705
(CH ₃) ₂ N-		241 - 243	1730, 1700
(CH ₃) ₂ N-		272 - 274	1730, 1700
(CH ₃) ₂ N-		281,5 - 283,5	1735, 1700
(CH ₃) ₂ N-	F-	248 - 249	1730, 1720
(CH ₃) ₂ N-	F-	275 - 276	1735, 1700
(CH ₃) ₂ N-		216 - 217	1730, 1700
(CH ₃) ₂ N-	F-	147 - 148	1725, 1700

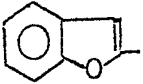
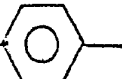
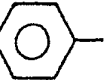
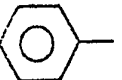
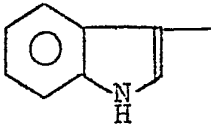
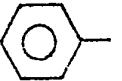
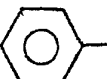
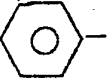
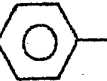
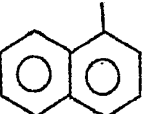
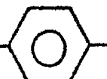
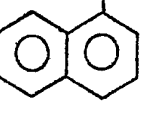
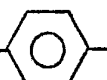
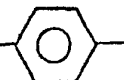
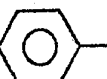
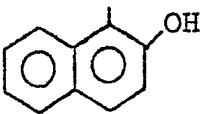
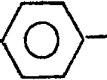
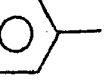
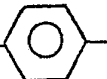
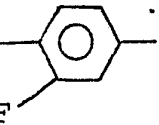
Tabel 10 (fortsat)

R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
		275 - 277	1730, 1710
		168 - 170	1730, 1700
		236 - 238	1730, 1700
		> 280	1735
		> 280	1725, 1705
		> 280	1730, 1700
		249 - 250	1730, 1700
		221 - 222	1725
		246 - 248	1735
		232 - 234	1735, 1700

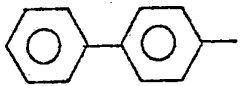
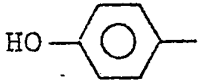
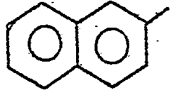
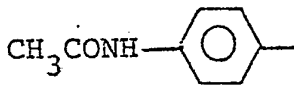
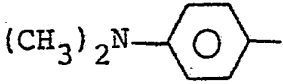
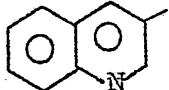
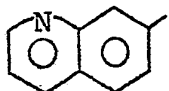
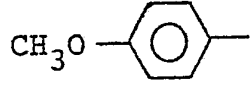
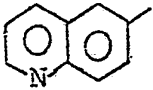
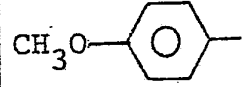
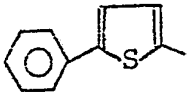
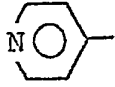
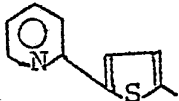
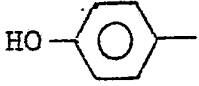
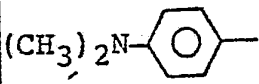
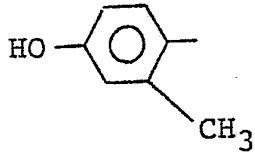
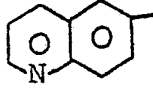
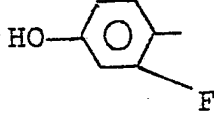
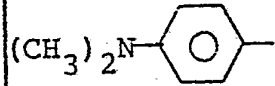
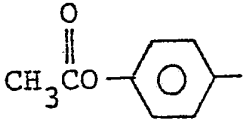
Tabel 10 (fortsat)

R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
$(CH_3)_2N-$ 		228 - 238	1730, 1700
$(CH_3)_2N-$ 		>250	1730, 1705
$(CH_3)_2N-$  -CH=CH-	F- 	NMR (d ₆ -DMSO) δ values: 2,95 (6H, s, -N(CH ₃) ₂), 3,74 (3H, s, -COOCH ₃), 6,10 (1H, d, J=16 Hz,  -CH=CH-), 6,54 - 7,90 (9H, m,  -CH=CH-), 6,76 (1H, s, C ₅ -H), 8,20 (1H, s, C ₂ -H)	
 -C $\equiv$ C-	F- 	156 - 160	2220 ($\nu_{C\equiv C}$), 1730
CH ₃ O- 	F- 	>250	1730
$(CH_3)_2N-$ 		>260	1735, 1720

Tabel 10 (fortsat)

R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
	HO- 	>250	1690
(CH ₃) ₂ N- 	NC- 	226 - 228	2230 (ν_{CN}), 1735, 1700
	HO- 	>250	1715
(CH ₃) ₂ N- 	CH ₃ CONH- 	279 - 280	1715, 1685
(CH ₃) ₂ N- 	HO- 	>280	1725, 1700
(CH ₃) ₂ N- 	HO- 	>280	1720, 1700
(CH ₃) ₂ N- 	NH ₂ SO ₂ - 	180 - 181	1730, 1700
(CH ₃) ₂ N- 		198 - 206	1725, 1700
(CH ₃) ₂ N- 	O ₂ N- 	213 - 217	1730, 1700
(CH ₃) ₂ N- 	HO- 	>280	1725, 1700

Tabel 10 (fortsat)

R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
		>280	1725, 1700
		167 - 170	1725, 1680
		>280	1735, 1700
		263 - 265	1735, 1705
		205,5 - 206,5	1730, 1700
		233 - 235	1730, 1700
		>250	1700
		246 - 248	1730, 1700
		>250	1730, 1710
		236 - 238	1730, 1680

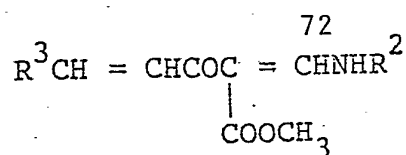
EKSEMPEL 3

(1) Til 2,5 g methyl-5-(4-acetaminophenyl)-3-oxo-4-pentenoat
sattes 2,0 g eddikesyreanhydrid og 1,4 g ethylorthoformiat,
og der omsattes en time ved 80 °C. Det fremkomne
5 ethylacetat afdestilleredes under reduceret tryk, og
remanensen opløstes i 15 ml benzen, og til den tilbageblevne
opløsning sattes 1,1 g p-fluoranilin, og der omsattes en time
ved stuetemperatur. Efter at reaktionen var afsluttet
10 frafiltreredes de dannede krystaller, der vaskedes med 10 ml
benzen og tørredes herefter, hvorved der opnåedes 2,9 g
methyl-2-(4-fluorphenylaminomethylen)-5-(4-acetaminophenyl)-3-oxo-4-pentenoat,
der havde et smeltepunkt på 161 - 164 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : C=O 1705, 1660.

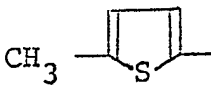
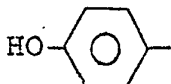
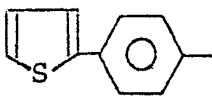
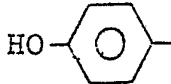
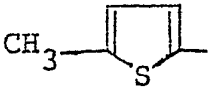
15 De i tabel 11 angive forbindelser fremstilledes på samme måde.

Tabel 11



R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
		180 - 181	1700
		161 - 163	1705
		-	1725, 1700
		155 - 157	1703
		178 - 179,5	1690
		-	3300 (ν _{NH}) 1690, 1660 (rent)
		180 - 182	1625
		204 - 206	1703
		153 - 156	1690

Tabel 11 (fortsat)

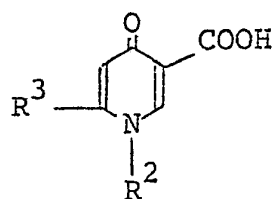
R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
		197 - 199	1700
		183 - 186	1700
		122 - 125	1690

(2) I 25 ml N,N-dimethylformamid opløstes 2,9 g methyl-
2-(4-fluorphenylaminomethylen)-5-(4-acetaminophenyl)-
3-oxo-4-pentenoat, og der omsattes 2 timer ved 140 °C.
Efter reaktionens afslutning afdestilleredes opløsnings-
5 midlet under reduceret tryk, og remanensen rensedes
ved hjælp af søjlechromatografi ("Wako" silicagel C-200;
elueringsmiddel: chloroform), hvorved der opnåedes
en olieagtig substans. Denne opløstes i 30 ml benzen,
hvorefter der dråbevis tilsattes en opløsning af 2,06
10 g 2,3,5,6-tetrachlor-p-benzoquinon i 18 ml benzen ved
80 °C. Efter den dråbevis tilsætning afkøledes reaktions-
blandingen ved stuetemperatur, og de udfældede krystaller
frafiltreredes og vaskedes med 30 ml benzen. Herefter
opløstes krystallerne i et blandet opløsningsmiddel
15 af 20 ml methanol og 20 ml 1 N vandig natriumhydroxid-
opløsning, og der omsattes 30 minutter ved stuetempera-
tur. Reaktionsopløsningen indstilledes til pH 6,0 med
eddikesyre, og de udfældede krystaller frafiltreredes,
vaskedes med vand og tørredes, hvorved der opnåedes
20 2,3 g 6-(4-acetaminophenyl)-1-(4-fluorphenyl)-4-oxo-
1,4-dihydronicotinsyre med et smeltepunkt. 249 - 250
°C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\sqrt{\text{C=O}}$ 1720.

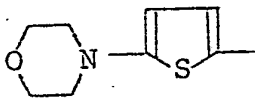
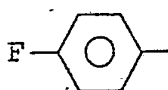
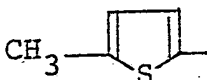
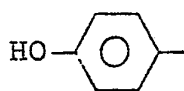
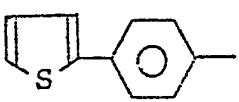
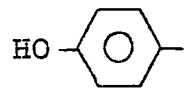
De i tabel 12 angivne forbindelser fremstilledes på
samme måde.

Tabel 12



R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
		240 - 242	1725, 1710
		218 - 221	1730
		-	1720, 1700
		204 - 206	1700
		>250	1725, 1705
		165 - 168	1730, 1685
		>250	1720
		>250	1720
		182 - 184	1715

Tabel 12 (fortsat)

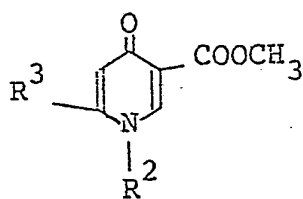
R^3	R^2	Smp. ($^{\circ}\text{C}$)	IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$
		>250	1720, 1710
		>250	1715
		>250	1720

EKSEMPEL 4

- I 10 ml N,N-dimethylformamid opløstes 2,0 g methyl-5-(3-methyl-4-dimethylaminophenyl)-3-oxo-4-pentenoat, og den fremkomne opløsning tilsattes 1,1 g N,N-dimethylformamidodimethylacetal, hvorefter der omsattes 1,5 timer ved 70 °C. Dernæst tilsattes reaktionsblandingen 1,0 g p-fluoranilin ved 70 °C, og der omsattes 2 timer ved 80 °C og yderligere 3 timer ved 140 °C. Efter reaktionens afslutning, afkøledes reaktionsblandingen til stuetemperatur, og opløsningsmidlet afdestilleredes under reduceret tryk. Remanensen rensedes ved hjælp af søjlechromatografi ("Wako" silicagel C-200; elueringsmiddel: chloroform), hvorved der opnåedes en olieagtig substans. Denne olieagtige substans opløstes i 30 ml dioxan, og til opløsningen sættes dråbevis en opløsning af 2,1 g 2,3-dichlor-5,6-dicyano-p-benzoquinon i 10 ml benzen ved 80 °C. Herefter omsattes blandingen i 30 minutter ved denne temperatur, og opløsningsmidlet afdestilleredes ved reduceret tryk. Remanensen opslæmmedes i 50 ml chloroform og 50 ml vand, og efter indstilling af suspensionen til pH 7,5 med natriumhydrogencarbonat fraskiltes det organiske lag, vaskedes først med 10 ml vand og herefter med 20 ml mættet vandig opløsning af natriumchlorid, hvorefter der tørredes med vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet afdestilleredes under reduceret tryk, hvorved der opnåedes 1,8 g methyl-1-(4-fluorphenyl)-6-(3-methyl-4-dimethylaminophenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinat med smeltepunktet 217 - 220 °C
- IR (KBr) cm^{-1} : C=O 1725, 1705.

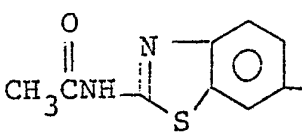
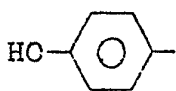
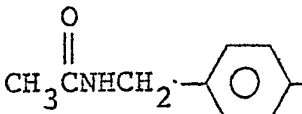
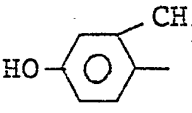
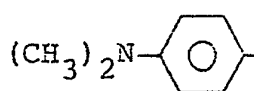
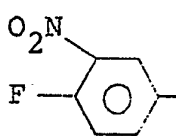
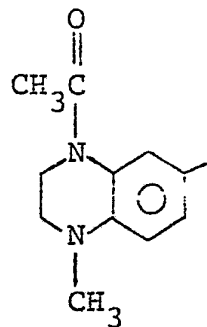
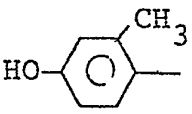
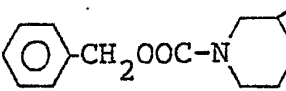
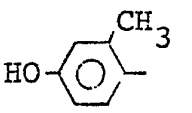
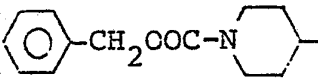
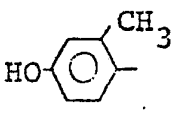
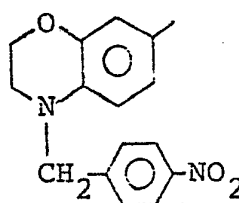
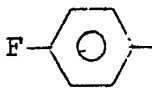
Forbindelserne angivet i tabel 13 fremstilledes på samme måde.

Tabel 13



R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
		>260	1735, 1720
		>250	1730
		195 - 197	1720, 1700
		167 - 171	1730, 1680
		156 - 166	1710, 1685
		>250	1690
		>250	1705
		251 - 254	1720, 1700
		126 - 129	1735, 1695, 1675

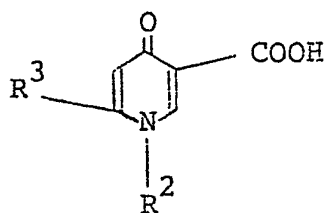
Tabel 13 (fortsat)

R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
		>250	1720, 1690
		266 - 268	1725
		>250	1735, 1700
		>250	1730, 1700
		136 - 137.5	1730, 1710, 1695
		125 - 127	1735, 1705, 1695
		-	1725, 1700

EKSEMPEL 5

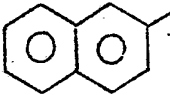
(1) På samme måde som beskrevet i eksempel 1 - (4) hydrolyseredes de tilsvarende methylestere til opnåelse af forbindelserne angivet i tabel 14.

Tabel 14

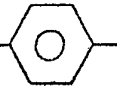
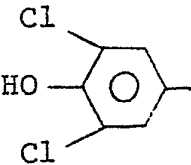
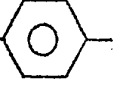
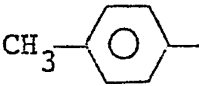
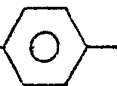
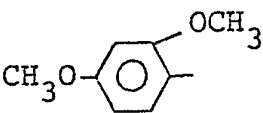
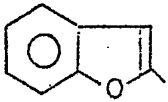
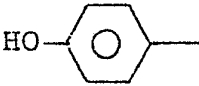
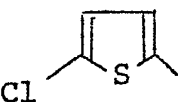
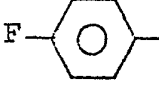
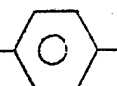
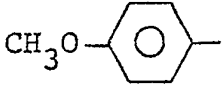
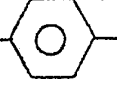
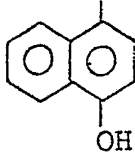
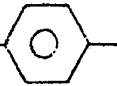
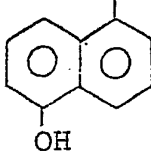
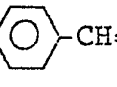
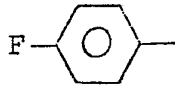


R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
(CH ₃) ₂ N-	HO-	>280	1725, 1700
-N(CH ₃) ₂	F-	212 - 214	1720, 1700
(CH ₃) ₂ N-	HOOC-	228,5 - 231	1710, 1690
(CH ₃) ₂ N-		230 - 231	1720, 1700
(CH ₃) ₂ N-		238 - 240	1720, 1700
(CH ₃) ₂ N-		>280	1725, 1705
(CH ₃) ₂ N-		226 - 228	1720, 1700

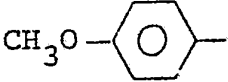
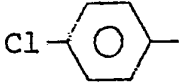
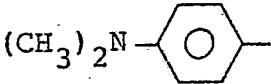
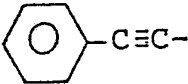
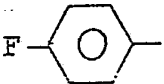
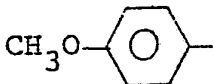
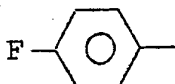
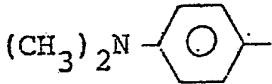
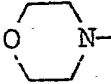
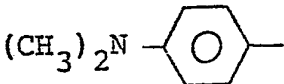
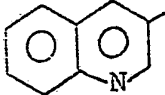
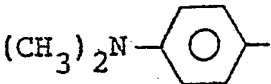
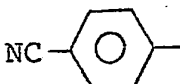
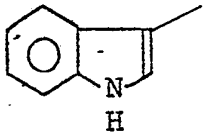
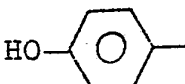
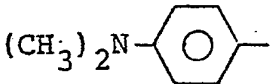
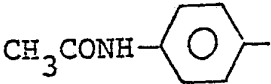
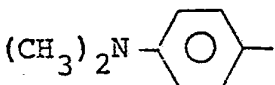
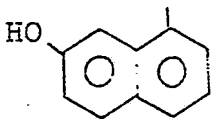
Tabel 14 (fortsat)

R^3	R^2	Smp. ($^{\circ}\text{C}$)	IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$
$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-$	230 - 231	1720, 1700
$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{F}-\text{C}_6\text{H}_3-$	243 - 245	1720, 1700
$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{F}-\text{C}_6\text{H}_3-$	217 - 218	1720, 1700
$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{F}-\text{C}_6\text{H}_3-$	197 - 199	1725, 1700
$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_3-\text{F}$	$\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-$	255 - 257	1720, 1705
	$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	>260	1745, 1715
$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{F}-\text{C}_6\text{H}_3-\text{OCH}_3$	192 - 195	1725, 1700
$\text{CH}_3\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3-\text{CH}_3$	$\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-$	166 - 167	3420 (ν_{NH}), 1725, 1705
$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{CF}_3-\text{C}_6\text{H}_4-$	180 - 182	1725, 1700
$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	252 - 255	1725, 1705

Tabel 14 (fortsat)

R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
$(CH_3)_2N$ - 		>290	1725, 1705
$(CH_3)_2N$ - 		201 - 203	1715
$(CH_3)_2N$ - 		181 - 185,5	1720, 1700
		>250	1730
		169 - 171	1725, 1700
$(CH_3)_2N$ - 		224 - 225	1715
$(CH_3)_2N$ - 		>250	1730, 1710
$(CH_3)_2N$ - 		>250	1725
$(CH_3)_2N$ -  -CH=CH-		>230	1725, 1705

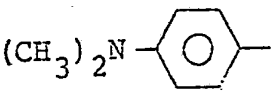
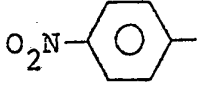
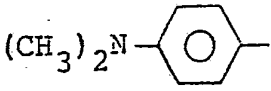
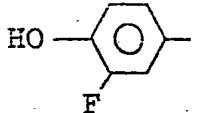
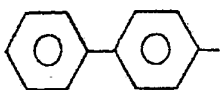
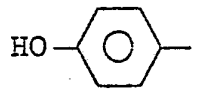
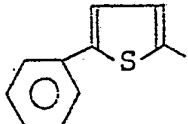
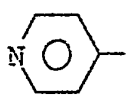
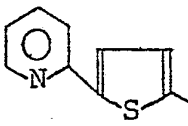
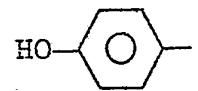
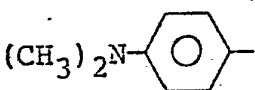
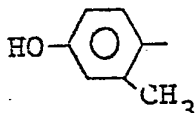
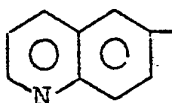
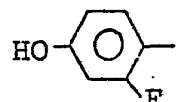
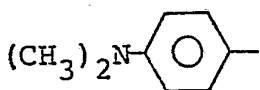
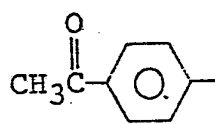
Tabel 14 (fortsat)

R^3	R^2	Smp. ($^{\circ}\text{C}$)	IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$
		>260	1710
		223 - 225	1705
		242 - 246	2220 ($\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$), 1710
		202 - 203	1695
		>260	1725, 1700
		207 - 209	1720, 1700
		273 - 275	2225 (ν_{CN}), 1725, 1700
		196 - 201	1710
		272 - 273	3270 (ν_{CN}), 1720, 1705, 1685
		180 - 182	1725, 1700

Tabel 14 (fortsat)

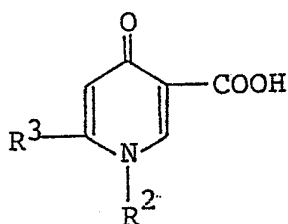
R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
		>280	1725, 1710
		255 - 257	1720, 1700
		>250	1710
		274 - 276	3250 (ν_{OH}), 1740
		>250	1750
		>260	1710
		123 - 129	1730, 1710, 1690
		242 - 250	1720
		>280	1690

Tabel 14 (fortsat)

R^3	R^2	Smp. ($^{\circ}\text{C}$)	IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$
		>280	1725, 1710
		>280	1730, 1700
		>280	1730, 1700
		>250	1720, 1700
		>250	1705
		>280	1725, 1700
		196 - 198	1715, 1700
		253 - 255	1720, 1680

(2) Methyl-1-[4-(3-ethyloxycarbonyl-4-hydroxy)phenyl]-6-[4-(thiophen-2-yl)phenyl]-4-oxo-1,4-dihydronicotinat hydrolyseredes på samme måde som beskrevet i eksempel 1 - (4) hvorved den i tabel 15 angivne forbindelse opnåedes.

Tabel 15



R^3	R^2	Smp. (°C)	IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$
		>280	1725, 1710

EKSEMPEL 6

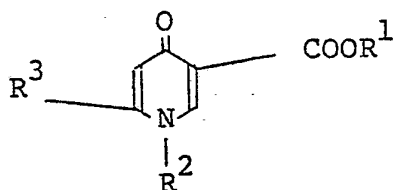
I 10 ml chloroform opløstes 1 g 1-(4-fluorphenyl)-6-(4-dimethylaminophenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre, og til den fremstillede opløsning sættes herefter 0,32 g triethylamin og 0,76 g pivaloyloxyethyliodid ved stuetemperatur, hvorefter den fremstillede blanding reagerede 2 timer ved denne temperatur. Efter reaktionens afslutning vaskedes reaktionsblandingen først med 20 ml 0,1 N vandig natriumhydroxidopløsning og 20 ml vand, og der tørredes med vandfrit magnesiumsulfat. Herefter afdestilleredes opløsningsmidlet under reduceret tryk,

og til remanensen sættes 20 ml diethylether/n-hexan (1:1 rumfang), hvorefter det uopløselige materiale frafiltreredes, hvorved der opnåedes 0,6 g 1-pivaloyloxyethyl-1-(4-fluorphenyl)-6-(4-dimethylaminophenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinat med smeltepunktet 117 - 120 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : C=O 1745, 1720.

De i tabel 16 angivne forbindelser opnåedes på samme måde.

Tabel 16



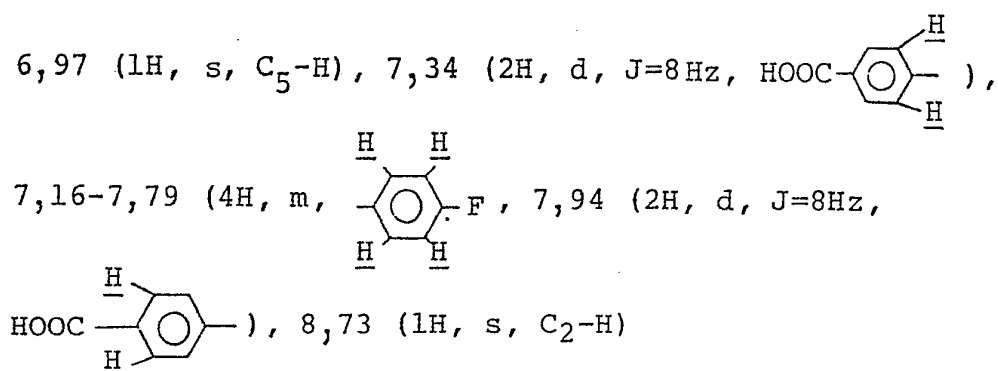
R^3	R^2	R^1	Smp. (°C)	IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$
$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	186 - 188	1725, 1700
$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-$		220 - 223	1785, 1730, 1700
$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	170 - 174	1730, 1695
$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	181 - 183	1720, 1700
$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	222 - 225	1725, 1695

EKSEMPEL 7

I et blandet opløsningsmiddel bestående af 2,5 ml anis-
sol og 2,5 ml trifluoreddikesyre opløstes 0,25 g methyl-
6-(4-diphenylmethyloxycarbonylphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-
4-oxo-1,4-dihydronicotinat, og der omsattes 1,5 timer
ved stuetemperatur. Efter reaktionens afslutning afde-
stilleredes opløsningsmidlet under reduceret tryk, og
remanensen opløstes i et blandet opløsningsmiddel beståen-
de af 2,5 ml ethanol og 2,5 ml 1 N vandig natriumhydro-
xidopløsning, og den fremkomne opløsning reageredes
3 timer ved stuetemperatur. Efter reaktionens afslutning
tilsattes 20 ml vand og 20 ml benzen til reaktionsblan-
dingen, og det vandige lag fraskiltes. Den vandige opløs-
ning indstillede til pH 5,5 med eddikesyre, og de ud-
fældede krystaller frafiltreredes, hvorved der opnåedes
0,10 g 6-(4-carboxyphenyl)-1-(4-fluorphenyl)-4-oxo-
1,4-dihydronicotinsyre med smeltepunktet 280 °C eller
højere.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1720, 1710.

NMR (d_6 -DMSO) δ værdi:

EKSEMPEL 8

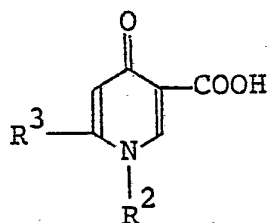
I et blandet opløsningsmiddel bestående 3 ml methanol
og 3 ml 10 vægt-% vandig natriumhydroxidopløsning op-

løstes 0,5 g 6-(4-acetaminophenyl)-1-(4-fluorphenyl)-
 4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre, og den fremstillede opløs-
 ning reageredes 4 timer ved 60 °C. Efter at reaktionen
 var løbet til ende afkølede reaktionsblandingen til
 5 stuetemperatur, og der indstilledes til en pH-værdi
 på 6,0 med eddikesyre. De udfældede krystaller frafiltre-
 redes, der vaskedes med vand og tørredes, hvorved der
 opnåedes 0,36 g 6-(4-aminophenyl)-1-(4-fluorphenyl)-
 4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre med smeltepunktet 262 -
 10 266 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1715.

En tilsvarende acetaminoform hydrolyseredes på samme
 måde, hvorved den i tabel 17 angivne forbindelse opnåe-
 fdes.

Tabel 17



R^3	R^2	Smp. (°C)	IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$
		265 (decomp.)	1710

15 EKSEMPEL 9

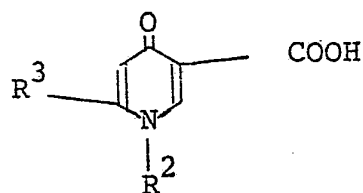
I 7 ml 47 vægt-% hydrogenbromidsyre opslæmmedes 0,2
 g 1-(4-fluorphenyl)-6-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-1,4-di-

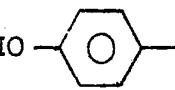
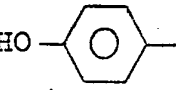
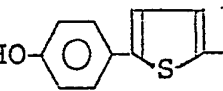
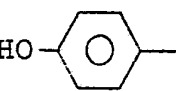
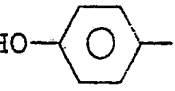
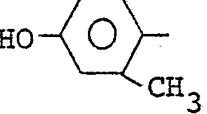
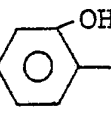
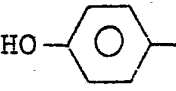
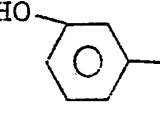
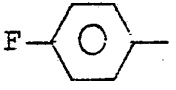
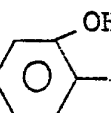
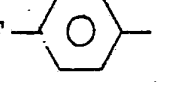
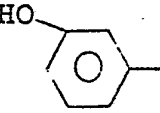
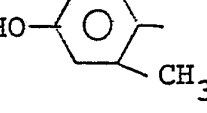
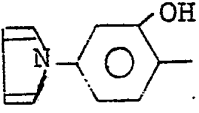
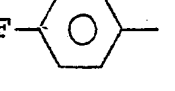
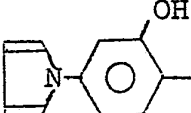
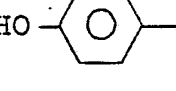
hydronicotinsyre, og suspensionen opvarmede 2 timer med tilbagesvaling. Efter afslutning af reaktionen afkøledes reaktionsblandingen til stuetemperatur, fortyndedes med 10 ml vand, indstilledes til pH 12 med en 20 vægt-% vandig natriumhydroxidopløsning og vaskedes med 20 ml chloroform. Den vandige opløsning indstilledes herefter til pH 6,0 med eddikesyre, og de udfældede krystaller frafiltreredes og vaskedes med vand, hvorved der opnåedes 0,15 g 1-(4-fluorphenyl)-6-(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre med smeltepunktet 185 - 193 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1705.

Forbindelserne i tabel 18 opnåedes på samme måde.

Tabel 18



R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) . cm ⁻¹ : ν _{C=O}
HO-  -CH=CH-	HO- 	>200	1730, 1705
HO- 	HO- 	>250	1700
HO- 	HO- 	>250	1720, 1705
	HO- 	270 - 271	1720
HO- 	F- 	>250	1720, 1700
	F- 	144 - 145	1720
HO- 	HO- 	157 - 160	1715
	F- 	173 - 175	1730
	HO- 	>250	1710, 1700

EKSEMPEL 10

I 10 ml ethanol opslæmmedes 0,3 g 6-(4-aminophenyl)-1-(4-fluorphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre og 0,15 g 5-nitrofurfural, og suspensionen reageredes 2 timer
5 ved 80 °C. Efter afslutning af reaktionen afkølede reaktionsblandingen til stuetemperatur, og det uopløselige materiale frafiltreredes. Opløsningsmidlet afdestilleredes under reduceret tryk. Herefter tilsattes remanensen 10 ml diethylether, og det uopløselige materiale
10 frafiltreredes, hvorved der opnåedes 0,13 g 1-(4-fluorphenyl)-6-[4-[(5-nitrofurfuryliden)amino]phenyl]-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre med smeltepunktet 129 - 131 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\sqrt{\text{C=O}}$ 1720, $\sqrt{\text{NO}_2}$ 1350.

EKSEMPEL 11

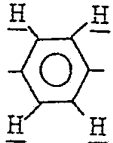
I 50 ml methanol opslæmmedes 6,5 g 6-(4-aminophenyl)-1-(4-fluorphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre, og suspensionen afkølede til 5 °C, hvorefter der i løbet af 10 minutter dråbevis tilsattes 3,9 g thionylchlorid.
Efter tilsætningen opvarmedes den fremkomne blanding 6 timer med tilbagesvaling, hvorefter der afkølede
20 til stuetemperatur, hvorefter opløsningsmidlet afdestilleredes under reduceret tryk. Remanensen tilsattes 30 ml vand og 30 ml chloroform, og pH af den fremkomne blanding indstilledes til 7 med natriumhydrogencarbonat, hvorefter det vandige lag fraskiltes, vaskedes med 30
25 ml mættet vandig opløsning af natriumchlorid og herefter tørredes med vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet afdestilleredes under reduceret tryk. Det fremkomne krystallinske materiale vaskedes med 50 ml diethylether, hvorved der opnåedes 6,7 g methyl-6-(4-aminophenyl)-
30 1-(4-fluorphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinat med et

smeltepunktet 250 °C eller højere.

IR (KBr) cm^{-1} : $\checkmark_{\text{C=O}}$ 1720.

NMR (d-TFA) værdier:

3,75 (3H, s, $-\text{COOCH}_3$), 4,15 (2H, bs, $-\text{NH}_2$), 6,20-7,61

(9H, m,  x2, $\text{C}_5\text{-H}$), 8,35 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)

EKSEMPEL 12

- 5 I et blandet opløsningsmiddel bestående af 5 ml eddikesyre og 4 ml vand opløstes 0,7 g methyl-6-(4-aminophenyl)-1-(4-fluorphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinat, og til opløsningen sættes dråbevis en opløsning af 0,3 g natriumcyanat i 3 ml vand i løbet af 5 minutter ved stuetemperatur, hvorefter blandingen omsættes ved denne temperatur
- 10 i 2 timer. Herefter tilsættes reaktionsblandingen 10 ml vand, og de udfældede krystaller frafiltreres. Krystallerne opslæmmedes i et blandet opløsningsmiddel af 5 ml methanol og 5 ml 1 N vandig natriumhydroxidopløsning, og suspensionen omrørtes 30 minutter ved stuetemperatur. Den homogeniserede opløsning indstillede til pH 6,0 med eddikesyre, og de udfældede krystaller frafiltreres, vaskedes med vand og tørredes, hvorved der opnåedes 0,5 g 1-(4-fluorphenyl-4-oxo-6-(4-ureidophenyl)-1,4-dihydronicotinsyre med smeltepunkt 185 - 190
- 20 °C (dekomponering).

IR (KBr) cm^{-1} : $\checkmark$ $\text{C}=\text{O}$ 1720.

EKSEMPEL 13

I 5 ml N,N-dimethylformamid opløstes 0,35 g methyl-6-(4-aminophenyl)-1-(4-fluorphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinat, og 1 g 2-bromethanol og 0,3 g triethylamin sættes til opløsningen, hvorefter den fremstillede blanding opvarmedes 2 timer med tilbagesvaling. Efter omsætningen afkøledes reaktionsblandingen til stuetemperatur, og dernæst tilsattes 10 ml vand, hvorefter den fremkomne blanding ekstraheredes med 10 ml chloroform. Ekstrakten vaskedes med en mættet vandig opløsning af natriumchlorid og tørredes med vandfrit magnesiumsulfat. Dernæst afdestilleredes opløsningsmidlet under reduceret tryk, og remanensen rensedes ved søjlechromatografi ("Wako" silicagel C-200; elueringsmiddel: chloroform), hvorved der opnåedes en olieagtig substans. Den olieagtige substans opløstes i en blanding af 2 ml methanol og 3 ml N vandig natriumhydroxidopløsning, og der omsattes 30 minutter ved stuetemperatur. Efter omsætningen indstilles reaktionsblandingen til pH 6,0 med eddikesyre, og de udfældede krystaller frafiltreredes, vaskedes med vand og tørredes, hvorved der opnåedes 0,15 g 1-(4-fluorphenyl)-6-[4-N-(2-hydroxyethyl)aminophenyl]-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre med smeltepunktet 226 - 228 °C.

25 IR (KBr) cm^{-1} : $\checkmark$ $\text{C}=\text{O}$ 1720.

EKSEMPEL 14

I 5 ml N,N-dimethylformamid opløstes 0,5 g methyl-6-(4-aminophenyl)-1-(4-fluorphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinat, og hertil sættes 0,23 g allylchlorid og 0,3 g triethylamin, hvorefter den fremstillede blanding opvarmedes

3 timer med tilbagesvaling. Efter reaktionens afslutning afkøledes reaktionsblandingen, og der tilsattes 10 ml vand, hvorefter den fremstillede blanding ekstraheredes med 10 ml chloroform. Ekstrakten vaskedes med 10 ml mættet vandig opløsning af natriumchlorid og tørredes med vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet afdestileredes herefter under reduceret tryk, og remanensen rensedes ved hjælp af søjlechromatografi ("Wako" silicagel C-200, elueringsmiddel: chloroform), hvorved der opnåedes en olieagtig substans. Denne olieagtige substans opløstes i en blanding af 2 ml methanol og 3 ml 1 N vandig natriumhydroxidopløsning, og der omsattes 30 minutter ved stuetemperatur. Efter omsætningen indstilledes reaktionsblandingen til pH 6,0 med eddikesyre, og de udfældede krystaller frafiltreredes, vaskedes med vand og tørredes, hvorved der opnåedes 0,32 g 6-(4-N-allylaminophenyl)-1-(4-fluorphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre med smeltepunktet 183 - 185 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\sqrt{\text{C=O}}$ 1720.

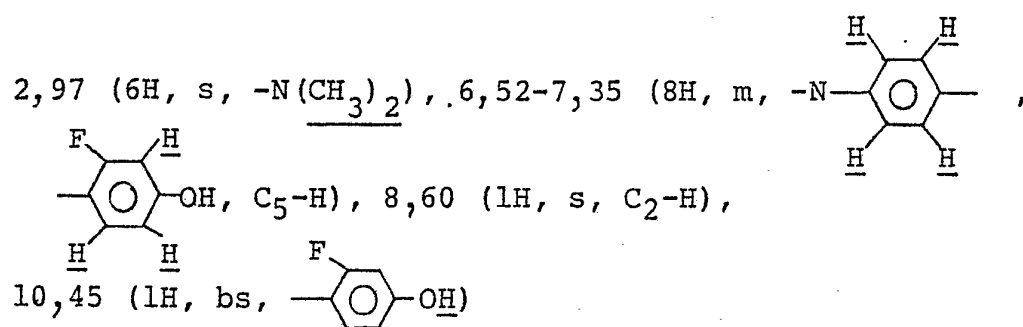
20 EKSEMPEL 15

I 10 ml 47 vægt-% hydrogenbromidsyre opslæmmedes 0,3 g 1-(2-fluor-4-methoxyphenyl)-6-(4-dimethylaminophenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre, og opslæmningen opvarmedes 2 timer med tilbagesvaling. Efter omsætningen afkøledes reaktionsblandingen til stuetemperatur, og der fortyndedes med 10 ml vand. Den fremstillede opløsning indstilledes herefter til pH 12 med 20 vægt-% vandig natriumhydroxidopløsning, og der vaskedes med 20 ml chloroform. Det vandige lag indstilledes til pH 6,0 med eddikesyre, og de udfældede krystaller frafiltreredes, vaskedes med 10 ml vand og tørredes, hvorved der opnåedes 0,17 g 1-(2-fluor-4-hydroxyphenyl)-6-(4-dimethylaminophenyl)-

4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre med smeltepunktet 250 °C eller højere.

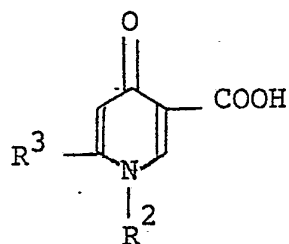
IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1720.

NMR (d_6 -DMSO) δ værdier:



De i tabel 19 angivne forbindelser opnåedes på samme måde.

Tabel 19



R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
(CH ₃) ₂ N-		251 - 254	1720, 1700
(CH ₃) ₂ N-		>280	1710
(CH ₃) ₂ N-		>280	1720
		>250	1720

EKSEMPEL 16

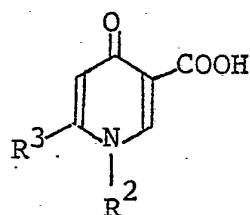
I et blandet opløsningsmiddel bestående af 10 ml ethanol og 10 ml 10 vægt-% vandig natriumhydroxidopløsning opløstes 0,5 g methyl-1-(4-acetaminophenyl)-6-(2-naphthyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinat, og opløsningen opvarmedes 3 timer med tilbagesvaling. Efter omsætningen afkøledes reaktionsblandingen ved stuetemperatur, og der fortyndedes med 20 ml vand. Herefter indstilledes opløsning til pH 5,5 med eddikesyre, og de udfældede krystaller frafiltreredes, vaskedes med vand og tørredes, hvorved der opnåedes 0,38 g 1-(4-aminophenyl)-6-(2-naphthyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre med smeltepunktet 148 - 151 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : ν_{NH} 3470, 3360.

$\nu_{\text{C=O}}$ 1715, 1700.

De i tabel 20 angivne forbindelser opnåedes på samme måde.

Tabel 20



R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
		>250	1720, 1700
		237 - 239	1720, 1700
		147 - 151	1710, 1700

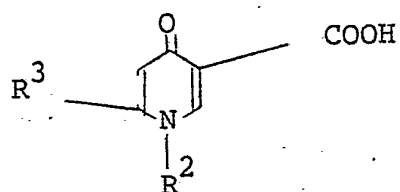
EKSEMPEL 17

1 g 6-(4-dimethylaminophenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-
1,4-dihydronicotinsyre blandedes med 10 ml eddikesyrean-
hydrid, og den fremstillede blanding omsattes 2 timer
5 ved 130 °C. Efter omsætningen afkøledes reaktionsblandin-
gen til stuetemperatur og overførtes til 150 ml vand.
Efter omrøring af blandingen i en time tilsattes denne
150 ml ethylacetat, og det organiske lag fraskiltes,
vaskedes med 100 ml vand og herefter med 50 ml mættet
10 vandig opløsning af natriumchlorid, og der tørredes
med vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet afdestil-
leredes under reduceret tryk, og reamanensen tilsattes
20 ml diethylether, hvorefter den fremstillede blan-
ding frafiltreredes, hvorved opnåedes 0,75 g 1-(4-ace-
15 tyloxyphenyl)-6-(4-diemthylaminophenyl)-4-oxo-1,4-di-
hydronicotinsyre emd smeltepunktet 128 - 131 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\sqrt{\text{C=O}}$ 1760, 1720, 1700.

De i tabel 21 angivne forbindelser opnåedes på samme
måde.

Tabel 21



R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
		231 - 234	1760, 1720
		178 - 179	1765, 1730
		235 - 237	1760, 1700
		205 - 207	1760, 1740, 1720
		194 - 195	1760, 1715
		230,5 - 233	1770, 1730
		229 - 231	1760, 1720

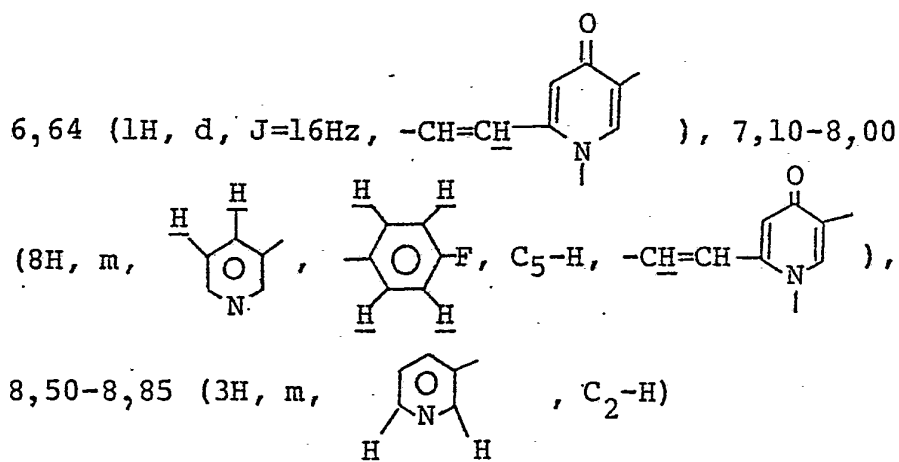
EKSEMPEL 18

(1) På samme måde som beskrevet i eksempel 4 fremstilledes methyl-1-(4-fluorphenyl)-6-methyl-4-oxo-1,4-dihydronicotin
 5 at (smp. 190 - 195 °C) ud fra methyl-3-oxo-4-hexenoat og 4-fluoranilin, og 0,7 g af denne ester blandedes med 0,32 g nicotinsyrealddehyd og 0,58 g eddikesyreanhydrid, og der opvarmedes 5 timer med tilbagesvaling. Efter omsætningen afkøledes reaktionsblandingen til stuetemperatur, og der tilsattes 20 ml vand, hvorefter
 10 blandingen ekstraheredes 3 gange med 40 ml portioner chloroform. Chloroformlaget vaskedes med 50 ml mættet vandig opløsning af natriumchlorid og tørredes med vandfrit magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet afdestilleredes under reduceret tryk. Remanensen rensedes ved hjælp
 15 af søjlechromatografi ("Wako" silicagel C-200; elueringsmiddel : chloroform), hvorved der opnåedes 0,496 g methyl-1-(4-fluorphenyl)-6-[2-(pyridin-3-yl)ethenyl]-4-oxo-1,4-dihydronicotin med smeltepunkt 201 - 204 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\sqrt{\text{C=O}}$ 1725, 1700.

(2) I en blanding af 9 ml ethanol og 9 ml 10 vægt-%
 20 vandig natriumhydroxidopløsning opslæmmedes 0,45 g methyl-1-(4-fluorphenyl)-6-[2-(pyridin-3-yl)ethenyl]-4-oxo-1,4-dihydronicotin, og suspensionen omsattes 30 minutter ved stuetemperatur. Efter omsætningen indstilles reaktionsblandingen til pH 6,0 med eddikesyre,
 25 og de udfældede krystaller frafiltreres og tørredes, hvorved der opnåedes 0,357 g 1-(4-fluorphenyl)-6-[2-(pyridin-3-yl)ethenyl]-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre med smeltepunktet 250 °C eller højere.

30 IR (KBr) cm^{-1} : $\sqrt{\text{C=O}}$ 1710.
 NMR (d_6 -DMSO) δ værdier:

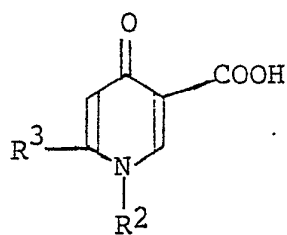
EKSEMPEL 19

Til 0,7 g 1-(4-fluorphenyl)-6-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-nicotinsyre sattes 0,33 g isonicotinsyrealddehyd og 0,61 g eddikesyreanhydrid, og der opvarmedes 5 timer med tilbagesvaling. Efter omsætningen tilsattes reaktionsblandingens 30 ml vand, og blandingen ekstraheredes flere gange med 30 ml portioner chloroform. Chloroformlaget fraskiltes, vaskedes med 20 ml mættet vandig opløsning af natriumhydrid og tørredes herefter med vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet afdestilleredes under reduceret tryk, hvorved der opnåedes 0,42 g 1-(4-fluorphenyl)-6-[2-(pyridin-4-yl)ethenyl]-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre med smeltepunktet 205 - 215 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\left\{ \begin{array}{l} \text{C=O} \end{array} \right.$ 1715, 1690.

De i tabel 22 angivne forbindelser fremstilledes på samme måde.

Tabel 22



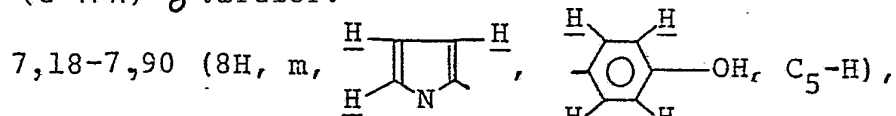
R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
		213 - 215	1720
		218 - 224	1700

EKSEMPEL 20

I 5 ml benzen opløstes 1 g methyl-3-oxo-5-(pyrrol-2-yl)-4-pentenoat, og denne opløsning tilsattes 0,74 g N,N-dimethylformamidodimethylacetal. Der omsattes 1,5 timer ved 70 °C. Herefter tilsattes reaktionsblandingen 0,56 g 4-hydroxyanilin, og der omsattes yderligere en time ved stuetemperatur. De udfældede krystaller frafiltreredes og opløstes i 10 ml N,N-dimethylformamid. Der omsattes 3 timer ved 140 °C. Efter omsætningen afkøledes blandingen til stuetemperatur, og opløsningsmidlet afdestileredes under reduceret tryk. Remanensen rensedes ved søjlechromatografi ("Wako" silicagel C-200; elueringsmiddel: chloroform), hvorved der opnåedes en olieagtig remanens. Den olieagtige remanens opløstes i 10 ml dioxan, og opløsningen tilsattes dråbevis en opløsning af 0,54 g 2,3,5,6-tetrachlor-p-benzoquinon i 5 ml dioxan ved 95 °C. Herefter omsattes blandingen ved denne temperatur i 30 minutter, og reaktionsblandingen afkøledes ved stuetemperatur. De udfældede krystaller frafiltreredes, opløstes i en blanding af 5 ml methanol og 10 ml 10 vægt-% vandig natriumhydroxidopløsning, og der omsattes 30 minutter ved stuetemperatur. Efter omsætningen indstilles reaktionsblandingen til pH 6,0 med eddikesyre, og de udfældede krystaller frafiltreredes, vaskedes med vand og tørredes, hvorved der opnåedes 0,3 g 1-(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-6-(pyrrol-2-yl)-1,4-dihydronicotinsyre med smeltepunktet 250 °C eller højere.

IR (KBr) cm^{-1} : $\sqrt{\text{C}=\text{O}}$ 1710.

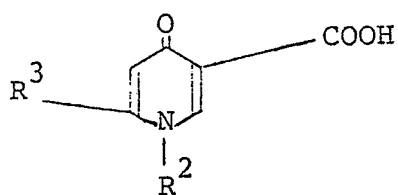
NMR (d-TFA) δ værdier:



9,0 (1H, s, C₂-H)

De i tabel 23 angivne forbindelser opnåedes på samme måde.

Tabel 23



R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
		202 - 203,5	1720, 1700
		194 - 197	1715, 1700
		>250	1720
		>250	1705
		196 - 198	1715, 1700
		>280	1725, 1700
		>250	1730

Tabel 23 (fortsat)

R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
		>250	1730
		>250	1730
		>280	1720, 1705
		160 - 165	1720
		277 - 278	1725, 1700
		178 - 180	1720
		208 - 209	1725
		>250	1735
		>250	1740

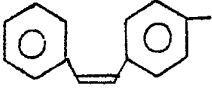
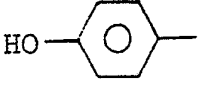
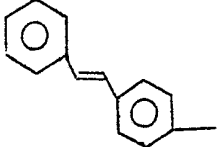
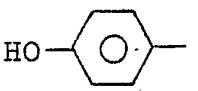
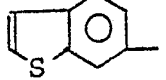
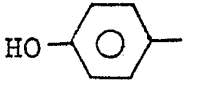
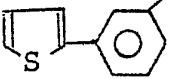
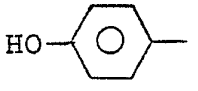
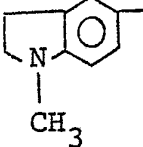
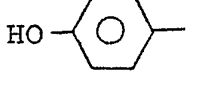
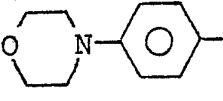
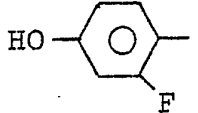
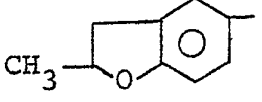
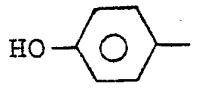
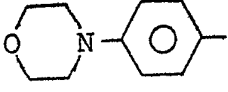
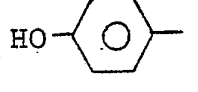
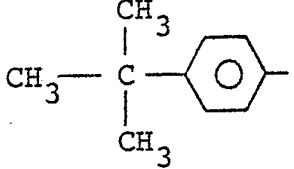
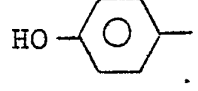
Tabel 23 (fortsat)

R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
		>250	1720
		>250	1750
		218 - 220	1715, 1700
		212 - 214	1725
		>250	1725, 1710
		>250	1720, 1700
		173 - 176	1715
		125 - 126	1725
		267 - 269	1730, 1700
		>250	1725, 1700

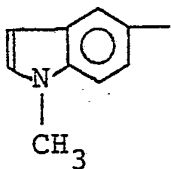
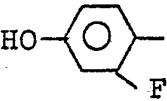
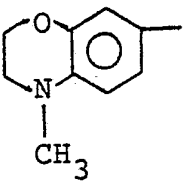
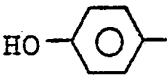
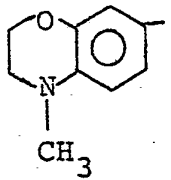
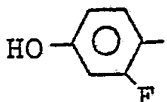
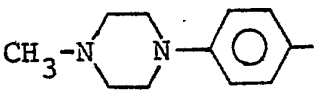
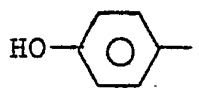
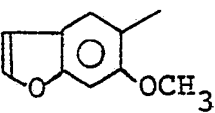
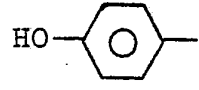
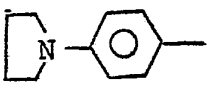
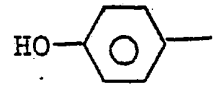
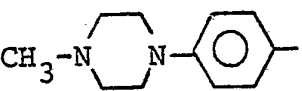
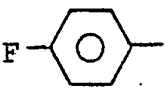
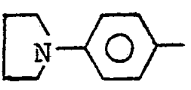
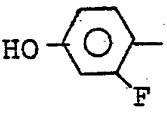
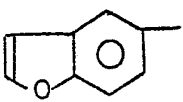
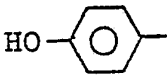
Tabel 23 (fortsat)

R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
		> 250	1750
		> 280	1745, 1715
		> 280	1725, 1715
		> 250	1730
		> 250	1735
		268 - 271	1735, 1700
		282 - 288	1730
		250 (decomp.)	1725
		279 - 282	1720

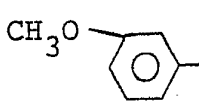
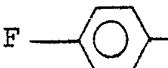
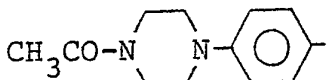
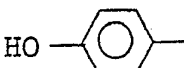
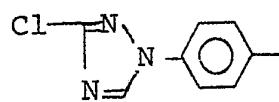
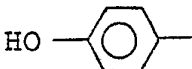
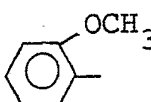
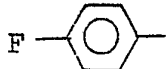
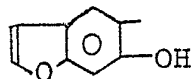
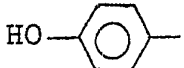
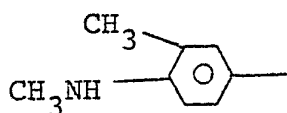
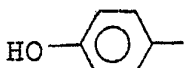
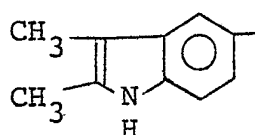
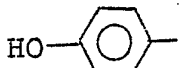
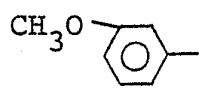
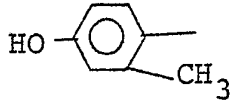
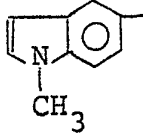
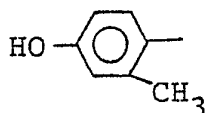
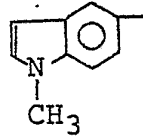
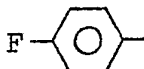
Tabel 23 (fortsat)

R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
		>280	1730, 1710
		285 - 288	1735, 1720
		>250	1750
		>250	1730
		253 - 255,5	1730
		295 - 296	1725
		261 - 263	1720, 1700
		>250	1720
		220 - 221	1730

Tabel 23 (fortsat)

R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
		278 - 282	1725, 1715
		>250	1720
		>250	1720
		>250	1720
		245 - 250	1720, 1705
		>250	1710, 1690
		>250	1720
		185 - 187	1720
		281 - 283	1735

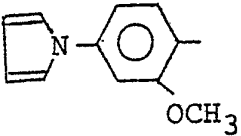
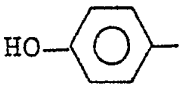
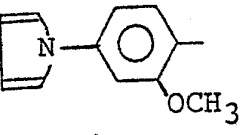
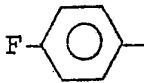
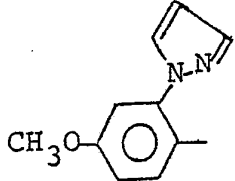
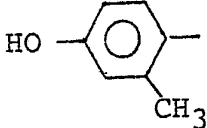
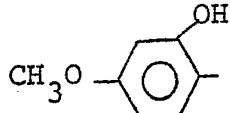
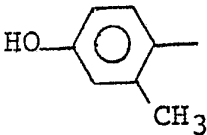
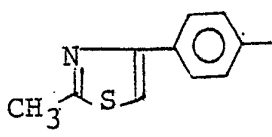
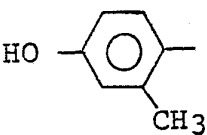
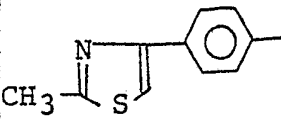
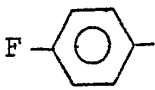
Tabel 23 (fortsat)

R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
		220 - 223	1715
		195 - 197	1720, 1700, 1660
		182 - 183	1715
		181 - 183	1720
		207 - 210	1705
		>250	1730
		>270	1725
		122 - 125	1720, 1700
		>250	1725, 1710
		215 - 217	1725, 1705

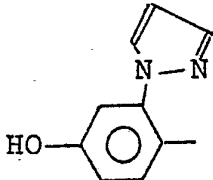
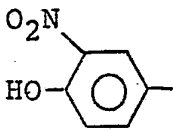
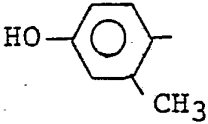
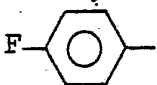
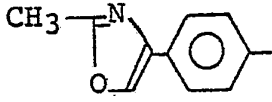
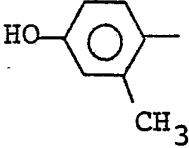
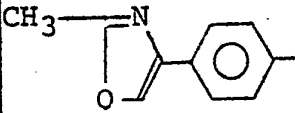
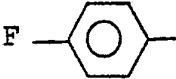
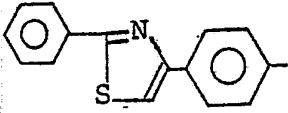
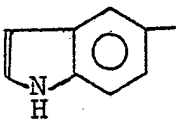
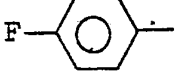
Tabel 23 (fortsat)

R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
		172 - 174	1720
		257 - 258	1715
		>280	1710
		>280	1725, 1665
		239 - 241	1720, 1700
		220 - 223	1725
		>250	1725
		>250	1715, 1705
		>250	1720, 1710
		>290	1725, 1710

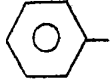
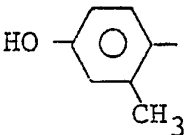
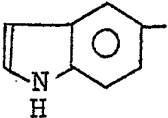
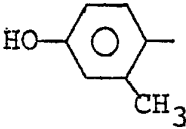
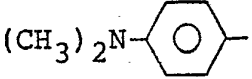
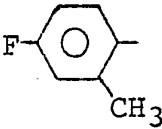
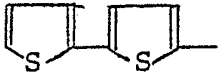
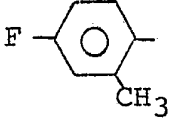
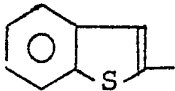
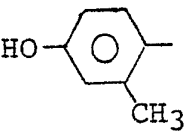
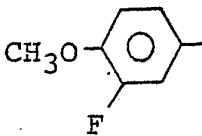
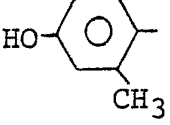
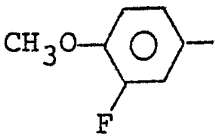
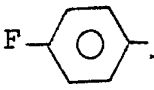
Tabel 23 (fortsat)

R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
		>250	1720, 1700
		130 - 133	1720
		168 - 171	1720
		>250	1720, 1700
		247 - 250	1720, 1710
		252 - 253	1715

Tabel 23 (fortsat)

R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
 	 	193 - 196 242 - 245	1720 1720, 1710
		226 - 230	1710
		208 - 211	1720
		227 - 229	1725
		166 - 167	1730

Tabel 23 (fortsat)

R ³	R ²	Sm̄p. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
		144 - 147	1715
		205 - 209	1715
		249 - 251	1730
		178 - 180	1720
		234 - 238	1670
		231 - 233	1730, 1710
		220 - 222	1730, 1710

Tabel 23 (fortsat)

R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
<chem>CC(=O)NCC1=CC=CC=C1</chem>	<chem>Fc1ccc(cc1)</chem>	247 - 248	1720
<chem>ClC1(C)NCC2=CC=CC=C2S1</chem>	<chem>Oc1ccc(C)cc1</chem>	140 - 155	1725, 1710, 1685
<chem>c1ccccc1</chem>	<chem>C1=CN2C=CC=CC=C2C1</chem>	>250	1730
<chem>C1=CC=CC=C1C=CC=C</chem> (trans)	<chem>Oc1ccc(C)cc1</chem>	>250	1725, 1715
<chem>C1=CC=CC=C1N2C=CC(=S2)C3=CC=CC=C3</chem>	<chem>Oc1ccc(C)cc1</chem>	281 - 288	1720, 1700, 1680

EKSEMPEL 21

I 10 ml 47 vægt-% hydrogenbromidsyre opslæmmedes 0,15 g 1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-6-(4-dimethylaminophenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre, og blandingen opvarmedes 5 2 timer med tilbagesvaling. Efter omsætningen afkøledes reaktionsblandingen til stuetemperatur og fortyndedes med 10 ml vand. Denne opløsning indstilledes til pH 12 med en 20 vægt-% vandig natriumhydroxidopløsning, vaskedes med 20 ml chloroform og indstilledes atter 10 til pH 6,0 med eddikesyre. Opløsningen ekstraheredes med 50 ml chloroform, og ekstrakten vaskedes med 30 ml af en mættet vandig opløsning af natriumchlorid og tørredes med vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet afdestilleredes under reduceret tryk, og remanensen 15 rensedes ved hjælp af søjlechromatografi ("Wako" silicagel C-200; elueringsmiddel: chloroform/methanol (15:1) blanding) til fremstilling af 0,05 g 1-(3,4-dihydrophenyl)-6-(4-dimethylaminophenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre med smeltepunktet 223 - 227 °C.

20 IR (KBr) cm^{-1} : $\sqrt{\text{C}=\text{O}}$ 1720, 1700.

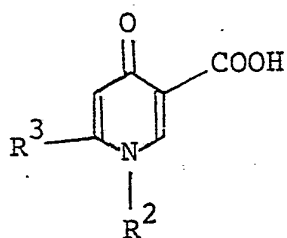
EKSEMPEL 22

I 3 ml methanol og 5 ml 10 vægt-% vandig natriumhydroxidopløsning opløstes 0,5 g methyl-6-(4-acetaminophenyl)-1-(3-pyridyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinat, og der omsattes 25 4 timer ved 60 °C. Efter omsætningen afkøledes reaktionsblandingen til stuetemperatur og indstilledes til pH 6,0 med eddikesyre, de udfældede krystaller frafiltreredes, vaskedes med 10 ml vand, og tørredes, hvorved der opnåedes 0,34 g 6-(4-aminophenyl)-1-(3-pyridyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre med smeltepunktet 207 - 208 °C. 30

IR (KBr) cm^{-1} : $\sqrt{\text{C}=\text{O}}$ 1720, 1700.

De i tabel 24 angivne forbindelser fremstilledes på samme måde.

Tabel 24



R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
		243 - 250	1720, 1710
		>280	1720, 1700 1680
		>250	1710

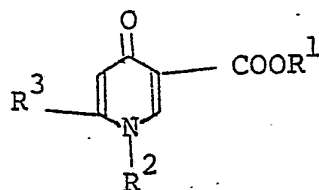
EKSEMPEL 23

I 18 ml vandfrit methylenchlorid opløstes 0,36 g 1-(4-acetoxyphe-
nyl)-6-(2-benzo[b]-thienyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre, og til denne opløsning sættes 0,137 ml tri-
ethylamin ved stuetemperatur. Den fremstillede reaktions-
blanding afkøledes til -40 °C, og 0,094 ml ethylchlor-
carbonat tilsættes. Den fremstillede blanding omsættes
ved denne temperatur i en time. Reaktionsblandingen
blandedes herefter med 0,14 g 5-indanol. Blandingen
omsættes en time, og temperaturen hævedes til stuetempe-
ratur. Efter omsætningen vaskedes reaktionsblandingen
med 15 ml vand og derefter med mættet vandig opløsning
af natriumchlorid, og der tørredes med vandfrit magnesium-
sulfat. Opløsningsmidlet afdestilleredes under reduceret
tryk, og remanensen rensedes ved hjælp af søjlechromato-
grafi ("Wako" silicagel C-200; elueringsmiddel:chloro-
form), hvorved der opnåedes 0,25 g indanyl-1-(4-aceto-
xyphenyl)-6-(2-benzo[b]thienyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotin-
at med smeltepunktet 234 - 236 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\sqrt{\text{C=O}}$ 1760 (Sh), 1745, 1710.

De i tabel 25 fremstillede forbindelser opnåedes på
samme måde.

Tabel 25



R ³	R ²	R ¹	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄ -	F-C ₆ H ₄ -		234 - 235	1745, 1710
	CH ₃ COO-C ₆ H ₄ -		209 - 211	1760, 1745
	CH ₃ COO-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ CH ₃	232 - 234	1760, 1725, 1705
	CH ₃ COO-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ CH ₃	188 - 190	1765, 1730, 1690
(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄ -	CH ₃ COO-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	186 - 190	1760, 1730, 1695
	CH ₃ COO-C ₆ H ₃ (F)-	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	120 - 123	1765, 1730

EKSEMPEL 24

(1) I 15 ml N,N-dimethylformamid opløstes 0,4 g 6-(4-dimethylaminophenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre ved stuetemperatur, og til denne opløsnings
 5 sattes 0,33 g kaliumcarbonat. Den fremstillede blanding opvarmedes en time ved 100 °C. Herefter afkøledes reaktionsblandingen til stuetemperatur, og der tilsattes 0,2 g methoxymethylchlorid. Den fremstillede blanding omsattes en time ved stuetemperatur. Efter omsætningen
 10 afdestilleredes opløsningsmidlet under reduceret tryk, og remanensen rensedes ved hjælp af søjlechromatografi ("Wako" silicagel C-200; elueringsmiddel:chloroform/ethanol (30:1 rumfang) blanding), hvorved der opnåedes 0,16 g methoxymethyl-6-(4-dimethylaminophenyl)-1-(4-methoxymethyloxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinat med
 15 smeltepunktet 199 - 201 °C og 0,13 g methoxymethyl-6-(4-dimethylaminophenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinat med smeltepunktet 211 - 213 °C.

Methoxyphenyl-6-(4-dimethylaminophenyl)-1-(4-methoxymethyloxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinat:
 20

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1725, 1695.

Methoxyphenyl-6-(4-dimethylaminophenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinat:

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1735, 1700.

25 (2) I 1 ml ethanol opløstes 0,08 g methoxymethyl-6-(4-dimethylaminophenyl)-1-(4-methoxymethyloxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinat ved stuetemperatur, og 1 ml 10 vægt-% vandig natriumcarbonatopløsning tilsattes til den fremstillede opløsning. Den fremkomne blanding rea-

geredes ved samme temperatur i en time. Efter omsætningen indstilledes reaktionsblandingen til pH 6,0 med eddikesyre, og de udfældede krystaller frafiltreredes, vaskedes med vand og tørredes, hvorved der opnåedes 0,06 g 6-(4-dimethylaminophenyl)-1-(4-methoxymethyloxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre med smeltepunktet 150 - 152 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\sqrt{\text{C=O}}$ 1720.

EKSEMPEL 25

I 12 ml N,N-dimethylformamid opløstes 0,6 g methyl-1-(3-nitro-4-fluorphenyl)-6-(4-dimethylaminophenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinat, og til denne opløsning sættes 0,2 g 5 vægt-% palladium på carbon, og ovennævnte ester hydrogeneredes ved atmosfæretryk i 2 timer. Derefter frafiltreredes katalysatoren, og opløsningsmidlet afdestilleredes under reduceret tryk. Den tilbageblevne remanens opløstes i en blanding bestående af 2 ml ethanol og 2 ml 1 N vandig natriumhydroxidopløsning, og opløsningen reageredes en time ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen blandedes med 10 ml vand og 10 ml chloroform, og blandingens pH indstilledes til 5,5 med eddikesyre. Det organiske lag fraskiltes, vaskedes først med 10 ml vand og dernæst med 10 ml mættet vandig opløsning af natriumchlorid og tørredes med vandfrit magnesiumsulfat. Herefter afdestilleredes opløsningsmidlet under reduceret tryk, og remanensen rensedes ved hjælp af søjlechromatografi ("Wako" silicagel C-200; elueringsmiddel: chloroform/ethanol (100:1 rumfang) blanding) til fremstilling af 0,1 g 1-(3-amino-4-fluorphenyl)-6-(4-dimethylaminophenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre med smeltepunktet 198 - 201 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\sqrt{\text{C=O}}$ 1720.

EKSEMPEL 26

Til 0,2 g 5 vægt-% palladium på carbon sættes 5 ml methanol og den fremstillede blanding omrørtes under atmosfære tryk i en hydrogenatmosfære i 10 minutter. Til blandin-

5 gen sættes en opløsning fremstillet ved at opløse 0,3 g methyl-6-[4-(p-nitrobenzyl)-2H-3,4-dihydrobenzo-1,4-oxazin-7-yl]-1-(4-fluorphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinat i 3 ml methanol. Blandingen hydrogeneredes ved 3 atmosfærer i 2 timer ved stuetemperatur. Herefter frafiltreres-

10 des katalysatoren, og opløsningsmidlet afdestilleredes under reduceret tryk. Remanensen rensedes ved søjlechromatografi ("Wako" silicagel C-200; elueringsmiddel: chloroform/ethanol (25:1 rumfang) blanding), og fraktion-

15 treredes, hvorved der opnåedes 0,17 g methyl-6-(2H-3,4-dihydrobenzo-1,4-oxazin-7-yl)-1-(4-fluorphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinat med smeltepunktet 194 - 197 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\sqrt{\text{C=O}}$ 1725, 1695.

EKSEMPEL 27

20 I 10 ml methanol opløstes 0,5 g 6-(4-hydroxy-3-nitrophenyl)-4-oxo-1-(4-fluorphenyl)-1,4-dihydronicotinsyre, og til opløsningen sættes 0,1 g 5 vægt-% palladium på carbon. Syren hydrogeneredes under atmosfæretryk i 2

25 timer. Herefter filtreredes reaktionsblandingen, og filtratet koncentreredes under reduceret tryk, hvorved der opnåedes 0,45 g 6-(4-hydroxy-3-aminophenyl)-4-oxo-1-(4-fluorphenyl)-1,4-dihydronicotinsyre emd smeltepunktet 231 - 233 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\sqrt{\text{C=O}}$ 1730.

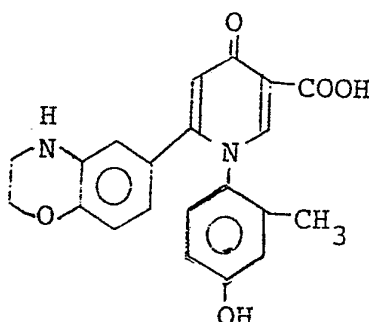
EKSEMPEL 28

I 7 ml benzen opløstes 0,6 g methyl-5-(4-benzoyl-2H-3,4-dihydrobenzo-1,4-oxazin-6-yl)-3-oxo-4-pentenoat, og 0,2 g N,N-dimethylformamidodimethylacetal sættes til opløsningen. Der omsættes i 2 timer ved 60 - 70 °C. Reaktionsblandingen afkøledes til stuetemperatur, og 0,19 g p-fluoranilin tilsættes. Den fremstillede blanding omsættes 4 timer ved stuetemperatur. Herefter afdestilleres opløsningsmidlet under reduceret tryk, og remanensen rensedes ved hjælp af søjlechromatografi ("Wako" silicagel C-200; elueringsmiddel: toluen/ethylacetat (20:1 rumfang) blanding). Fraktionen, der indeholdt den ønskede forbindelse, koncentreredes, og de dannede krystaller opløstes i 5 ml N,N-dimethylformamid og opvarmedes 5 timer med tilbagesvaling. Herefter afdestilleres opløsningsmidlet under reduceret tryk, og remanensen rensedes ved hjælp af søjlechromatografi ("Wako" silicagel C-200; elueringsmiddel: chloroform). Den fraktion, der indeholdt den ønskede forbindelse, koncentreredes, og den således opnåede olieagtige substans opløstes i 5 ml dioxan, og 0,11 g 2,3,5,6-tetrachlor-p-benzoquinon sættes til den opnåede opløsning. Opløsningen reageredes 30 minutter ved 80 - 90 °C. Herefter afdestilleres opløsningsmidlet under reduceret tryk, og remanensen opløstes i 2 ml chloroform. Det uopløselige materiale frafiltreres, og filtratet rensedes ved hjælp af søjlechromatografi ("Wako" silicagel C-200; elueringsmiddel: chloroform). Den fraktion, der indeholdt den ønskede forbindelse, koncentreredes, og til de dannede krystaller sættes 5 ml ethanol og 5 ml 1 N vandig natriumhydroxidopløsning, og der omsættes 2 timer ved stuetemperatur. Efter omsætningen fjernes ethanolen ved afdestillation under reduceret tryk, og remanensen indstilles til pH 6,5 med eddikesyre. De udfældede krystaller frafil-

treredes, vaskedes med vand og tørredes, hvorved der opnåedes 0,4 g 6-(2H-3,4-dihydrobenzo-1,4-oxazin-6-yl)-1-(4-fluorphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre med smeltepunktet 155 - 167 °C.

5 IR (KBr) cm^{-1} : $\sqrt{\text{C=O}}$ 1720.

Følgende forbindelser opnåedes på samme måde:



Smeltepunkt: 205 - 207 °C

IR (KBr) cm^{-1} : $\sqrt{\text{C=O}}$ 1725.

EKSEMPEL 29

- 10 I 5 ml benzen opløstes 0,3 g methyl-5-phenyl-3-oxo-4-pentenoat, og 0,2 g N,N-dimethylformamidodimethylacetal sættes til opløsningen. Der omsættes 2 timer ved 60 - 70 °C. Reaktionsblandingen afkøledes til stuetemperatur, og der tilsættes 0,3 g 4-(4-acetylpiperazino)-anilin.
- 15 Blandingen reageredes 4 timer ved stuetemperatur. Efter omsætningen fjernedes opløsningsmidlet ved afdestillation under reduceret tryk og den tilbageblevne olieagtige substans opløstes i 5 ml N,N-dimethylformamid, og der opvarmedes 5 timer med tilbagesvaling. Herefter afdestil-
- 20 leredes opløsningsmidlet under reduceret tryk, og remanensen rensedes ved hjælp af søjlechromatografi ("Wako" sili-

cagel C-200; elueringsmiddel: chloroform/ethanol (25:1 rumfang) blanding). Den fraktion, der indeholdt den omhandlede forbindelse, koncentreredes, og den fremkomne olieagtige forbindelse opløstes i 4 ml dioxan, og 0,12 g 2,3,5,6-tetrachlor-p-benzoquinon tilsattes. Der omsattes 30 minutter ved 90 - 100 °C. Efter omsætningen afdestilleredes opløsningsmidlet under reduceret tryk, og remanensen rensedes ved hjælp af søjlechromatografi ("Wako" silicagel C-200; elueringsmiddel:chloroform/ethanol (100:3 rumfang) blanding). Den fraktion, der indeholdt den omhandlede forbindelse koncentreredes, og til de dannede krystaller sættes 3 ml 6 N saltsyre, og den fremkomne blanding opvarmedes 2 timer med tilbagesvaling. Vandet afdestilleredes under reduceret tryk, hvorved der opnåedes 0,12 g 6-phenyl-1-(4-piperazinophenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyredihydrochlorid med smeltepunktet 211 - 213 °C (dekomponering).

IR (KBr) cm^{-1} $\nu_{\text{C=O}}$ 1720, 1695.

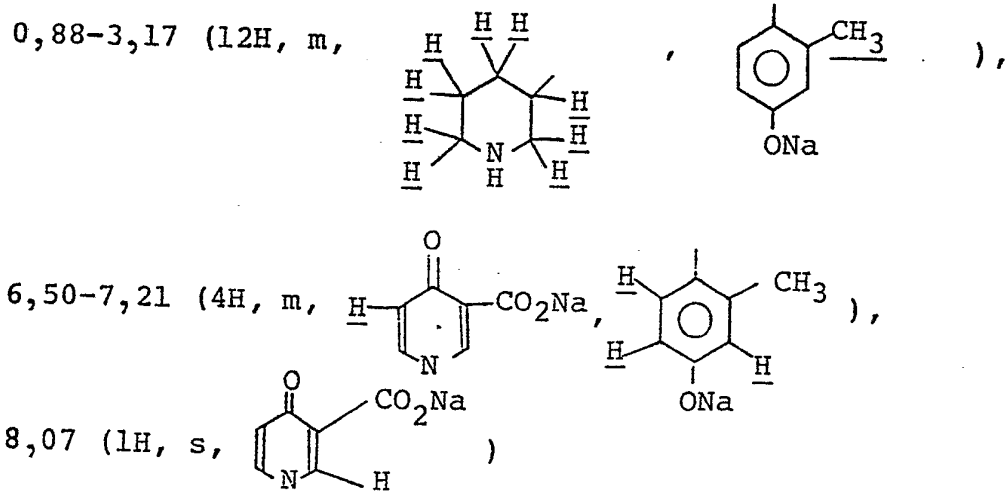
EKSEMPEL 30

5 ml methanol sættes forstigt til 0,05 g 5 vægt-% palladium på carbon under isafkøling, og blandingen omrøres i en hydrogenatmosfære i 20 minutter, hvorefter der tilsættes en opløsning af 0,4 g methyl-6-(1-benzyloxy-carbonyl-3-piperidiny1)-1-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinat i 2 ml methanol, og blandingen hydrogeneres 4 timer ved atmosfæretryk. Efter omsætningen frafiltreres palladium på carbon, og opløsningsmidlet fjernes ved afdestillation under reduceret tryk. Remanensen opløstes i 5 ml methanol, og der tilsættes 1,4 ml 1 N vandig natriumhydroxid, hvorefter der omsættes 10 minutter ved stuetemperatur. Herefter afdestilleredes under reduceret tryk, hvorved der opnåedes 0,15

g dinatrium-6-(3-piperidiny1)-1-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinat med smeltepunktet 250 °C eller højere.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1630.

5 NMR (d_6 -DMSO- D_2O) δ værdier:



EKSEMPEL 31

(1) 5 ml methanol sættes forsigtigt til 0,06 g 5 vægt-% palladium på carbon under isafkøling, og blandingen omrørtes i en hydrogenatmosfære ved stuetemperatur i 20 minutter, hvorefter der tilsættes en opløsning af 0,4 g methyl-6-(1-benzyloxycarbonyl-4-piperidiny1)-1-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinat i 2 ml methanol, og blandingen hydrogeneredes 4 timer ved atmosfæretryk. Efter omsætningen fjernedes palladium på carbon ved filtrering, og opløsningsmidlet afdestileredes under reduceret tryk, hvorved der opnåedes 0,24

g methyl-6-(4-piperidinyl)-1-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinat med smeltepunktet 226 - 228 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1730.

5 (2) I 4 ml N,N-dimethylformamid opløstes 0,24 g methyl-6-(4-piperidinyl)-1-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinat, og 0,17 g isopropylbromid og 0,06 g kaliumcarbonat sættes til opløsningen, hvorefter der omsættes 6 timer ved 60 °C. Efter omsætningen afdestil-

10 leredes opløsningsmidlet under reduceret tryk, og remanensen opløstes i en blanding af 20 ml chloroform og 20 ml vand. Det organiske lag fraskiltes, vaskedes 2 gange med 20 ml portioner vand og tørredes over vandfrit natriumsulfat. Herefter afdestilleredes opløsningsmidlet

15 under reduceret tryk, og den fremkomne olieagtige remanens rensedes ved hjælp af søjlechromatografi ("Wako" silicagel C-200; elueringsmiddel: chloroform/ethanol (20:1 rumfang) blanding). Den fraktion, der indeholdt den omhandlede forbindelse, koncentreredes, og til den fremkomne olieagtige remanens sættes 5 ml 6 N saltsyre, og der opvarmedes

20 2 timer med tilbagesvaling. Opløsningsmidlet afdestilleredes under reduceret tryk, hvorved der opnåedes 0,11 g 1-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-6-(1-isopropyl-4-piperidinyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyrehydrochlorid med

25 smeltepunktet 195,5 - 200,5 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1720.

EKSEMPEL 32

(1) I 20 ml benzen opløstes 2,0 g methyl-5-(cyclohexen-4-yl)-3-oxo-4-pentenoat, og 1,4 g N,N-dimethylformamidodimethylacetal tilsættes. Der omsættes 1,5 timer ved 70

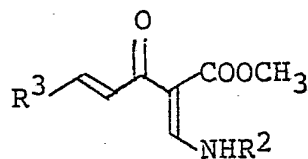
30

°C. Reaktionsblandingen afkøledes til stuetemperatur, og der tilsattes 1,2 g p-hydroxyanilin. Der omsattes 1,5 timer. Efter omsætningen sættes 50 ml diisopropylether til reaktionsblandingen, og de udfældede krystaller
5 frafiltreres og vaskes med 20 ml diisopropylether, hvorved der opnåedes 2,1 g methyl-5-(cyclohexen-4-yl)-2-(4-hydroxyphenylaminomethylen)-3-oxo-4-pentenoat med smeltepunktet 151 - 153 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\sqrt{\text{C=O}}$ 1710.

10 De i tabel 26 angivne forbindelser opnåedes på samme måde.

Tabel 26



R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
		173 - 175	1705, 1655
		142 - 147	1700, 1660
		-	1700 (rent)
		167 - 169	1700, 1680, 1660
		167 - 168	1720, 1700
		141 - 145	1725, 1695
		120 - 130	1725, 1710

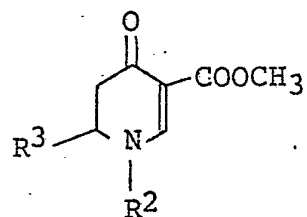
(2) I 20 ml N,N-dimethylformamid opløstes 2,0 g methyl-5-(cyclohexen-4-yl)-2-(4-hydroxyphenylaminomethylen)-3-oxo-4-pentenoat, og der omsattes 4 timer ved 140 °C. Efter omsætningen afdestilleredes opløsningsmidlet under reduceret tryk, og remanensen tilsattes 50 ml dioxan, hvorefter de udfældede krystaller frafiltreredes og vaskedes med 30 ml diethylether, hvorved der opnåedes 1,4 g methyl-6-(cyclohexen-4-yl)-1-(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4,5,6-tetrahydronicotinat med smeltepunktet 155 - 157 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1715.

De i tabel 27 angivne forbindelser opnåedes på samme måde.

Tabel 27

134

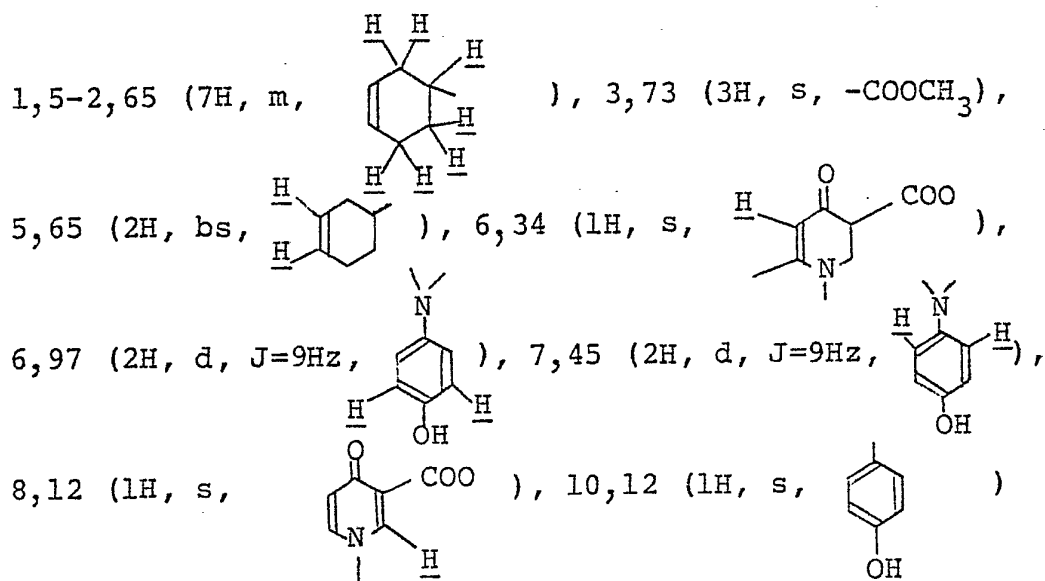


R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
		217 - 219	1720, 1690
		154 - 157	1720, 1705
		-	1720 (rent)
		201 - 205	1720, 1710
		197 - 201	1725, 1710, 1670
		105 - 110	1725, 1710
		110 - 120	1720

(3) I 20 ml dioxan opløstes 1,0 g methyl-6-(cyclohexen-4-yl)-1-(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4,5,6-tetrahydronicotinat, og den fremkomne opløsning opvarmedes til 80 °C. Til opløsningen sættes dråbevis en opløsning af 0,83 g 2,3,5,6-tetrachlor-p-benzoquinon i 20 ml dioxan ved 80 °C, hvorefter der omsættes en time ved denne temperatur. Efter omsætningen afkøledes reaktionsblandingen, og de udfældede krystaller frafiltreredes og vaskedes med 50 ml dioxan, hvorved der opnåedes 0,7 g methyl-6-(cyclohexen-4-yl)-1-(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinat med smeltepunkt 250 °C eller højere.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1735, 1705.

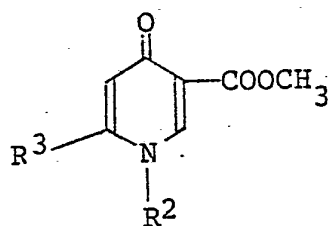
NMR (d_6 -DMSO) δ' værdier:



De i tabel 28 angivne forbindelser opnåedes på samme måde.

136

Tabel 28



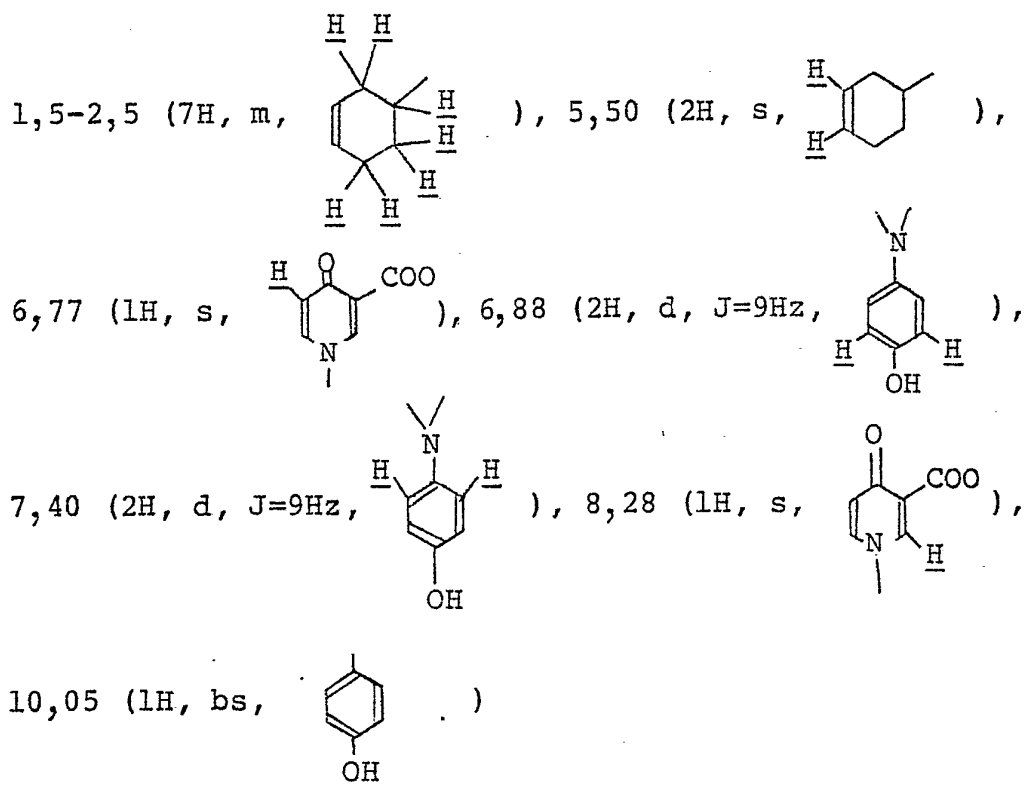
R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
		>250	1730
		>250	1735, 1705
		247 - 249	1725
		240 - 243	1730, 1700
		254 - 257	1725, 1695
		130 - 135	1725, 1710
		150 - 158	1720, 1700

(4) I en blanding bestående af 5 ml methanol og 5 ml 1 N natriumhydroxidopløsning opløstes 0,5 g methyl-6-(cyclohexen-4-yl)-1-(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinat, og der omsattes 30 minutter ved stuetemperatur.

5 Efter omsætningen indstillede reaktionsblandingen til pH 5,5 med eddikesyre, og de udfældede krystaller frafiltreredes, vaskedes med 30 ml vand og tørredes, hvorved der opnåedes 0,35 g 6-(cyclohexen-4-yl)-1-(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre med smeltepunktet
10 250 °C eller højere.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1725, 1700.

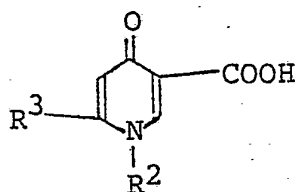
NMR (d_6 -DMSO) δ værdier:



De i tabel 29 angivne forbindelser opnåedes på samme måde.

138.

Tabel 29



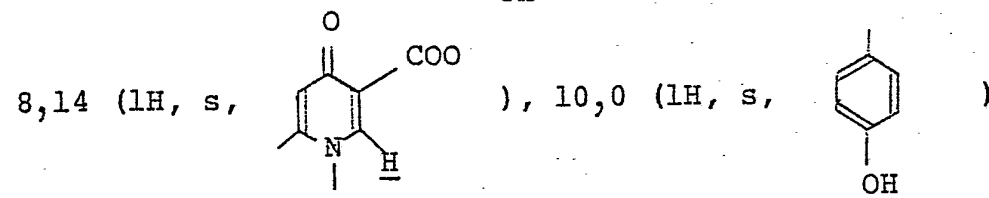
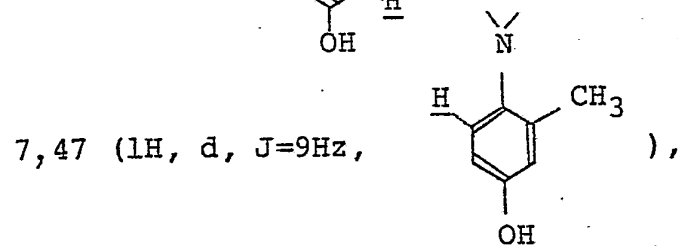
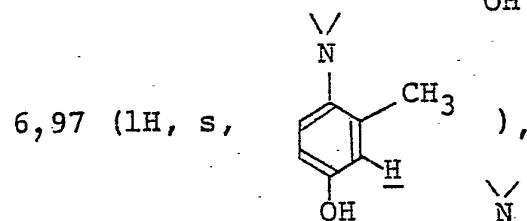
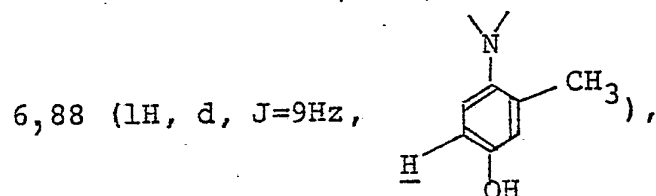
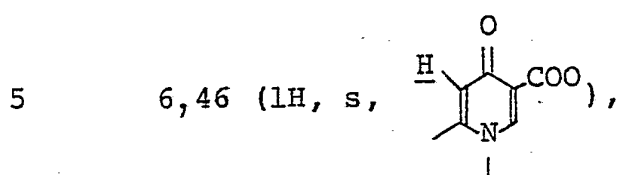
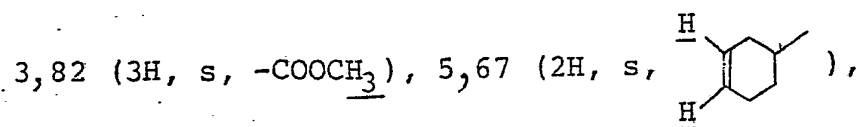
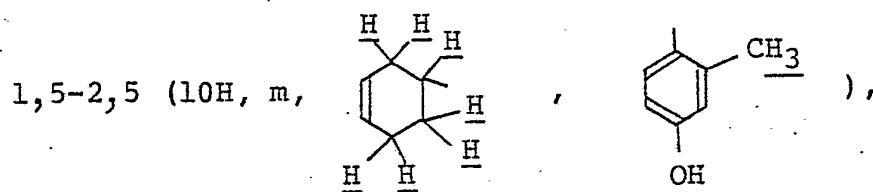
R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
		>250	1725, 1710
		242 - 243	1742
		195 - 197	1715
		150 - 165	1720
		259 - 261	1725, 1710
		271 - 273	1730, 1685
		190 - 200	1720, 1705, 1690

EKSEMPEL 33

I 30 ml N,N-dimethylformamid opløstes 2,0 g methyl-5-(cyclohexen-4-yl)-3-oxo-4-pentenoat, og 1,4 g N,N-dimethylformamidodimethylacetal tilsattes. Der omsattes
5 1,5 timer ved 70 °C. Herefter tilsattes reaktionsblandingen 3 g 4-hydroxy-2-methylanilin ved 70 °C, og den fremstillede blanding reageredes 2 timer ved 80 °C og 3 timer ved 140 °C. Efter omsætningen afkøledes reaktionsblandingen til stuetemperatur og opløsningsmidlet afdestilleredes under reduceret tryk. Remanensen opløstes
10 i 20 ml dioxan, og der tilsattes dråbevis en opløsning af 2,4 g 2,3,5,6-tetrachlor-p-benzoquinon i 15 ml dioxan ved 80 °C, hvorefter der omsattes en time ved denne temperatur. Efter omsætningen fjernedes opløsningsmidlet ved afdestillation under reduceret tryk, og remanensen opslæmmedes i 30 ml chloroform og 30 ml vand. Efter
15 indstilling af suspensionens pH til 7,5 med natriumhydrogencarbonat fraskiltes det organiske lag, vaskedes først med 10 ml vand og derefter med 20 ml mættet vandig opløsning af natriumchlorid, hvorefter der tørredes
20 med vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet afdestilleredes under reduceret tryk, og herved opnåedes 1,3 g methyl-6-(cyclohexen-4-yl)-1-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinat med smeltepunktet 250
25 °C eller højere.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1735, 1705.

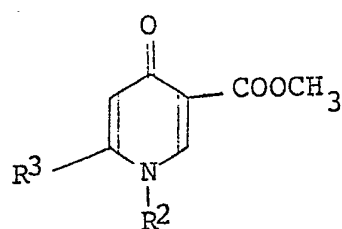
NMR (d_6 -DMSO) δ værdier:



De i tabel 30 angivne forbindelser fremstilledes på samme måde.

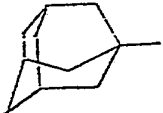
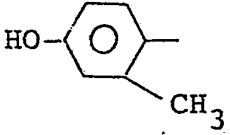
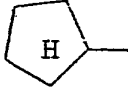
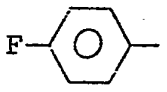
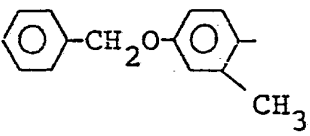
Tabel 30

141



R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
		252 - 254	1730
		>250	1725, 1705
		>250	1725, 1700
		>250	1725
		>250	1730
		>250	1735, 1705
CH ₃ CH=CH- (trans)		162 - 164	1740
		286 - 288	1740

Tabel 30 (fortsat)

R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
		293 - 294	1730-1710
		204 - 205	1730
ClCH ₂ CH ₂ -		118 - 120	1730

EKSEMPEL 34

I 80 ml chloroform opløstes 2,0 g methyl-6-(cyclohexen-4-yl)-1-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotin

5 tilsattes dråbevis en opløsning af 1,0 g brom i 5 ml chloroform i løbet af 30 minutter ved 5 °C. Blandingen omsattes 30 minutter ved stuetemperatur. Efter omsætningen afdestilleredes opløsningsmidlet under reduceret tryk. Den tilbageblevne remanens tilsattes 50 ml diethylether, og de udfældede krystaller frafiltreredes og vaskedes med 20 ml diethylether, hvorved der opnåedes 2,5 g methyl-6-(3,4-dibromcyclohexyl)-1-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotin med smeltepunktet 197 - 200 °C.

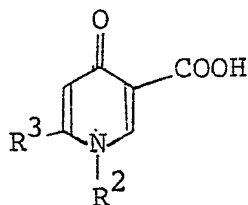
15 IR (KBr) cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1730, 1700.

EKSEMPEL 35

De i tabel 31 angivne forbindelser fremstilledes ved

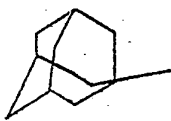
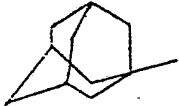
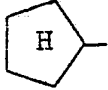
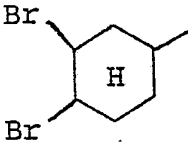
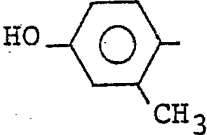
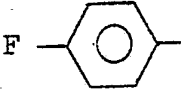
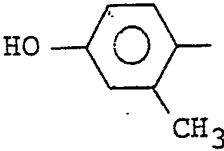
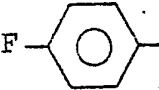
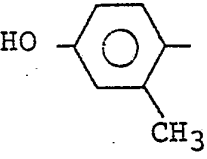
at hydrolysere de tilsvarende methylestere således som beskrevet i eksempel 32 -(4)

TABEL 31



R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
		235 - 236	1715
		175 - 178	1725, 1700
		226 - 227	1725
		182 - 184	1720
		171 - 174	1720
		>250	1720, 1710

Tabel 31 (fortsat)

R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}-$ (trans)    	    	245 - 248 >280 >280 172 - 173 183 - 185	1730 1720 1730, 1710, 1690, 1660 1725 1725

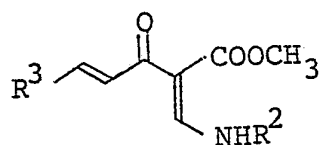
EKSEMPEL 36

(1) I 5 ml benzen opløstes 0,7 g methyl-5-(cyclopenten-1-yl)-3-oxo-4-pentenoat, og der tilsattes 0,6 g N,N-dimethylformamidodimethylacetal. Der omsattes 1,5 timer
5 ved 70 °C. Reaktionsblandingen afkøledes til stuetemperatur og tilsattes 0,44 g 4-hydroxy-2-methylanilin. Blandingen reageredes yderligere 1,5 timer. Efter omsætningen tilsattes 5 ml diethylether, og de udfældede
10 krystaller frafiltreredes og vaskedes med 5 ml diethylether, hvorved der opnåedes 0,7 g methyl-5-(cyclopenten-1-yl)-2-(4-hydroxy-2-methylphenylaminomethylen)-3-oxo-4-pentenoat med smeltepunktet 148 - 151 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1705.

De i tabel 32 angivne forbindelser opnåedes på samme måde.

Tabel 32



R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
		161 - 162	1700
		145 - 148	1660
		168 - 170	1700

(2) I 5 ml N,N-dimethylformamid opløstes 0,7 g methyl-5-(cyclopenten-1-yl)-2-(4-hydroxy-2-methylphenylaminomethylen)-3-oxo-4-pentenoat, og der omsattes 2 timer ved 140 °C. Efter omsætningen afdestilleredes opløsningsmidlet

5 under reduceret tryk, og remanensen rensedes ved hjælp af søjlechromatografi ("Wako" silicagel C-200; elueringsmiddel: chloroform), hvorved der opnåedes en olieagtig substans. Den olieagtige substans opløstes i 10 ml dioxan, og der tilsattes 0,5 g 2,3,5,6-tetrachlor-p-benzoquinon.

10 Der omsattes 30 minutter ved 80 °C. Reaktionsblandingen afkølede ved stuetemperatur, og de udfældede krystaller frafiltreredes og vaskedes med 5 ml dioxan. Krystallerne opløstes i en blanding af 5 ml methanol og 5 ml 1 N vandig natriumhydroxidopløsning, blandingen omsattes

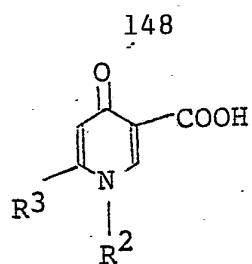
15 herefter 30 minutter ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen indstillede til pH 5,5 med eddikesyre, og de udfældede krystaller frafiltreredes, vaskedes med vand og tørredes, hvorved der opnåedes 0,3 g 6-(cyclopenten-1-yl)-1-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre med smeltepunktet 211 - 213 °C.

20

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1720, 1700.

De i tabel 33 angivne forbindelser fremstilledes på samme måde.

Tabel 33



R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
		>250	1720, 1710
		>250	1730, 1725
		162 - 164	1720

EKSEMPEL 37

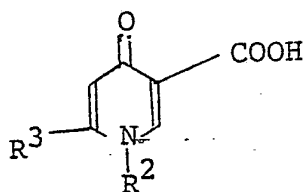
I 5 ml benzen opløstes 0,3 g methyl-5-cyclooctyl-3-oxo-4-pentenoat, og der tilsattes 0,3 g N,N-dimethylformamidodimethylacetal. Der omsattes en time ved 70 °C. Herefter afkølede reaktionsblandingen til stuetemperatur, og der tilsattes 0,27 g 4-hydroxy-2-methylanilin. Blandingen omsattes ved stuetemperatur i 2 timer. Efter omsætningen afdestilleredes opløsningsmidlet under reduceret tryk, og remanensen rensedes ved hjælp af søjlechromatografi ("Wako" silicagel C-200; elueringsmiddel: toluen/ethylacetat (50:1 rumfang) blanding). Den fraktion, der indeholdt den ønskede forbindelse, koncentreredes, og den olieagtige substans opløstes i 5 ml N,N-dimethylformamid, og den fremstillede blanding opvarmedes 4 timer med tilbagesvaling. Efter omsætningen afdestilleredes opløsningsmidlet ved reduceret tryk, og remanensen rensedes ved hjælp af søjlechromatografi ("Wako" silicagel C-200; elueringsmiddel: chloroform/ethanol (50:1 rumfang) blanding). Den fraktion, der indeholdt den ønskede forbindelse blev koncentreret, og den opnåede olieagtige substans opløstes i 5 ml dioxan, og der tilsattes 0,2 g 2,3,5,6-tetrachlor-p-benzoquinon, og der omsattes 30 minutter ved 80 - 90 °C. Reaktionsblandingen afkølede til stuetemperatur, og de udfældede krystaller frafiltreredes. Krystallerne opløstes i 20 ml chloroform, og efter at uopløseligt materiale var fjernet, afdestilleredes chloroformen under reduceret tryk. Remanensen tilsattes 5 ml 1 N vandig natriumhydroxidopløsning og 5 ml methanol, og der omsattes 30 minutter ved stuetemperatur. Methanolen afdestilleredes ved reduceret tryk, og den tilbageblevne opløsning indstillede til pH 6,5 med 2 N saltsyre, de udfældede krystaller frafiltreredes, vaskedes med vand og tørredes, hvorved der opnåedes 0,14 g 6-cyclooctyl-1-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre med smeltepunktet 118 -

120 °C.

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1725, 1710.

De i tabel 34 fremstillede forbindelser opnåedes på samme måde.

Tabel 34



R^3	R^2	Smp. (°C)	IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$
		>270	1720
		229 - 232	1720
		102 - 104	1720
		115 - 118	1720, 1700

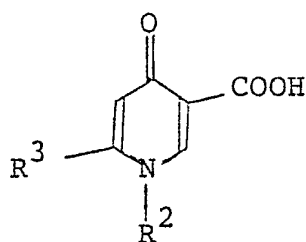
EKSEMPEL 38

I en blanding af 10 ml dioxan og 5 ml vand opløstes 0,15 g 6-(4-benzyloxycarbonylaminocyclohexyl)-1-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre, og der tilsattes 0,03 g 5 vægt-% palladium på carbon. Ovennævnte syre hydrogeneredes ved atmosfæretryk i 3 timer. Katalysatoren frafiltreredes, og opløsningsmidlet afdestilleredes under reduceret tryk. Remanensen tilsattes 3 ml diethylether, og de udfældede krystaller frafiltreredes og vaskedes med 3 ml diethylether, hvorved der opnåedes 0,095 g 6-(4-aminocyclohexyl)-1-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre med smeltepunktet 237 - 250 °C (dekomponering).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1715.

De i tabel 35 angivne forbindelser fremstilledes på samme måde.

Tabel 35



R^3	R^2	Smp. (°C)	IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$
$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$		220-225	1725, 1710, 1690
		>250	1720

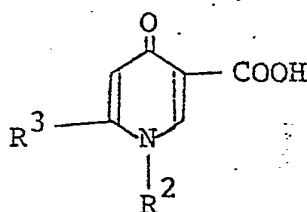
EKSEMPEL 39

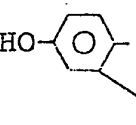
I 15 ml methanol opløstes 0,2 g methyl-6-(4-benzyloxy-carbonylaminocyclohexyl)-1-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinat, og til opløsningen sættes
 5 0,05 g 5 vægt-% palladium på carbon, og esteren hydrogeneredes 1,5 timer ved atmosfæretryk. Herefter frafiltre-
 redes katalysatoren, og opløsningsmidlet afdestilleredes under reduceret tryk. Remanensen tilsattes 0,4 g 37
 vægt-% formalin og 0,1 g myresyre, og der omsattes 7,5
 10 timer ved 100 °C. Efter omsætningen afdestilleredes opløsningsmidlet under reduceret tryk, og remanensen
 rensedes ved hjælp af søjlechromatografi ("Wako" sili-
 cagel C-200; elueringsmiddel: chloroform/ethanol (3:1
 rumfang) blanding), hvorved der opnåedes 0,04 g 6-(4-dime-
 15 thylaminocyclohexyl)-1-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-4-oxo-
 1,4-dihydronicotinsyre med smeltepunktet 207 - 215 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1720.

Den i tabel 36 angivne forbindelse fremstilledes på samme måde.

Tabel 36



R^3	R^2	Smp. (°C)	IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$
$(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2$ - 		177-183	1720

EKSEMPEL 40

(1) I 315 ml dioxan opløstes 10,5 g methyl-1-(4-acetoxy-2-methylphenyl)-6-methyl-4-oxo-1,4-dihydronicotinat under opvarmning, og der tilsattes 4,43 g selendioxid.
5 Der omsattes 2 timer ved 100 °C. Efter afkøling af reaktionsblandingen til stuetemperatur frafiltreredes selenet, og herefter afdestilleredes opløsningsmidlet under reduceret tryk. Remanensen rensedes ved hjælp af søjlechromatografi ("Wako" silicagel C-200; elueringsmiddel:chloroform/ethanol (25:1 rumfang) blanding), hvorved der op-
10 nåedes 7,9 g methyl-1-(4-acetoxy-2-methylphenyl)-6-formyl-4-oxo-1,4-dihydronicotinat med smeltepunktet 216 - 217 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\sqrt{\text{C=O}}$ 1760, 1730, 1700 (sh).

(2) Til 0,95 g methyl-1-(4-acetoxy-2-methylphenyl)-6-formyl-4-oxo-1,4-dihydronicotinat sættes 5 ml 6 N saltsyre, og der omsattes en time ved 100 °C. Reaktionsblandingen afkøledes til stuetemperatur og indstilledes til pH 7,5 med mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning.
15 Dernæst tilsattes 100 ml acetonitril, og det vandige lag mættedes med natriumchlorid. Det organiske lag fraskiltes, vaskedes med mættet vandig opløsning af natriumchlorid og tørredes med vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet afdestilleredes under reduceret tryk, hvorved der opnåedes 0,6 g 6-formyl-1-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre med smelte-
25 punkt 230 - 250 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\sqrt{\text{C=O}}$ 1715.

(3) I 5 ml methanol opløstes 0,15 g 6-formyl-1-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre,
30

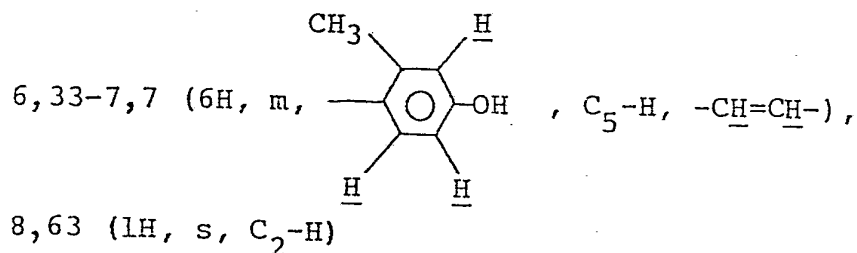
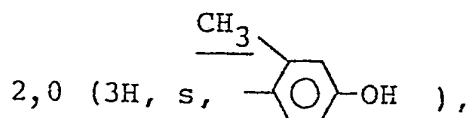
og der tilsattes 0,19 g ethoxycarbonylmethylentri-phenylphosphoran. Der omsattes en time ved stuetemperatur. Efter omsætningen afdestilleredes opløsningsmidlet under reduceret tryk, og remanensen rensedes ved hjælp af
 5 søjlechromatografi ("Wako" silicagel C-200; elueringsmiddel: chloroform/ethanol (50:1 rumfang) blanding), hvorved der opnåedes 0,06 g af 6-(2-ethoxycarbonylethenyl)-1-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre med smeltepunktet 185 - 189 °C.

10 IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1720, 1705.

(4) Til 0,09 g 6-(2-ethoxycarbonyethynyl)-1-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre blev sat 3 ml 6 N saltsyre, og der omsattes 1,5 timer ved 100 °C. Efter omsætningen afdestilleredes opløsningsmidlet
 15 under reduceret tryk, og til krystallerne sattes 3 ml diethylether, og blandingen filtreredes, hvorved der opnåedes 0,08 g 6-(carboxyethenyl)-1-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre med smeltepunktet 280 °C eller højere.

20 IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1720.

NMR (d_6 -DMSO) δ værdier:



EKSEMPEL 41

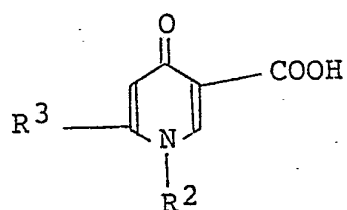
I 5 ml methanol opløstes 0,15 g 6-formyl-1-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre, og der tilsattes 0,056 g N-aminomorpholin. Der omsattes en time
5 ved 65 °C. Efter omsætningen afdestilleredes opløsningsmidlet under reduceret tryk, og reanensen rensedes ved hjælp af søjlechromatografi ("Wako" silicagel C-200; elueringsmiddel:chloroform), hvorved der opnåedes 0,06
10 g 1-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-6-(morpholinoiminomethyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre med smeltepunktet 267 - 268 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1730.

Forbindelserne angivet i tabel 37 fremstilledes på samme måde.

156

Tabel 37



R ³	R ²	Smp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
		249 - 250	1725
		193 - 199	1725, 1710, 1695
HO-N=CH-		268 - 269	1715
CH ₃ O-N=CH-		269 - 271	1730, 1710
		264 - 266	1750

EKSEMPEL 42

I 20 ml N,N-dimethylformamid opløstes 2 g methyl-1-(4-benzyloxy-2-methylphenyl)-6-(2-chlorethyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinat, og der tilsattes 0,9 g 4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-natrium ved 5 °C i løbet af 20 minutter, hvorefter der omsattes ved denne temperatur i 30 minutter. Efter omsætningen afdestilleredes opløsningsmidlet under reduceret tryk, og remanensen opløstes i 20 ml chloroform, vaskedes først med 20 ml vand og 20 ml mættet vandig natriumchloridopløsning, hvorefter der tørredes med vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet afdestilleredes under reduceret tryk, hvorved der opnåedes en olieagtig remanens, og denne remanens opløstes i en blanding af 10 ml methanol og 10 ml 1 N vandig natriumhydroxidopløsning. Der omsattes 30 minutter ved stuetemperatur. Efter omsætningen indstilledes reaktionsblandingen til pH 6,0 med eddikesyre, og de udfældede krystaller frafiltreredes, vaskedes med vand og opløstes i 10 ml dioxan og 5 ml vand. Herudover tilsattes 0,2 g 5 vægt-% palladium på carbon, og blandingen hydrogeneredes i 10 timer. Efter omsætningen filtreredes reaktionsblandingen, og filtratet koncentreredes under reduceret tryk, hvorved der opnåedes 0,8 g 6-[2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl)ethyl]-1-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre med smeltepunktet 182 - 190 °C (dekomponering).

IR (KBr) cm^{-1} : $\text{C}=\text{O}$ 1730.

EKSEMPEL 43

I 20 ml benzen opløstes 3,0 g methyl-7-(4-benzyloxy-carbonyl-piperazin-1-yl)-3-oxo-4-heptenoat, og der tilsattes 1,2 g N,N-dimethylformamidodimethylacetal. Der

omsattes 1,5 timer ved 70 °C. Reaktionsblandingen afkøledes til stuetemperatur, og der tilsattes 1,0 g 4-hydroxy- 2-methylanilin. Den fremstillede blanding omsattes i 1,5 timer ved denne temperatur. Efter omsætningen
5 frafiltreredes de dannede krystaller, og der vaskedes med 10 ml benzen. De dannede krystaller opløstes i 20 ml N,N- dimethylformamid, og der omsattes 3 timer ved 140 °C. Efter omsætningen afkøledes reaktionsblandingen til stuetemperatur, og opløsningsmidlet afdestilleredes under reduceret tryk. Remanensen rensedes ved hjælp
10 af søjlechromatografi ("Wako" silicagel C-200; elueringsmiddel:chloroform), hvorved der opnåedes en olieagtig substans. Denne substans opløstes i 20 ml dioxan, og der tilsattes 0,7 g 2,3,5,6-tetrachlor-p-benzoquinon, hvorefter der omsattes 30 minutter ved 80 °C. Efter
15 omsætningen afkøledes reaktionsblandingen til stuetemperatur og de udfældede krystaller frafiltreredes og blev vasket med 10 ml dioxan. De dannede krystaller opløstes i 10 ml 1 N vandig natriumhydroxidopløsning, og den fremkomne opløsning omsattes 30 minutter ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen indstillede til pH 6,0
20 med eddikesyre, og de udfældede krystaller frafiltreredes, vaskedes med vand og opløstes herefter i 10 ml dioxan og 5 ml vand. Der tilsattes yderligere 0,2 g 5 vægt-% palladium på carbon. Blandingen hydrogeneredes ved atmosfæretryk i 2 timer. Efter omsætningen tilsattes reaktionsblandingen 5 ml 2 N saltsyre, og den fremkomne blanding filtreredes, hvorefter filtratet koncentreredes, hvorved der opnåedes 0,4 g 1-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-6-[2-(piperazin-1-yl)-ethyl]-4-oxo-1,4-dihydro-
25 nicotinsyredihydrochlorid med smeltepunktet 140 - 148 °C.

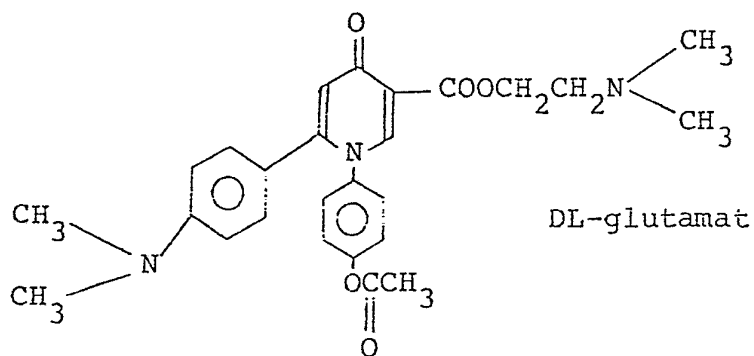
IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1720.

EKSEMPEL 44

I 5 ml vand opslæmmedes 0,15 g dimethylaminoethyl-1-(4-acetyloxyphenyl)-6-(4-dimethylaminophenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinat ved stuetemperatur, og der tilsattes
 5 0,04 g L-asparaginsyre. Der omsattes 30 minutter ved 60 °C, og reaktionsblandingen afkølede til stuetemperatur. Det uopløselige materiale frafiltreredes, og opløsningsmidlet afdestilleredes under reduceret tryk.
 10 Remanensen dehydratiseredes azeotropisk med toluen og tørredes, hvorved der opnåedes 1,2 g L-asparatat af dimethylaminoethyl-1-(4-acetyloxyphenyl)-6-(4-dimethylaminophenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinat med smeltepunktet 144 - 147 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\checkmark_{\text{C=O}}$ 1760, 1725, 1700.

Følgende forbindelser opnåedes på samme måde:



15 Smeltepunkt (°C): 115 - 118.

IR (KBr) cm^{-1} : $\checkmark_{\text{C=O}}$ 1760, 1725, 1700.

EKSEMPEL 45

I 20 ml methylenchlorid opløstes 0,8 g 1-(4-acetyloxy-phenyl)-6-(4-dimethylaminophenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinsyre, og den fremstillede opløsning afkøledes til
5 5 °C. Opløsningen tilsattes dråbevis 0,3 g oxalylchlorid ved samme temperatur, og der omsattes en time. Efter omsætningen tilsattes 0,84 g 1,2-O-isopropylidenglycerol og 0,26 g triethylamin efter hinanden ved samme temperatur, og blandingen omsattes yderligere 2 timer.
10 Reaktionsblandingen overførtes til 50 ml isvand, og det organiske lag fraskiltes, vaskedes først med 50 ml vand, og dernæst med 50 ml mættet vandig opløsning af natriumchlorid, og tørredes med vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet afdestilleredes under reduceret
15 tryk, og remanensen opslæmmedes i 15 ml 60 vægt-% eddiksyre. Suspensionen omsattes 3 timer ved 60 °C. Efter omsætningen afdestilleredes opløsningsmidlet under reduceret tryk, og remanensen rensedes ved hjælp af søjlechromatografi ("Wako" silicagel C-200; elueringsmiddel:chloroform/ethanol (15:1 rumfang) blanding), hvorved
20 der opnåedes 0,3 g 2,3-dihydroxypropyl-1-(4-acetyloxyphenyl)-6-(4-dimethylaminophenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinat med smeltepunktet 145 - 147 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\sqrt{\text{C=O}}$ 1760, 1730, 1680.

25 Præparationseksempel 1

50 g 1-pivaloyloxyethyl-6-(4-dimethylaminophenyl)-1-(4-fluorphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinat blandedes med
49 g krystallinsk cellulose, 50 g majsstivelse og 1 g magnesiumstearat, og blandingen tabletteredes til
30 1000 flade tabletter.

Præparationseksempel 2

100 g 1-pivaloyloxyethyl-6-(4-dimethylaminophenyl)-1-(4-fluorphenyl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinat blandedes med
50 g majsstivelse, og blandingen indkapsledes, hvorved
5 der fremstilledes 1000 kapsler.

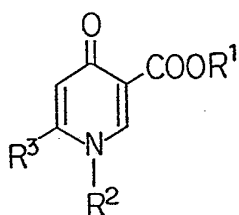
Præparationseksempel 3

I en passende mængde destilleret vand til injektionsformål opløstes 200 mg natrium-1-(2-fluor-4-hydroxyphenyl)-6-(1-methylindol-5-yl)-4-oxo-1,4-dihydronicotinat og
10 250 mg dextrose, og opløsningen fyldtes i 5 ml ampuller. Efter gennemskylning med nitrogen steriliseredes ampullerne under tryk ved 121 °C i 15 minutter, hvorved der opnåedes en injektionsopløsning.

P a t e n t k r a v :

5 Analogifremgangsmåde til fremstilling af 4-oxo-1,4-dihy-
dronicotinsyrederivater med formlen:

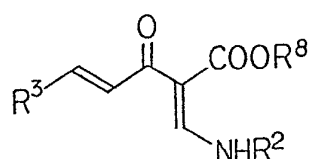
10



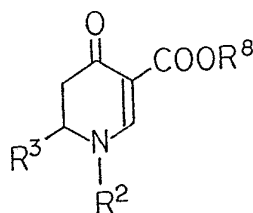
15 hvori R¹ betegner et hydrogenatom, en C₁₋₄-alkylgruppe, di-C₁₋₄alkylamino-C₁₋₄alkylgruppe, C₁₋₄alkoxy-C₁₋₄alkylgruppe, C₁₋₅alkanoyloxy-C₁₋₄alkylgruppe, dihydroxy-C₁₋₄alkylgruppe, phthalidylgruppe eller indanylgruppe; R² betegner en phenyl- eller naphthylgruppe, der er substi-
20 tueret med mindst en substituent valgt blandt halogenatomer, hydroxylgrupper, C₁₋₁₀alkylgrupper, aminogruppe, cyanogruppe, nitrogruppe, acetyloxygruppe, sulfoxygruppe og C₁₋₄alkylendioxygruppe; R³ betegner C₁₋₁₀alkyl, phenyl, naphthyl, C₂₋₈alkenyl C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkenyl, 3,6-methanocyclohexenyl, thienyl, furyl, benzo-
25 furyl, quinolyl, benzothienyl, benzothiazolyl, thiazolyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolyl, indolyl, indolinyl, 2,3-dihydrobenzofuryl, benzomorpholinyl eller 1,2,3,4-tetrahydroquinoxaliny, idet R³-grupperne kan være substitue-
30 ret med mindst en substituent valgt blandt halogenatomer, hydroxylgruppe, aminogruppe, C₁₋₁₀alkylgrupper, C₁₋₁₀alkoxygrupper, C₁₋₈alkylaminogrupeer, di-C₁₋₈alkylamino-grupper, di-C₁₋₈alkylamino-C₁₋₈alkylgrupper, acetylgruppe, C₁₋₄alkylendioxygrupper, phenylgruppe, thienylgruppe, thiazolylgruppe, pyrrolylgruppe, oxazolylgruppe, pyrazo-
35 lyylgruppe, triazolylgruppe, pyrrolidinylgruppe, furfurylidenaminogruppe, pyridylgruppe og morpholinylgruppe,

idet substituenterne for R^3 kan være substitueret med
mindst en substituent valgt blandt halogenatomer, hydro-
xylgruppe, nitrogruppe, C_{1-10} alkoxygrupper og C_{1-10} al-
kylgrupper eller farmaceutisk acceptable salte heraf,
5 k e n d e t e g n e t ved,

(a) at man ringslutter en forbindelse med formlen

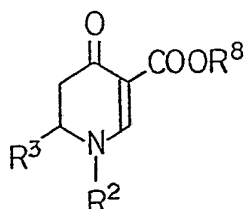


hvor R^2 og R^3 har ovenfor anførte betydninger, og R^8 har
samme betydning som R^1 , bortset fra H, til fremstilling
af et 4-oxo-1,4,5,6-tetrahydronicotinsyrederivat med
20 formlen



30 hvori R^2 , R^3 og R^8 har ovenfor anførte betydninger, og at
man herefter dehydrogenerer det fremstillede derivat og
eventuelt fjerner den carboxybeskyttende gruppe, eller

(b) at man dehydrogenerer et 4-oxo-1,4,5,6-tetrahydronicotinsyrederivat med formlen



hvor R^2 , R^3 og R^8 har ovenfor anførte betydninger, og at man eventuelt fjerner den carboxybeskyttende gruppe, hvorefter en ved (a) eller (b) dannet forbindelse om
15 ønsket overføres til et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

20

25

30

35