



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

246083

(11)

(B2)

- (22) Přihlášeno 07 09 83
(21) (PV 4630-84)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 12 08 83
(522275) Spojené státy americké
(40) Zveřejněno 13 02 86
(45) Vydáno 15 12 87

[51] Int. Cl.⁴
C 07 D 401/04
C 07 D 215/22
C 07 D 471/04
C 07 D 491/052
A 61 K 31/47

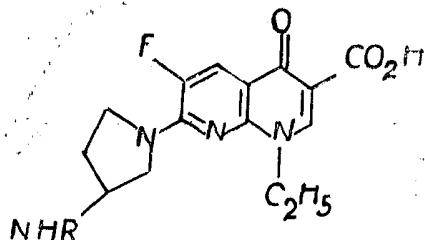
- [72] Autor vynálezu CULBERTSON TOWNLEY P., MICH THOMAS F., ANN ARBOR,
DOMAGALA JOHN M., CANTON; NICHOLS JEFFREY B., YPSILANTI,
MICHIGAN (Sp. st. a.)
[73] Majitel patentu WARNER-LAMBERT COMPANY, MORRIS PLAINS, NEW JERSEY
(Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby nových derivátů 7-pyrimidinyl-1,4-dihydro-4-oxo- -3-chinolinkarboxylové kyseliny

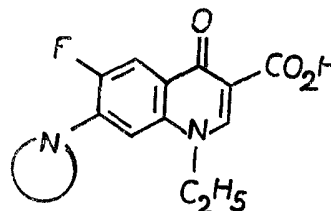
1

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových derivátů 7-pyrimidinyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny s antibakteriálním účinkem.

V americkém patentovém spisu č. 4 341 784 se popisují substituované 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-nafthyridin-3-karboxylové kyseliny obecného vzorce



2



v němž

symbol

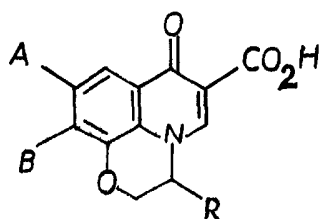


kterým se připisuje antibakteriální účinnost.

V Journal of Medicinal Chemistry, 23, 1358 (1980) se popisují substituované chinolin-3-karboxylové kyseliny obecného vzorce

znamená pyrrolidinylovou skupinu (srov. též americký patentový spis č. 4 146 719); uvedené sloučeniny se popisují jako sloučeniny s antibakteriálním účinkem.

V publikované EP-příhlášce č. 47 005 se popisují určité deriváty benzoxazinu obecného vzorce



v němž

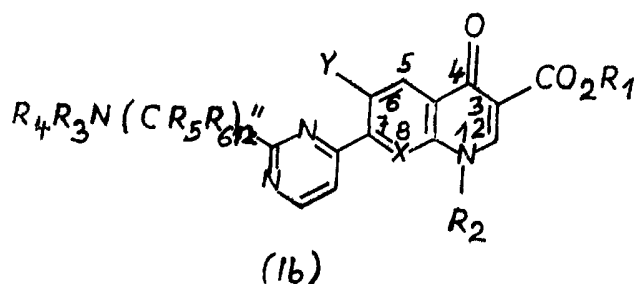
A znamená atom halogenu a

B znamená zbytek cyklického aminu, jako pyrrolidinu nebo piperidinu.

V Eur. J. Med. Chem. Chimica Therapeutica, 29, 27 (1977) se popisují 1,8-naftyridiny, které jsou substituovány v poloze 7 určitými heterocyklickými zbytky. V amerických patentových spisech č. 3 753 993 a číslo 3 907 808 se popisují určité deriváty 7-pyridylchinolinu.

Uvedené sloučeniny, které se popisují ve shora uvedených publikacích, mají antibakteriální účinnost.

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových derivátů 7-pyrimidinyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny obecného vzorce Ib



v němž

X znamená skupinu CH, CCl, CF, C—OH, CO-alkyl, kde alkyl obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku, C—NH-alkyl, kde alkyl obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku nebo N,

Y znamená vodík, fluor, chlor nebo brom, n" znamená číslo 0, 1 nebo 2,

R1 znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo kation,

R2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, vinylovou skupinu, halogenalkylovou skupinu nebo hydroxyalkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku,

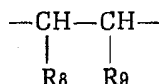
R3 znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku,

R4 znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, trifluorethylovou skupinu nebo skupinu R7CO—, kde R7 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo R3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a R4 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo trifluorethylovou skupinu,

R5 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

R6 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, a

znamená-li X skupinu C—OH, pak atom vodíku skupiny C—OH a zbytek R2 skupiny —N—R2 jsou popřípadě nahrazeny zbytkem

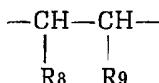


spoluvytvářejícím kruh, přičemž

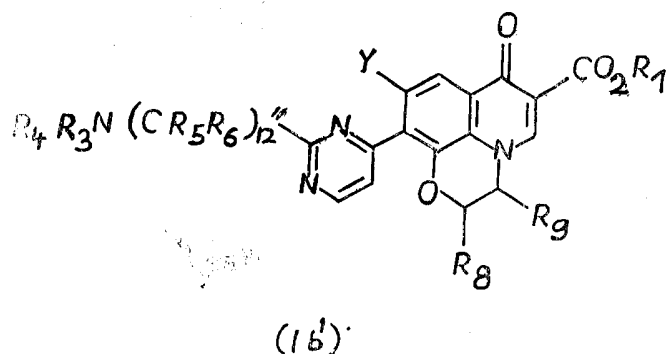
R8 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a

R9 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami nebo solí s bázemi.

Sloučeniny, ve kterých X znamená skupinu C—OH, jejíž atom vodíku a zbytek R2 ze skupiny NR2 představují zbytek



vytvářející kruh odpovídají následujícímu obecnému vzorci I b'



v němž n'' , R_1 , R_3 až R_6 , R_8 a R_9 a Y mají shora uvedené významy.

Výhodnými sloučeninami podle předloženého vynálezu jsou sloučeniny, ve kterých Y znamená fluor.

Dalšími výhodnými sloučeninami podle předloženého vynálezu jsou sloučeniny, ve kterých X znamená N , CH nebo $C-F$.

Dalšími výhodnými sloučeninami podle předloženého vynálezu jsou ty cyklické deriváty, ve kterých je skupina $C=O$ vázána na dusík v poloze 1 zbytkem $-CHR_8CHR_9$, a R_8 a R_9 znamenají každý vodík nebo methylovou skupinu.

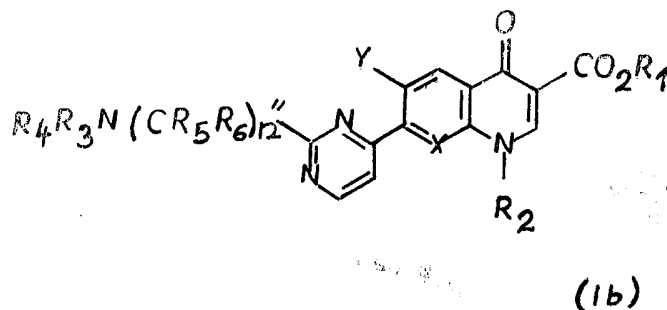
Dalšími výhodnými sloučeninami podle předloženého vynálezu jsou ty sloučeniny,

ve kterých R_1 znamená vodík nebo jejich farmaceuticky použitelné soli s báze jako soli s kovy nebo soli s aminy.

Dalšími výhodnými sloučeninami podle předloženého vynálezu jsou sloučeniny, ve kterých R_2 znamená ethylovou skupinu, vinylovou skupinu nebo 2-fluorethylovou skupinu.

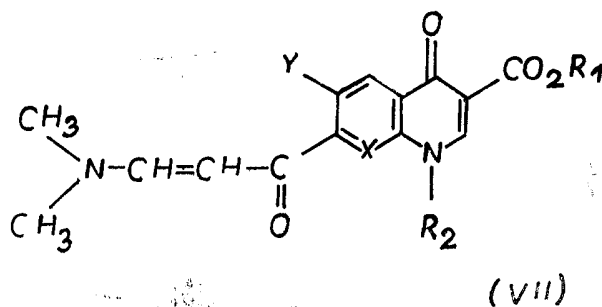
Dalšími výhodnými sloučeninami podle předloženého vynálezu jsou sloučeniny, ve kterých n'' znamená číslo 1, R_3 znamená vodík, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, R_4 , R_5 a R_6 znamenají vodík.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob přípravy nových derivátů 7-pyrimidinyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinkarboxylové kyseliny obecného vzorce I b



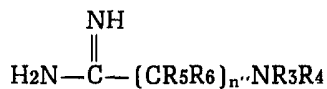
X , Y , R_1 až R_6 mají shora definované významy, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí,

který spočívá v reakci sloučeniny obecného vzorce VII



v němž

X, Y, R₁ a R₂ mají významy definované pro vzorec Ib, s amidinem obecného vzorce VIII

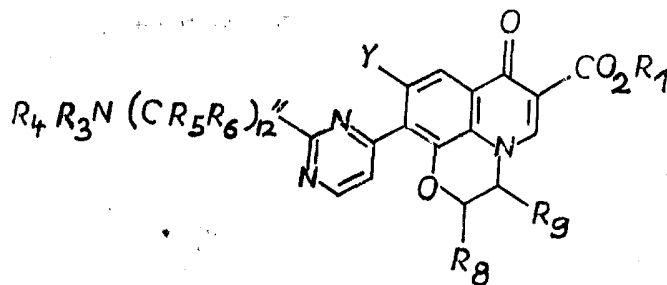


(VIII)

v němž

n'', R₃ až R₆ mají významy definované pro vzorec Ib, načež se popřípadě získaná sloučenina přemění na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou nebo na sůl s bází.

Pod rozsah sloučenin obecného vzorce Ib spadající sloučeniny obecného vzorce I b'

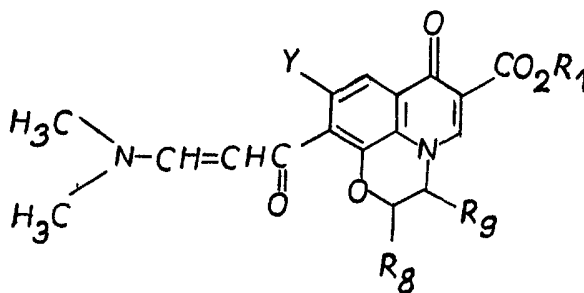


(Ib')

v němž

n'', R₁, R₃ až R₆, R₈ a R₉ a Y mají shora uvedené významy,

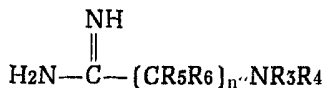
se připravují tím, že se na sloučeninu obecného vzorce VII'



(VII')

v němž

Y, R₁, R₈ a R₉ mají shora uvedené významy, působí amidinem obecného vzorce VIII'

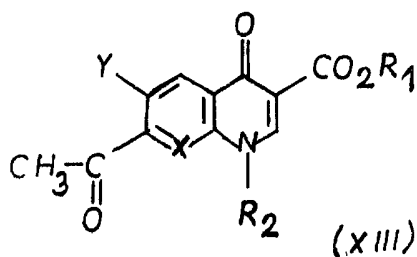


(VIII')

v němž

R₃ až R₆ a n'' mají shora uvedené významy.

Sloučeniny obecného vzorce Ib se mohou připravovat z příslušně substituovaného methylketonu obecného vzorce XIII

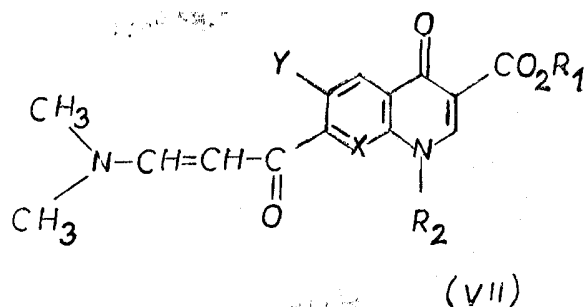


(XIII)

v němž

X, Y, R₁ a R₂ mají shora uvedený význam.
Tato sloučenina vzorce XIII se uvádí v re-

akci s terc.butoxy-bis-dimethylaminomethanem za vzniku sloučeniny obecného vzorce VII

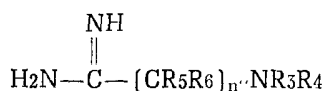


v němž

X, Y, R₁ a R₂ mají shora uvedený význam.

Tato reakce se může provádět smísením obou reakčních složek v inertním rozpouštědle, jako v dimethylformamidu, při zvýšené teplotě.

Sloučenina vzorce VII se pak může uvádět v reakci s některým z různě substituovaných amidinů obecného vzorce VIII



(VIII)

v němž

R₁ až R₆ a n^o mají shora definovaný význam, za vzniku příslušně substituovaných pyrimidinderivátů.

Tato reakce se může provádět smísením obou reakčních složek v inertním rozpouštědle, jako v terc.butanolu v přítomnosti báze, jako terc.butoxidu draselného, při zvýšené teplotě. Obměny těchto reakcí, například k dosažení nejvyššího výtěžku, jsou možné na základě odborných zkušeností.

Sloučeniny vyráběné postupem podle vynálezu, mají antibakteriální účinnost, jsou-li testovány mikrotitrační zředovací metodou

[Heifetz a další, Antimicrob. Agents and Chemother., **6**, 124 (1974)].

Za použití shora popsané srovnávací metody byly získány hodnoty následujících minimálních inhibičních koncentrací (MIC v µg/ml) pro vybrané sloučeniny podle vynálezu a pro sloučeninu známou ze stavu techniky, tj. pro 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylovou kyselinu, která je označena v tabulce jako **.

Tabulka

Antibakteriální účinnost in vitro-minimální inhibiční koncentrace MIC (µg/ml)

Mikroorganismus	**
Enterobacter cloacae MA 2 646	0,05
Escherichia coli Vogel	0,013
Klebsiella pneumoniae MGH-2	0,05
Proteus rettgeri M 1 771	0,05
Pseudomonas aeruginosa UI-18	0,05
Staphylococcus aureus H 228	0,8
Staphylococcus aureus UC-76	0,025
Streptococcus faecalis MGH-2	1,6
Streptococcus pneumoniae SV-1	0,4
Streptococcus pyogenes C-203	0,4

Mikroorganismus	Sloučenina				
	č. 1	č. 2	č. 2a	č. 2b	č. 2c
Enterobacter cloacae MA 2 646	0,8	0,2	0,4	0,4	0,8
Escherichia coli Vogel	0,4	0,2	< 0,1	0,05	0,2
Klebsiella pneumoniae MGH-2	1,6	0,4	0,2	0,2	0,4
Proteus rettgeri M 1 771	1,6	0,4	0,2	0,1	0,8
Pseudomonas aeruginosa UI-18	12,5	1,6	3,1	0,8	1,6
Staphylococcus aureus H 288	0,8	0,4	0,8	6,3	50
Staphylococcus aureus UC-76	0,2	0,025	< 0,1	0,4	1,6
Streptococcus faecalis MGH-2	1,6	0,2	0,8	1,6	12,5
Streptococcus pneumoniae SV-1	0,8	3,1	12,5	1,6	25
Streptococcus pyogenes C-203	1,6	0,2	12,5	0,8	25

Sloučeniny podle vynálezu mají schopnost tvořit farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami nebo/a soli s bázemi. Soli s bázemi se tvoří s kovy nebo s aminy, jako

s alkalickými kovy, a s kovy alkalických zemin nebo s organickými aminy. Jako příklady kovů, které se používají jako kationty, lze uvést sodík, draslík, hořčík, vápník

apod. Jako příklady vhodných aminů lze uvést N,N'-dibenzylethyldiamin, chlorprokain, cholin, diethanolamin, ethyldiamin, N-methylglukamin a prokain.

Farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami se tvoří za použití organických a anorganických kyselin.

Jako příklady vhodných kyselin pro tvorbu solí lze uvést chlorovodíkovou kyselinu, sírovou kyselinu, fosforečnou kyselinu, octovou kyselinu, citrónovou kyselinu, malonovou kyselinu, salicylovou kyselinu, jablečnou kyselinu, glukonovou kyselinu, fumarovou kyselinu, jantarovou kyselinu, askorbovou kyselinu, maleinovou kyselinu, methansulfonovou kyselinu apod. Tyto soli se připravují obvyklou reakcí volné báze s dostatečným množstvím požadované kyseliny, přičemž vznikají buď mono- nebo di-, atd. soli. Sloučeniny ve formě volné báze se mohou uvolnit ze svých solí reakcí těchto solí s bází. Tak lze například používat zředěných roztoků vodné báze. Pro tyto účely jsou vhodné zředěný vodný roztok hydroxidu sodného, uhličitanu draselného, amoniaku a hydrogenuhličitanu sodného. Volné báze se v určitých fyzikálních vlastnostech, jako je rozpustnost v polárních rozpouštědlech, poněkud liší od svých příslušných solí, avšak pro účely tohoto vynálezu jsou soli jinak ekvivalentní odpovídajícím volným bázím. Při použití nadbytku báze, když R' znamená vodík, se získá odpovídající bazická sůl.

Sloučeniny vyráběné podle vynálezu se mohou vyskytovat v nesolvatované stejně jako v solvatované, včetně hydratované formy. Pro účely tohoto vynálezu jsou obecně solvatované formy, včetně hydratovaných forem apod., ekvivalentní nesolvatovaným formám.

Alkylovými skupinami se v předloženém vynálezu rozumí alkylové skupiny s přímým a rozvětveným uhlíkovým řetězcem s 1 až 3 atomy uhlíku s výjimkou případů, kdy je uveden vyšší počet atomů uhlíku než 3. Jako příklady takových skupin lze uvést skupinu methylovou, skupinu ethylovou, skupinu propylovou, skupinu isopropylovou apod.

Cykloalkylovými skupinami se v předloženém vynálezu rozumí cykloalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku, jako je skupina cyklopropylová, skupina cyklobutylová, skupina cyklopentylová a skupina cyklohexylová.

Alkokyskupinami se v předloženém vynálezu rozumí alkokyskupiny s přímým a rozvětveným řetězcem s 1 až 6 atomy uhlíku, pokud není výslovně uvedeno jinak. Jako příklady takových skupin lze uvést methoxyskupinu, ethoxyskupinu, propoxyskupinu, isopropoxyskupinu, terc.butoxyskupinu, hexoxyskupinu apod.

Halogenalkylovou skupinou se v předloženém vynálezu rozumí halogenem substituovaný alkylový zbytek se 2 až 4 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem. Pro odborníka je z toho zřejmé, že halogen jako

substituent nemůže být přítomen na atomu uhlíku řetězce v poloze α . Jako příklady takových skupin lze uvést β -fluorethylovou skupinu, β -chlorethylovou skupinu, β,β -dichlorethylovou skupinu, β -chlorpropylovou skupinu, β -chlor-2-propylovou skupinu, γ -jodbutylovou skupinu apod.

Halogenem se rozumí fluor, chlor, brom a jod, pokud není uvedeno jinak.

Určité sloučeniny podle vynálezu mohou existovat v opticky aktivních formách. Do rozsahu vynálezu spadá čistý D-isomer, čistý L-isomer stejně jako směs; vynález rovněž zahrnuje racemické směsi. V substituentu, jako v alkylové skupině, mohou být navíc přítomny asymetrické atomy uhlíku. Do rozsahu vynálezu spadají všechny takové isomery stejně jako jejich směsi.

Sloučeniny podle vynálezu lze převádět na různé orálně nebo parenterálně aplikovatelné formy. Takové formy dávkování mohou obsahovat jako účinnou složku buď sloučeninu vzorce Ib nebo odpovídající farmaceuticky použitelnou sůl sloučeniny vzorce Ib.

Pro přípravu farmaceutických přípravků ze sloučenin popsaných podle vynálezu lze používat inertní, farmaceuticky přijatelné nosné látky, které mohou být pevné nebo kapalné. Pevné přípravky zahrnují prášky, tablety, dispergovatelné granuláty, kapsle, čípky a podobně. Jako pevný nosič se používá jedna nebo několik látek, které mohou sloužit také jako ředidla, aromatické prostředky, rozpouštědla, lubrikátory, suspenzní prostředky, pojídla nebo prostředky umožňující rozpad tablet. Může se rovněž jednat o enkapsulovanou látku. V práškových formách je nosičem jemně dispergovaná pevná látka, která se mísí s jemně dispergovanou účinnou látkou. V tabletách je účinná sloučenina smísená s nosičem, který má potřebné vlastnosti, jako pojídlo, ve vhodných poměrech a ze směsi se lisují tablety požadovaného tvaru a rozměru. Prášky a tablety obsahují výhodně 5 nebo 10 až asi 70% účinné složky. Vhodnými pevnými nosnými látkami jsou uhličitán hořečnatý, hořečnatá sůl stearové kyseliny, mastek, cukr, laktóza, pektin, dextrin, škrob, želatina, tragant, methylcelulóza, natriumkarboxymethylcelulóza, vosk s nízkou teplotou tání, kakaové máslo atd. Výrazem „přípravek“ se míní formulace účinné složky s enkapsulovaným materiálem jako nosičem. Kapsle obsahuje účinnou látku s nosičem nebo bez nosiče, který je s ní takto spojen. Tablety, prášky a kapsle se mohou používat jako pevné formy dávkování pro orální podání.

Kapalné formy přípravků zahrnují roztoky, suspenze a emulze. Jako příklad lze uvést roztoky ve vodě nebo ve směsi vody a propylenglykolu pro parenterální injekce. Takové roztoky se připravují tak, aby byly přijatelné pro biologické systémy (isotonická, pH, atd.). Kapalné přípravky lze ta-

ké připravovat jako roztoky ve vodném roztoku polyethylenglykolu. Vodné roztoky, které jsou vhodné pro perorální podání, lze připravovat rozpouštěním účinné složky ve vodě a přidáním vhodného barviva, aromatického prostředku, stabilizátoru a zahušťovačel podle potřeby. Vodná suspenze vhodná pro perorální podání se může připravovat dispergováním jemně rozptýlené účinné složky ve vodě s viskózní látkou, to jest s přírodní nebo syntetickou klovatinou, pryskyřicemi, methylcelulózou, natriumkarboxymethylcelulózou nebo s dalšími dobře známými suspenzačními prostředky.

Farmaceutický přípravek se výhodně používá v jednotkové dávkovací formě. V takovéto formě je přípravek rozdělen do jednotkových dávek, které obsahují odpovídající množství účinné složky. Jednotková dávkovací forma může být jako balený přípravek, přičemž takové balení obsahuje oddělené množství přípravku, jako je tomu například v případě balených tablet, kapslí a prášků v lahvičkách nebo v ampulích. Jednotkovou dávkovací formou může být také kapsle, nebo tableta samotná nebo jí může být příslušný počet několika takto balených forem.

Množství účinné látky v jednotlivé dávce přípravku se může měnit nebo upravit od 1 mg do 100 mg v závislostech na způsobu aplikace a na aktivitě účinné složky.

Při terapeutickém použití jako prostředků k léčbě bakteriálních infekcí se sloučeniny vyráběné podle vynálezu aplikují při počáteční dávce od asi 3 mg do asi 40 mg na 1 kg tělesné hmotnosti a den. Denní doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od asi 6 mg do asi 14 mg. Tyto dávky se mohou měnit v závislosti na potřebách pacienta, na závažnosti léčené choroby a na použité sloučenině.

Stanovení správné dávky pro zvláštní situaci je v možnostech zkušeného odborníka. Obecně se léčba zahajuje s menšími dávkami, které jsou menší než je optimální dávka sloučeniny. Potom se dávka zvyšuje po malých zvýšeních až je dosaženo optimálního účinku za daných okolností. Celková denní dávka se může výhodně rozdělit a aplikovat po částech podle potřeby během dne.

Následující příklady předmět vynálezu blíže objasňují, jeho rozsah však v žádném případě neomezuje.

Příklad 1

7-[2-(Amino-4-pyrimidinyl)-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina

K 900 mg (2,5 mmol) ethylesteru 7-(2'-dimethylaminoethenyl)karbonyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny v 15 ml terc.butanolu se při teplotě 50 °C přidá 580 mg (2,5 ekvivalentu) guanidinhydrochloridu a poté se přidá 1,35

gramu (5 ekvivalentů) terc.butoxidu draselného při teplotě 50 °C v terc.butanolu během 30 minut. Konečná směs se míchá 24 hod. při teplotě 60 °C. Reakční směs se vylije do 8% vodné octové kyseliny a poté se extrahuje chloroformem. Chloroformová vrstva se pak třikrát extrahuje vodou. Chloroformová vrstva se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií. Získá se 295 mg 7-[2-(2-amino-4-pyrimidinyl)-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny, teplota tání 245 až 247 °C.

Příklad 2

7-[2-(Aminomethyl)-4-pyrimidinyl]-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina

K 1,5 g (4,1 mmol) ethyl-7-(2'-dimethylaminoethyl)karbonyl-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu v 35 ml terc.butanolu se přidá při teplotě 60 °C směs 2,49 g (2,5 ekvivalentu) 2-(N-benzyloxykarbonyl)aminocetamidin-hydrochloridu a 1,15 g (2,5-ekvivalentu) terc.butoxidu draselného v 50 ml terc.butanolu. Po 4 hodinách se přidá dalších 452 mg terc.butoxidu draselného. Směs se míchá přes noc při teplotě 60 °C. Reakční směs se nyní vylije do zředěné chlorovodíkové kyseliny a extrahuje se dichlormethanem. Dichlormethanová vrstva se zahustí a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií. Získá se 530 mg 1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[2-/{fenylmethoxy}karbonyl]aminomethyl-4-pyrimidinyl]-3-chinolinkarboxylové kyseliny ve formě žluté pevné látky, teplota tání 195 až 198 °C. Na získaný produkt se potom působí po dobu 3 hodin bromovodíkovou kyselinou v octové kyselině. Reakční směs se poté vylije do směsi ethylacetátu a diethyletheru. Pevný podíl se odfiltruje a poté se rozpustí ve vodném roztoku amoniaku při pH 10,8. Tato směs se zahustí na 1/4 původního objemu a pevná látka se odfiltruje. Získá se 173 mg 7-[2-(aminomethyl)-4-pyrimidinyl]-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny, teplota tání 285 až 289 °C.

Podobným způsobem se získá 7-[2-(2-amino-4-pyrimidinyl)-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina, teplota tání 285 až 286 °C (2a) za použití guanidin-hydrochloridu a ethyl-7-(2'-dimethylaminoethenyl)karbonyl-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu jako výchozích látek.

Také 7-[2-(aminomethyl)-4-pyrimidinyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina, teplota tání 206 až 208 °C (2b) se připraví z 2-N-{benzyloxykarbonyl}aminocetamidin-hydrochloridu a ethyl-7-(2'-dimethylaminomethenyl)karbonyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu.

Podobným způsobem se připraví 7-/2-[(methylamino)methyl]4-pyrimidinyl/-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-karboxylová kyselina, teplota tání 238 až 239 °C [2c] z 2-N-(benzyloxykarbonyl)methylaminoacetamidin-hydrochloridu a ethyl-7-(2'-dimethylaminoethenyl)karbonyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-karboxylátu.

Příprava výchozích látek:

Ethyl-7-acetyl-1-ethyl-8-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylát

Roztok 26,4 g (0,17 mol) 3-acetyl-4-fluor-anilinu a 34,6 ml (0,35 mol) 1,3-propandithiolu ve 2,5 litru chloroformu se ochladí na teplotu 5 °C. Míchaným roztokem se při teplotě 5 až 10 °C po dobu 15 minut vede proud plynného chlorovodíku a reakční směs se zahřeje až na teplotu místnosti a míchá se přes noc při uvedené teplotě. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu při teplotě 60 °C. Pevná látka se rozpustí v 1,5 litru chloroformu, dvakrát se promyje 200 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, dvakrát 200 ml vody a poté se vysuší síranem hořečnatým. Odstraněním rozpouštědla ve vakuu se získá hnědý olej, obsahující 4-fluor-3-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)benzenamin. Tento olej se rozpustí v 1,2 litru toluenu a k roztoku se přidá 34,4 ml (0,17 mol) diethyethoxymethylenmalonátu. Toluén se během dvou hodin oddestiluje, až teplota zahřívání dosáhne 120 až 125 °C. Výsledný hnědý olej obsahující diethyl-/[4-fluor-3-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)fenyl]-amino/methylen]propandioát se vylije přímo do 500 ml technické kapalné směsi difenylu a jeho oxidu (Dowtherm A) přehřátého na 250 °C. Teplota směsi se udržuje na 250 °C a směs se zahřívá 15 minut. Po ochlazení se směs pomalu vylije do 2 litrů pentanu a směs se intenzivně míchá přes noc. Pevná látka se izoluje, dobře se promyje pentanem a vysuší se. Získá se 40 g světle hnědé pevné látky, tj. ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu. Bez dalšího čištění se k této látce přidá 75,3 g (0,55 mol) uhlíkatu draselného a 43,6 ml (0,55 mol) ethyljodidu v 2,7 litru N,N-dimethylformamidu a reakční směs se zahřívá přes noc na 85 °C. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu při teplotě 65 °C a zbytek se rozpustí ve 2 litrech chloroformu, chloroformový roztok se dobře promyje vodou a vysuší se síranem hořečnatým. Odstraněním rozpouštědla ve vakuu se získá 48,2 g světle hnědé pevné látky, tj. ethyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu. Bez dalšího čištění se tato látka rozpustí v 1 litru směsi 80% acetonitrilu a vody a během 30 minut se při teplotě místnosti a pod atmosférou dusíku přidá k dobře míchané suspenzi 28,9 g (0,13 mol)

oxidu rtuťnatého a 72,9 g (0,27 mol) chloridu rtuťnatého ve 2 litrech směsi 80% acetonitrilu a vody. Reakční směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem pod atmosférou dusíku po dobu 6 hodin, poté se ochladí na teplotu místnosti a zfiltruje se přes vrstvu celitu. Filtrační vrstva se promyje 3 litry směsi dichlormethanu a hexanu (1 : 1). Organická fáze filtrátu se oddělí, promyje se dvakrát 500 ml 5M roztoku octanu amonného, dvakrát 500 ml vody a poté se vysuší síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a pevný zbytek se míchá přes noc v 1,5 litru diethyletheru. Pevná látka se izoluje, dobře se promyje diethyletherem a vysuší se. Získá se 23,4 g sloučeniny uvedené v názvu, tj. ethyl-7-acetyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu o teplotě tání 106 až 108 °C.

Ethylester 7-(2'-dimethylaminomethyl)karbonyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny.

K 2,0 g (6,5 mmol) ethyl-7-acetyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu v 50 ml dimethylformamidu se přidá 1,71 ml (1,25 ekvivalentu) bis-terc.butoxydimethylaminomethanu. Směs se zahřívá na teplotu 70 °C 18 hodin. Směs se potom zahustí a ke zbytku se přidá ether. Filtrací se získá 1,95 g ethylesteru 7-(2'-dimethylaminoethenyl)karbonyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny, teplota tání 176 až 179 °C.

Ethyl-7-(2'-dimethylaminoethenyl)karbonyl-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylát

K 500 g (15,5 mmol) ethyl-7-acetyl-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu v 65 ml dimethylformamidu se přidá 4,27 ml (1,3 ekvivalentu) bis-terc.butoxydimethylaminomethanu. Směs se potom ponechá při teplotě 55 °C přes noc. Reakční směs se poté zahustí a pevná látka se suspenduje v ethyletheru. Filtrací se získá 4,88 g ethyl-7-(2'-dimethylaminoethenyl)karbonyl-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu, teplota tání 175 až 177 °C.

7-Acetyl-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina

2,6-Difluoracetofenon

K 64,19 g (455 mmol) 2,6-difluorbenzonitrilu v 300 ml diethylacetátu se přidá během 1 hodiny při teplotě -78 °C 650 ml 1,6 M roztoku methylithia (2,0 ekvivalentu). Směs se míchá při teplotě -78 °C po dobu 2,5 hodiny a potom se přidá 250 ml 6N roztoku chlorovodíkové kyseliny. Teplota

ta reakční směs se nechá vystoupit na 5 °C a poté se reakční směs ponechá přes noc při teplotě místnosti. Vzniklé vrstvy se oddělí a poté se vodná vrstva promyje dichlormethanem. Etherová vrstva a dichlormethanová vrstva se spojí, vysuší se a zahustí se za vzniku oleje, který se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se 61 g 2,6-difluoracetofenonu ve formě světle žluté kapaliny.

IČ spektrum (kapalný film) 1709, 1622 cm⁻¹.

2,6-Difluor-3-nitroacetofenon

Ke 100 ml koncentrované sírové kyseliny se při teplotě 0 °C přidá 17,0 g (109 mmol) 2,6-difluoracetofenonu pozvolna během 20 minut při dodržování teploty mezi 0 a 10 °C. K tomuto roztoku se při teplotě -5 °C přidá směs 20 ml koncentrované sírové kyseliny a 6,5 ml 70% kyseliny dusičné ochlazené před přidáním na teplotu 0 °C. Nitrační činidlo se přidává postupně tak, aby teplota reakční směsi nepřesáhla 5 °C. Reakční směs se poté míchá 20 minut a vylije se na led. Směs se extrahuje dvakrát dichlormethanem. Dichlormethanová vrstva se vysuší a zahustí se na olej, který se čistí sloupcovou chromatografií. Získá se 14,8 g 2,6-difluor-3-nitroacetofenonu ve formě světle žlutého oleje.

IČ spektrum (kapalný film) 1715, 1620, 1590, 1540, 1350 cm⁻¹.

Diethyl-3-acetyl-2,4-difluoranilinomethylenmalonát

K 18,1 g (90,0 mmol) 2,6-difluor-3-nitroacetofenonu se přidá methanol, Raneyův nikl a zavádí se plynný vodík. Když bylo spotřebováno teoretické množství vodíku, reakční směs se zfiltruje do nadbytku diethylmethylenmalonátu. Methanol se odstraní a ke směsi se přidá toluen, který se poté oddestiluje až na polovinu původního objemu. Směs se poté zahustí za sníženého tlaku a zbytek se míchá se směsí etheru a pentanu. Získá se 24,4 g 3-acetyl-2,4-difluoranilinmethylenmalonátu o teplotě tání 82 až 84 °C.

Ethyl-7-acetyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylát

K 380 ml kapalně směsi difenylu a jeho oxidu [Dowtherm A] zahříváního k varu pod zpětným chladičem se ve třech částech přidá 14,4 g (42,2 mmol) 3-acetyl-2,4-difluoranilinomethylenmalonátu. Reakční směs se míchá 30 minut. Po ochlazení se přidá k reakční směsi 500 ml pentanu. Pevná látka se odfiltruje a promyje se směsí etheru a pentanu. Získá se 7,9 g ethyl-7-acetyl-6,8-di-

fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu o teplotě tání 267 až 270 °C.

Tato látka se dále používá bez dalšího čištění.

K 22,3 g (76,6 mmol) ethyl-7-acetyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu v 900 ml dimethylformamidu se přidá 25,6 g (2,5 ekvivalentu) uhličitany draselného a 22 ml (3,6 ekvivalentu) ethyljodidu. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě 45 °C. Reakční směs se zahustí a zbytek se rozpustí ve vodě, načež se provede extrakce dichlormethanem. Dichlormethanový extrakt se zahustí a zbylý olej se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se 10,5 g ethyl-7-acetyl-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu o teplotě tání 129 až 130 °C.

K 400 mg (1,23 mmol) této látky se přidá 5 ml 6N roztoku chlorovodíkové kyseliny a získaná suspenze se míchá přes noc při teplotě 85 °C. Filtrací se získá 310 mg 7-acetyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny o teplotě tání 250 až 251 °C.

7-Acetyl-6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina

K 1,62 g (34,0 mmol) hydridu sodného (50% disperze v oleji promytá pentanem) ve 250 ml dimethylformamidu se přidá 10,0 gramu (34 mmol) ethyl-7-acetyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu ve 100 ml dimethylformamidu při teplotě místnosti. Směs se míchá 2 hodiny a poté se přidá 13,0 g (2,4 ekvivalentu) 1-brom-2-fluorethanu. Směs se míchá přes noc při teplotě 50 °C. Poté se reakční směs zahustí a rozdělí se mezi vodu a dichlormethan. Dichlormethanová vrstva se poté zahustí a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií. Získá se 3,75 g ethyl-7-acetyl-6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-oxo-3-chinolinkarboxylátu, teplota tání 155 až 156 °C. Tato látka se hydrolyzuje 2N roztokem chlorovodíkové kyseliny za použití 2-propanolu jako pomocného rozpouštědla, přičemž se získá 2,95 g 7-acetyl-6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina o teplotě tání 215 až 216 °C.

10-Acetyl-9-fluor-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-1H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-karboxylová kyselina

1-[6-Fluor-2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)propoxy]-3-nitrofenyl]ethanon

K 35,45 g (0,230 mol) 2-hydroxymethyl-2-methyl-1,3-dioxolanu, 0,78 H₂O ve 300 ml tetrahydrofuranu se při teplotě -78 °C přidá 100 ml 2,3 M roztoku n-butyllithia. Roztok se zahřeje na teplotu -40 °C a přidá se

46,35 g (0,230 mol) 2,6-difluor-3-nitroacetofenonu ve 200 ml tetrahydrofuranu při teplotě 0 °C. Reakční směs se míchá 30 minut a potom se vylíje do 1000 ml ethylacetátu nasyceného chloridem amonným (1:1). Roztok se zfiltruje přes celit. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje třikrát vždy 500 ml ethylacetátu. Spojené organické extrakty se promyjí solankou, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Produkt se chromatografuje na silikagelu za použití směsi hexanu a etheru (4:1) jako elučního činidla. Získá se 41,2 g 1-[6-fluor-2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)propoxy/-3-nitrofenyl]ethanonu.

1-2-Acetyl-3-ethanon-1-(2-acetyl-3-fluor-6-nitrofenoxy)-2-propanon

2,2 g (7,35 mmol) 1-[6-fluor-2-(2-methyl-1,3-dioxalan-2-yl)propoxy/-3-nitrofenyl]ethanonu a 360 ml směsi vody, chlorovodíkové kyseliny a octové kyseliny (100:10:250) se míchá přes noc. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se přidá do dichlormethanu a získaný roztok se opakovaně promyje vodou. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se trituruje za použití směsi pentanu a etheru (3:1). Získá se 1,68 g 1-(2-acetyl-3-fluor-6-nitrofenoxy)-2-propanonu, teplota tání 64 až 65 °C.

1-(7-Fluor-2,3-dihydro-3-methyl-2H-1,4-benzoxazin-8-yl)ethanon

Směs 4,98 g (19,5 mmol) 1-(2-acetyl-3-fluor-6-nitrofenoxy)-2-propanonu, 100 ml 95% ethanolu a 1 g Rameyova niklu se protřepává v atmosféře vodíku při tlaku 4,5 ×

× 10⁵ Pa po dobu 18 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se potom zfiltruje a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi hexanu a etheru (1:1) jako elučního činidla. Získá se 2,76 g 1-(7-(fluor-3,4-dihydro-3-methyl-2H-1,4-benzoxazin-8-yl)ethanonu.

4-[(8-Acetyl-7-fluor-2,3-dihydro-2-methyl-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)methylen]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

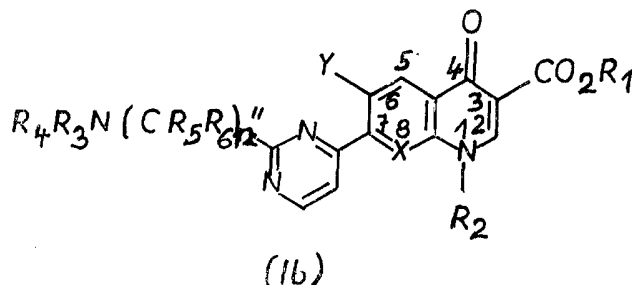
Směs 3,66 g (17,49 mmol) 1-(7-fluor-3,4-dihydro-3-methyl-2H-1,4-benzoxazin-8-yl)ethanonu, 100 ml methanolu a 3,91 g (21,0 mmol) 4-(methoxymetylen)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dionu se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se poté zfiltruje a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Krystaly se trituruje s pentanem. Získá 4,30 g 4-[(8-acetyl-7-fluor-2,3-dihydro-3-methyl-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)methylen]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dionu, teplota tání 184 až 185 °C.

10-Acetyl-9-fluor-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-karboxylová kyselina

Směs 7,22 g (19,87 mmol) 4-[(8-acetyl-7-fluor-2,3-dihydro-3-methyl-2H-1,4-benzoxazin-4-yl)methylen]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dionu a 72,2 g polyfosforečné kyseliny se zahřívá 2 hodiny na teplotu 65 °C. Reakční směs se potom ochladí a vylíje se na led. Krystaly se odfiltrují a trituruje se s ethyletherem. Získá se 3,45 g 10-acetyl-9-fluor-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-karboxylové kyseliny, teplota tání 258 až 259 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů 7-pyrimidinyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny obecného vzorce I b



v němž

X znamená skupinu CH, CCl, CF, C—OH, CO-alkyl, kde alkyl obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku, C—NH-alkyl, kde alkyl obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku nebo N,

Y znamená vodík, fluor, chlor nebo brom, n“ znamená číslo 0, 1 nebo 2,

R1 znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo kation,

R₂ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, vinylovou skupinu, halogenalkylovou skupinu nebo hydroxyalkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku,

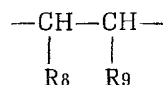
R₃ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku,

R₄ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, trifluorethylovou skupinu nebo skupinu R₇CO—, kde R₇ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo R₅ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a R₄ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo trifluorethylovou skupinu,

R₅ znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

R₆ znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, a

znamená-li X skupinu C—OH, pak atom vodíku skupiny C—OH a zbytek R₂ skupiny —N—R₂ jsou popřípadě nahrazeny zbytkem



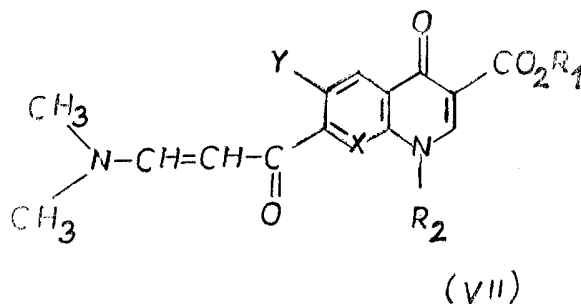
spoluvytvářejícím kruh, přičemž

R₈ znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a

R₉ znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

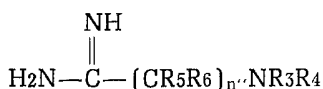
a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami nebo solí s bázemi.

vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce VII



v němž

X, Y, R₁ a R₂ mají shora uvedený význam, působí amidinem obecného vzorce VIII

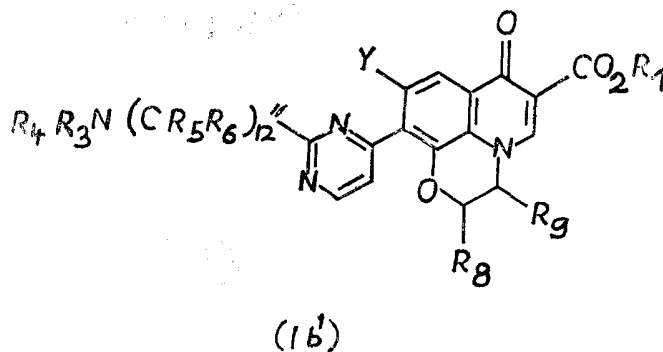


(VIII)

v němž

n“, R₃ až R₆ mají shora uvedený význam, načež se popřípadě získaná sloučenina přemění na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou nebo na sůl s bází.

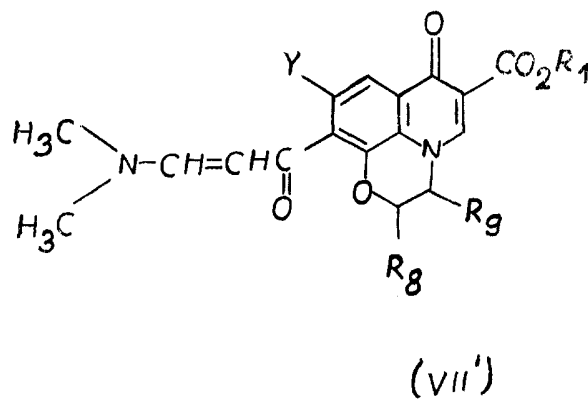
2. Způsob podle bodu 1 k výrobě sloučenin obecného vzorce Ib‘



v němž

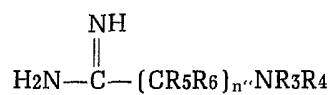
n“, R₁, R₃ až R₆, R₈ a R₉ a Y mají významy uvedené v bodě 1, jakož i jejich farmaceuticky použitelných

adičních solí s kyselinami nebo solí s bázemi, vyznačující se tím, že se na sloučeninu vzorce VII‘



v němž

Y, R₁, R₈ a R₉ mají shora uvedené významy, působí amidinem obecného vzorce VIII'



(VIII')

v němž

R₃ až R₆ a n“ mají shora uvedené významy, načež se popřípadě získaný produkt přemění na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou nebo na sůl s bází.