

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

② Gesuchsnummer: 235/86

⑦ Inhaber:  
Toyama Chemical Co., Ltd, Shinjuku-ku/Tokyo  
(JP)

② Anmeldungsdatum: 22.01.1986

⑦ Erfinder:  
Todo, Yozo, Toyama-shi (JP)  
Yamafuji, Tetsuo, Toyama-ken (JP)  
Nagumo, Katsuyuki, Kawasaki-ku/Kawasaki-shi  
(JP)  
Kitayama, Isao, Toyama-shi (JP)  
Nagaki, Hideyoshi, Toyama-shi (JP)  
Miyajima-Shinagawa, Mikako, Toyama-shi (JP)  
Konishi, Yoshinori, Takaoka-shi (JP)  
Narita, Hirokazu, Toyama-shi (JP)  
Takano, Shuntaro, Toyama-shi (JP)  
Saikawa, Isamu, Toyama-shi (JP)

④ Patent erteilt: 14.10.1988

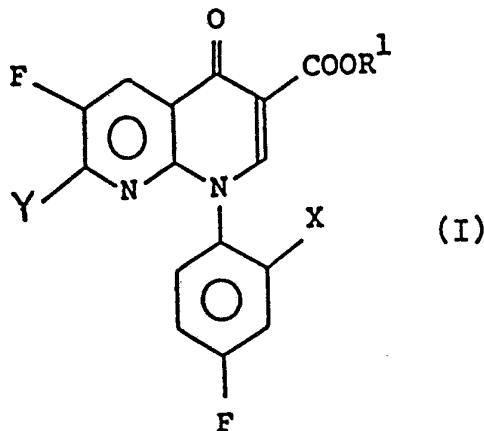
⑦ Vertreter:  
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,  
Patentanwälte, Basel

⑤ Patentschrift veröffentlicht: 14.10.1988

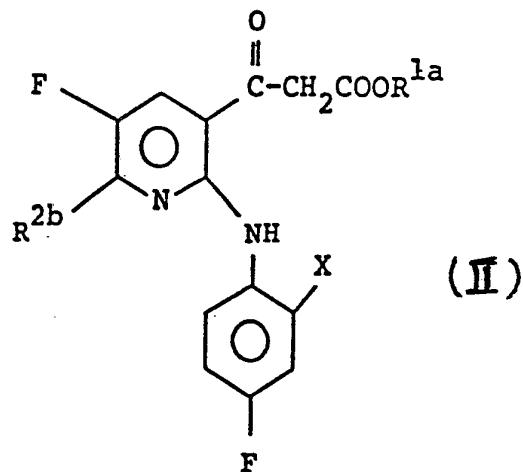
⑥ Verfahren zur Herstellung von in 1-Stellung einen substituierten Arylrest tragenden

1,4-Dihydro-4-oxonaphthyridinderivaten.

⑦ Die Verbindungen der Formel I



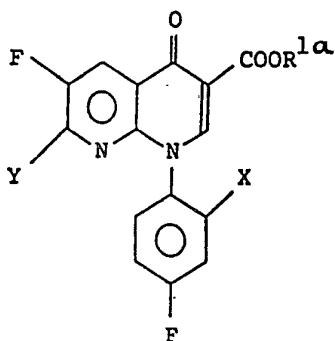
stellt. Die Bedeutung von R<sup>2b</sup> in Formel II ergibt sich aus dem Anspruch 1. Die Verbindungen der Formel I sind wertvolle Zwischenprodukte bei der Herstellung von 1,4-Dihydro-4-oxonaphthyridinen mit antibakteriellen Eigenschaften.



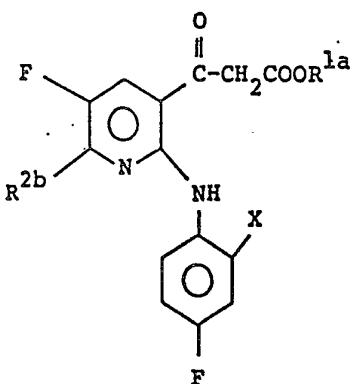
worin R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylschutzgruppe bedeutet, X ein Wasserstoffatom oder ein Fluoratom und Y ein Halogenatom darstellt, werden mit einem von einem N,N-disubstituierten Formamid abgeleiteten Vilsmeier-Reagens aus Verbindungen der Formel II herge-

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von 1,4-Dihydro-4-oxo-naphthyridinderivaten der Formel:

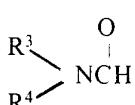


worin  $R^{1a}$  eine Carboxylschutzgruppe bedeutet, X ein Wasserstoffatom oder ein Fluoratom bedeutet und Y ein Halogenatom bedeutet, oder deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



worin  $R^{2b}$  eine Hydroxylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Alkoxy-, Alkansulfonyl-, Arylsulfonyl-, Alkan-sulfonyloxy-, Arylsulfonyloxy-, Dialkoxyphosphinyloxy- oder Diaryloxyphosphinyloxygruppe bedeutet und  $R^{1a}$  und X die gleichen Bedeutungen wie oben haben, oder ein Salz davon mit einem von einem N,N-disubstituierten Formamid abgeleiteten Vilsmeier-Reagens umsetzt und gegebenenfalls das Produkt in ein Salz überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das von einem N,N-disubstituierten Formamid abgeleitete Vilsmeier-Reagens erhält, indem man ein N,N-disubstituiertes Formamid der Formel:



worin  $R^3$  und  $R^4$ , die gleich oder verschieden sind, jeweils Alkylgruppen oder Arylgruppen bedeuten oder zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom eine stickstoffhaltige heterocyclische Gruppe bilden, wobei der heterocyclische Ring zusätzlich zu dem Stickstoffatom ein Schwefel- oder Sauerstoffatom enthalten kann, mit einem anorganischen Halogenid, das aus Phosphorylhalogeniden und Schwefelhalogeniden gewählt ist, oder mit einem organischen Halogenid, das aus Carbonylhalogeniden, Oxalylhalogeniden und Dibromtriphenylphosphoran gewählt ist, umgesetzt.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^3$  und  $R^4$  jeweils Alkylgruppen bedeuten.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^3$  und  $R^4$  jeweils Methylgruppen bedeuten.

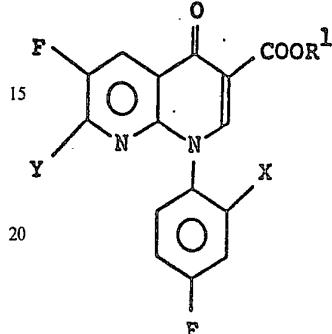
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass X ein Fluoratom bedeutet.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^{2b}$  eine Hydroxylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Alkoxygruppe bedeutet.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion bei einer Temperatur von 0 bis 150 °C ausführt.

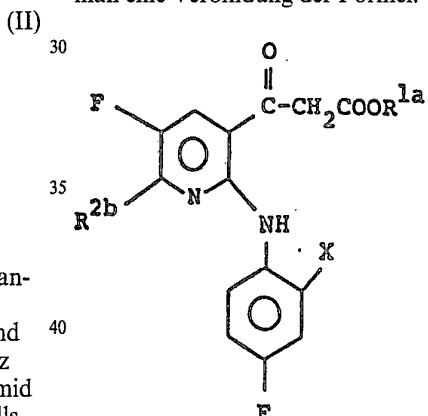
8. Verfahren zur Herstellung von 1,4-Dihydro-4-oxo-

(Ib) <sup>10</sup> naphthyridinderivaten der Formel:



(Ib)

<sup>15</sup> worin  $R^1$  ein Wasserstoffatom bedeutet, X ein Wasserstoffatom oder ein Fluoratom bedeutet und Y ein Halogenatom bedeutet, oder deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:

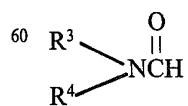


(II)

<sup>20</sup> worin  $R^1$  ein Wasserstoffatom bedeutet, X ein Wasserstoffatom oder ein Fluoratom bedeutet und Y ein Halogenatom bedeutet, oder deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:

<sup>25</sup> worin  $R^1$  eine Carboxylschutzgruppe bedeutet,  $R^{2b}$  eine Hydroxylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Alkoxy-, Alkansulfonyl-, Arylsulfonyl-, Alkan-sulfonyloxy-, Arylsulfonyloxy-, Dialkoxyphosphinyloxy- oder Diaryloxyphosphinyloxygruppe bedeutet und X die gleiche Bedeutung wie oben hat, oder ein Salz davon mit einem von einem N,N-disubstituiertem Formamid abgeleiteten Vilsmeier-Reagens umgesetzt, die Carboxylschutzgruppe entfernt und gegebenenfalls das Produkt in ein Salz überführt.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man das von einem N,N-disubstituierten Formamid abgeleitete Vilsmeier-Reagens erhält, indem man ein N,N-disubstituiertes Formamid der Formel:



(VIII)

worin  $R^3$  und  $R^4$ , die gleich oder verschieden sind, jeweils

<sup>65</sup> Alkylgruppen oder Arylgruppen bedeuten oder zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom eine stickstoffhaltige heterocyclische Gruppe bilden, wobei der heterocyclische Ring zusätzlich zu dem Stickstoffatom ein Schwefel- oder

Sauerstoffatom enthalten kann, mit einem anorganischen Halogenid, das aus Phosphorylhalogeniden und Schwefelhalogeniden gewählt ist, oder mit einem organischen Halogenid, das aus Carbonylhalogeniden, Oxalylhalogeniden und Dibromtriphenylphosphoran gewählt ist, umsetzt.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^3$  und  $R^4$  jeweils Alkylgruppen bedeuten.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^3$  und  $R^4$  jeweils Methylgruppen bedeuten.

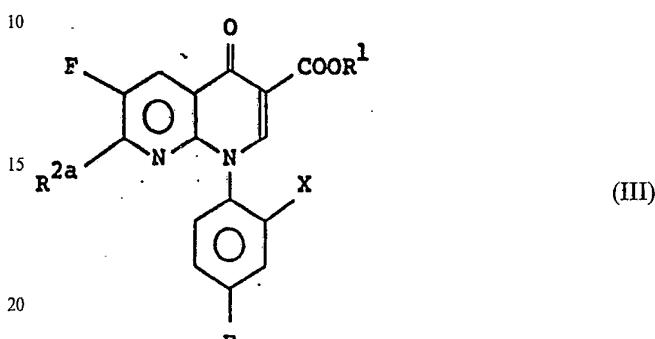
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass X ein Fluoratom bedeutet.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^{2b}$  eine Hydroxylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Alkoxygruppe bedeutet.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion bei einer Temperatur von 0 bis 150 °C ausführt.

oder deren Salzen, worin  $R^1$  ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylschutzgruppe bedeutet, X bedeutet ein Wasserstoffatom oder ein Fluoratom und Y stellt ein Halogenatom dar.

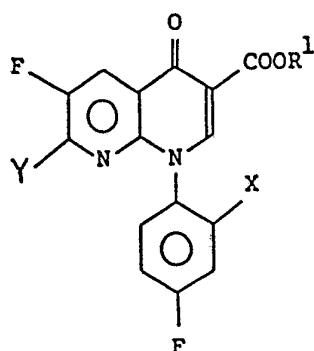
In Program and Abstracts of the 24th I.C.A.A.C., Seiten 5 102 bis 104 und in der japanischen Patentanmeldung Kokai (offengelegt) Nr. 228 479/85 wird geoffenbart, dass in 1-Stellung einen substituierten Arylrest tragende 1,4-Dihydro-4-oxonaphthyridinderivate der Formel III und deren Salze:



20

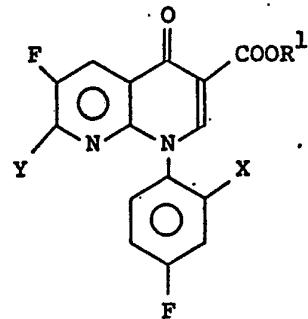
worin  $R^1$  und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und  $R^{2a}$  eine 3-Amino-1-pyrrolidinylgruppe, worin die Aminogruppe geschützt sein kann, oder eine 1-Piperazinylgruppe, worin die Iminogruppe geschützt sein kann, bedeutet, eine starke antibakterielle Aktivität gegen grampositive Bakterien und gramnegative Bakterien haben und dass ein hoher Blutspiegel erhalten wird, wenn sie oral oder parenteral verabreicht werden, und dass sie ausgezeichnete Eigenschaften, wie hohe Sicherheit und dergleichen, haben.

(I) Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf das folgende Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I oder deren Salzen, welche wertvolle Zwischenprodukte bei 35 der Herstellung von Verbindungen der Formel III sind.



50

Von N,N-disubstituierten Formamiden  
abgeleitetes  
Vilsmeier-Reagens



(II)

(I)

oder ein Salz davon

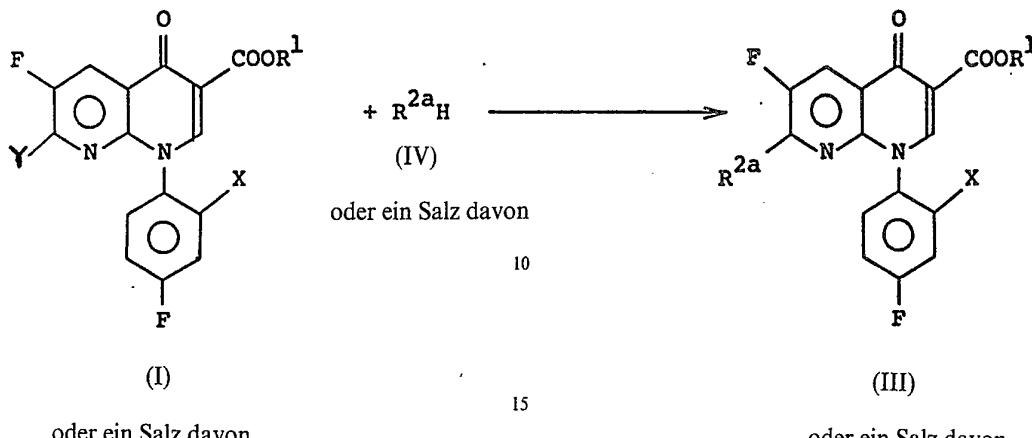
55

oder ein Salz davon

In den obigen allgemeinen Formeln I und II bedeutet  $R^{1a}$  eine Carboxylschutzgruppe,  $R^{2b}$  bedeutet eine Hydroxylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Alkoxy-, Alkansulfonyl-, Arylsulfonyl-, Alkansulfonyloxy-, Arylsulfonyloxy-, Dialkoxyphosphinyloxy- oder Diaryloxyphosphiny-

nyloxygruppe, und  $R^1$  und Y haben die gleichen Bedeutungen wie oben.

60 Das oben erwähnte Herstellungsverfahren ermöglicht die vorteilhafte Herstellung der Verbindungen der Formel III oder der Salze davon in der Industrie.



worin  $R^1$ ,  $R^{2a}$ , X und Y die gleichen Bedeutungen haben wie oben.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Verfahren zur industriellen und leichten Herstellung von in 1-Stellung einen substituierten Arylrest tragenden 1,4-Dihydro-4-oxonaphthyridinderivaten der Formel I oder deren Salzen, die als antibakterielle Mittel brauchbar sind, zur Verfügung zu stellen.

Die vorliegende Erfindung wird unten im einzelnen erläutert.

In dieser Beschreibung umfassen die durch  $R^1$  und  $R^{1a}$  dargestellten Carboxylschutzgruppen diejenigen, die herkömmlicherweise auf diesem Gebiet verwendet werden, z.B. die herkömmlichen Carboxylschutzgruppen, die in der japanischen Patentanmeldung Kokai (offengelegt) Nr. 80 665/84 erwähnt sind, wie Alkyl, Benzyl, Pivaloyloxymethyl, Trimethylsilyl und dergleichen.

Die durch Y dargestellten Halogenatome umfassen z.B. Fluor, Chlor, Brom oder Jod. Die durch  $R^{2b}$  dargestellten Alkoxygruppen umfassen z.B. Alkoxygruppen mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Iso-butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy, Octyloxy, Dodecyloxy und dergleichen; die Alkansulfonylgruppen umfassen z.B. Alkansulfonylgruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, wie Methansulfonyl, Ethansulfonyl und dergleichen; die Arylsulfonylgruppen umfassen z.B. Benzolsulfonyl, Naphthalinsulfonyl und dergleichen; die Alkansulfonyloxygruppen umfassen z.B. Alkansulfonyloxygruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, wie Methansulfonyloxy, Ethansulfonyloxy und dergleichen; die Arylsulfonyloxygruppen umfassen z.B. Benzolsulfonyloxy, Naphthalinsulfonyloxy und dergleichen; die Dialkoxyphosphinyloxygruppen umfassen z.B. Dialkoxyphosphinyloxygruppen mit je 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkoxyrest, wie Dimethoxyphosphinyloxy, Diethoxyphosphinyloxy, Dipropoxyphosphinyloxy, Dibutoxyphosphinyloxy und dergleichen; die Diaryloxyphosphinyloxygruppen umfassen z.B. Diphenoxyphosphinyloxy und dergleichen.

Die oben erwähnten Alkoxy-, Alkansulfonyl-, Arylsulfonyl-, Alkansulfonyloxy-, Arylsulfonyloxy-, Dialkoxyphosphinyloxy- und Diaryloxyphosphinyloxygruppen, die durch  $R^{2b}$  dargestellt werden, können durch mindestens einen Substituenten substituiert sein, der aus Halogenatomen, wie Fluor, Chlor, Brom, Jod und dergleichen, Nitrogruppen, Niederalkylgruppen, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl und dergleichen, Niederalkoxygruppen, wie Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Iso-propoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy, tert.-Butoxy und dergleichen, usw. gewählt ist.

Die von einem N,N-disubstituierten Formamid abgeleiteten Vilsmeier-Reagentien umfassen diejenigen, die her-

kömmlicherweise als von N,N-disubstituierten Formamiden abgeleitete Vilsmeier-Reagentien bekannt sind und umfassen spezifisch z.B. Vilsmeier-Reagentien, die erhalten werden, indem man N,N-disubstituierte Formamide der Formel:



worin  $R^3$  und  $R^4$ , die gleich oder verschieden sind, jeweils Alkyl- oder Arylgruppen bedeuten oder zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom eine stickstoffhaltige gesättigte heterocyclische Gruppe bilden, wobei der Ring zusätzlich zu dem Stickstoffatom ein Schwefel- oder Sauerstoffatom enthalten kann, mit anorganischen oder organischen Halogeniden umsetzt, die herkömmlicherweise in der Vilsmeier-Reaktion bekannt sind.

Zu den N,N-disubstituierten Formamiden der Formel (IV) gehören z.B. N,N-Dialkylformamide mit je 1 bis 5 Kohlenstoffatomen in den Alkylresten, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Diethylformamid, N,N-Dibutylformamid und dergleichen; N-Alkyl-N-arylformamide mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, wie N-Methylformanilid und dergleichen; N,N-Diarylformamide, wie N,N-Diphenylformamid und dergleichen; N-Formyl-stickstoffhaltige gesättigte heterocyclische Gruppen, die zusätzlich zu dem Stickstoffatom ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthalten können, wie N-Formylpyrrolidin, N-Formylpiperidin, N-Formylmorpholin, N-Formylthiomorpholin und dergleichen; usw.

Die anorganischen und organischen Halogenide umfassen diejenigen, die herkömmlicherweise bei der Herstellung von Vilsmeier-Reagentien bekannt sind, und die anorganischen Halogenide umfassen z.B. Phosphorhalogenide, wie Phosphoroxychlorid, Phosphoroxybromid, Phosphortrichlorid, Phosphortribromid, Phosphorpentachlorid und dergleichen; Schwefelhalogenide, wie Thionylchlorid, Thionylbromid, Sulfurylchlorid und dergleichen; usw. Die organischen Halogenide umfassen z.B. Carbonylhalogenide, wie Phosgen, Diphosgen, Chlorkohlensäureethylester und dergleichen; Oxalylhalogenide, wie Oxalylchlorid und dergleichen; organische Phosphorhalogenide, wie Dibromtriphenylphosphoran und dergleichen; usw.

Bei jeder der oben erwähnten Verbindungen umfassen die Salze Salze an den basischen Gruppen, wie Aminogruppen und dergleichen, und an den sauren Gruppen, wie Carboxylgruppen, Hydroxylgruppen und dergleichen. Die Salze an den basischen Gruppen umfassen z.B. Salze mit Mineralsäuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und dergleichen; Salze mit organischen Carbonsäuren, wie Oxalsäure, Zitronensäure, Trifluoressigsäure und dergleichen; Salze mit Sulfonsäuren, wie Methansulfonsäure, p-To-

luolsulfonsäure, Naphthalinsulfonsäure und dergleichen; usw. Die Salze an den sauren Gruppen umfassen z.B. Salze mit Alkalimetallen, wie Natrium, Kalium und dergleichen; Salze mit Erdalkalimetallen, wie Magnesium, Calcium und dergleichen; Ammoniumsalze; und Salze mit stickstoffhaltigen organischen Basen, wie Procain, Dibenzylamin, N-Benzyl- $\beta$ -phenylethylamin, 1-Ephenamin, N,N-Dibenzylethylen-diamin, Triethylamin, Pyridin, N,N-Dimethylanilin, N-Methylpiperidin, N-Methylmorpholin, Diethylamin, Dicyclohexylamin und dergleichen.

Die Verbindungen der Formel I oder deren Salze können erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel II oder deren Salze mit einem von einem N,N-disubstituierten Formamid abgeleiteten Vilsmeier-Reagens umsetzt. Die Lösungsmittel, die in der Reaktion verwendet werden können, sind beliebige, in Bezug auf die Reaktion inerte Lösungsmittel und umfassen z.B. aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Dichlorbenzol und dergleichen; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenechlorid, Chloroform, Dichlorethan und dergleichen; Formamide, wie N,N-Dimethylformamid und dergleichen; usw. Es können auch Gemische von zwei oder mehreren dieser Lösungsmittel verwendet werden.

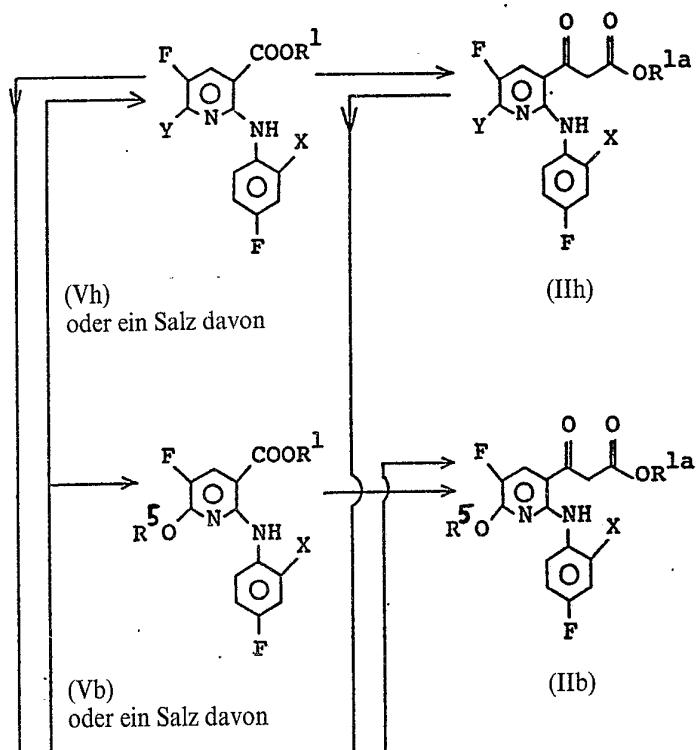
Wenn das Vilsmeier-Reagens in Lösung ist, kann es als Lösungsmittel verwendet werden. In der Reaktion beträgt die verwendete Menge des Vilsmeier-Reagens mindestens 1 Mol und vorzugsweise 2,0 bis 5,0 Mol pro Mol der Verbindung der Formel II. Die Reaktion kann gewöhnlich bei 0 bis 150 °C, vorzugsweise 0 bis 90 °C, während 5 Minuten bis 30 Stunden ausgeführt werden.

Die von N,N-disubstituierten Formamiden abgeleiteten Vilsmeier-Reagentien können erhalten werden, indem man ein N,N-disubstituiertes Formamid mit den oben beschriebenen anorganischen oder organischen Halogeniden in äquimolaren Mengen umsetzt, und die Herstellung dieses Vilsmeier-Reagens kann gewöhnlich bei 0 bis 25 °C während 5 Minuten bis 1 Stunde ausgeführt werden. Das Vilsmeier-<sup>15</sup> Reagens kann auch *in situ* hergestellt werden.

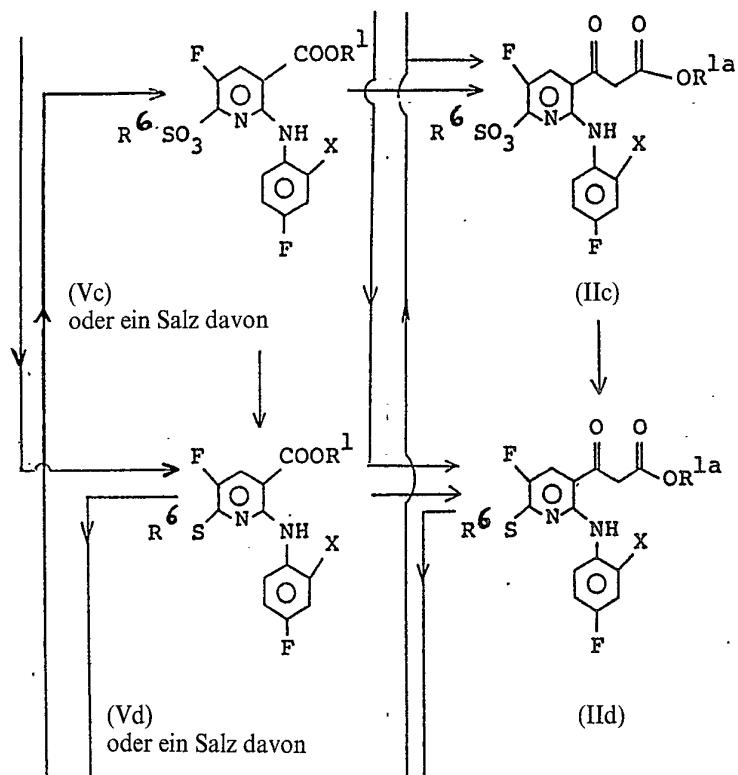
Die Reaktionsbedingungen sind nicht auf die oben erwähnten beschränkt und können in Abhängigkeit von den verwendeten Reaktionspartnern variiert werden.

Das Ausgangsprodukt der Formel (II) einschließlich der Formel IIa bis IIg oder ein Salz desselben können nach dem nachfolgend gezeigten Herstellungsverfahren hergestellt werden.

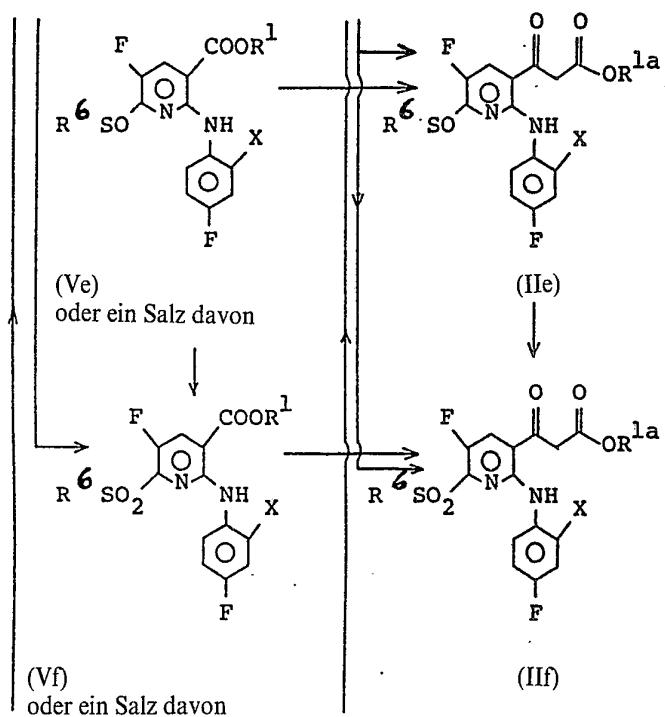
### Herstellungswege



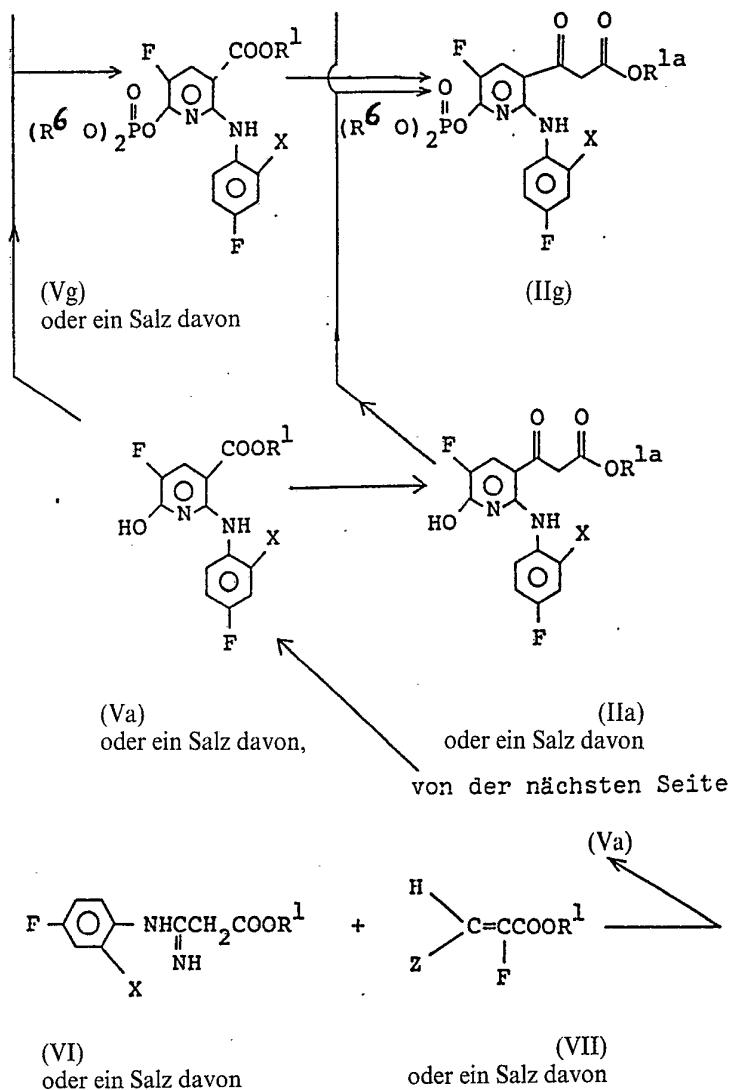
## Herstellungsweg (Fortsetzung)



## Herstellungsweg (Fortsetzung)



## Herstellungsweg I (Fortsetzung)



In den oben erwähnten Herstellungswegen bedeutet R<sup>5</sup>O– die gleiche Alkoxygruppe, wie sie bei R<sup>2b</sup> erwähnt ist; R<sup>6</sup>SO<sub>3</sub>– bedeutet die gleiche Alkansulfonyloxy- oder Arylsulfonyloxygruppe, wie sie bei R<sup>2b</sup> erwähnt ist; R<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>– bedeutet die gleiche Alkansulfonyl- oder Arylsulfonylgruppe,



wie sie bei R<sup>2b</sup> erwähnt ist; (R<sup>6</sup>O)<sub>2</sub>P O– bedeutet die gleiche Dialkoxyphosphinyloxy- oder Diaryloxyphosphinyloxygruppe, wie sie bei R<sup>2b</sup> erwähnt ist;

R<sup>6</sup>S– bedeutet eine Alkylthiogruppe, z.B. eine solche mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, Isobutylthio, tert.-Butylthio, Pentylthio, Hexylthio, Heptylthio, Octylthio, Dodecylthio und dergleichen, oder eine Arylthiogruppe, z.B. Phenylthio, Naphthylthio und dergleichen; R<sup>6</sup>SO– bedeutet eine Alkan-sulfinylgruppe, z.B. eine solche mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, wie Methansulfinyl, Ethansulfinyl und dergleichen; Z bedeutet eine abspaltbare Gruppe, welche ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Acyloxy-, Alkansulfonyloxy-, Arylsulfonyloxy-, Dialkoxyphosphinyloxy- oder Diarylphosphinoloxylgruppe sein kann; und R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup>, X und Y haben die oben bereits angegebenen Bedeutungen.

Die oben erwähnten Herstellungswege werden nun ausführlich beschrieben.

(1) Die Verbindungen der Formel Va oder deren Salze können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel VI oder ein Salz davon, die nach dem im britischen Patent Nr. 1 409 987 beschriebenen Verfahren hergestellt wurden, mit einer Verbindung der Formel VII oder einem Salz davon, die auf Basis der in Bull. Soc. Chim. Fr., S. 1165–1169 (1975), J. Chem. Soc. (C), S. 2206–2207 (1967) und Program and Abstracts of the 105th Meeting of Japanese Pharmaceutical Society, S. 523 (1985) beschriebenen Methode hergestellt wurden, umgesetzt.

Die Lösungsmittel, die in dieser Reaktion verwendet werden können, können beliebige, in Bezug auf die Reaktion interne Lösungsmittel sein und umfassen z.B. Wasser; Alkohole, wie Methanol, Ethanol, Isopropylalkohol, Butylalkohol, Ethenylenglycol, Methylcellosolve und dergleichen; aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol und dergleichen; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, Dichlorethan und dergleichen; Ether, wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Anisol, Diethyleglycoldimethyl-ether, Dimethylcellosolve und dergleichen; Nitrite, wie Acetonitril und dergleichen; Ketone, wie Aceton, Methylethylketon und dergleichen; Ester, wie Methylacetat, Ethylacetat und dergleichen; Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid und dergleichen; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid und dergleichen; usw. Es können auch Gemi-

sche von zwei oder mehreren dieser Lösungsmittel verwendet werden.

Die Kondensationsmittel umfassen z.B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Kalium-tert.-butylat, Natriumhydrid, Natriummethylat, Natriumethylat, Kaliummethylat, Kaliumethylat und dergleichen.

In dieser Reaktion ist die verwendete Menge der Verbindung der Formel VII oder ihres Salzes nicht kritisch, obgleich sie mindestens äquimolar zur Verbindung der Formel VI ist und vorzugsweise 1,0 bis 3,0 Mol pro Mol der Verbindung der Formel VI beträgt. Auch kann diese Reaktion gewöhnlich bei 0 bis 150 °C, vorzugsweise 15 bis 100 °C, während 5 Minuten bis 30 Stunden ausgeführt werden.

### (2) Alkylierung

Die Verbindungen der Formel Vb oder die Salze davon und die Verbindungen der Formel IIb können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel Va oder ein Salz davon bzw. eine Verbindung der Formel IIa oder ein Salz davon in Gegenwart oder Abwesenheit eines säurebindenden Mittels mit einem Alkylierungsmittel umsetzt.

Die Lösungsmittel, die in der Reaktion verwendet werden können, sind beliebige Lösungsmittel, die in Bezug auf die Reaktion inert sind, und umfassen z.B. Wasser; Alkohole, wie Methanol, Ethanol, Isopropylalkohol und dergleichen; Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan und dergleichen; Ketone, wie Aceton, Methylacetat, Ethylacetat und dergleichen; Ester, wie Methylacetat, Ethylacetat und dergleichen; aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol und dergleichen; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenechlorid, Chloroform und dergleichen; Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid und dergleichen; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid und dergleichen; usw. Es können auch Mischungen von zwei oder mehreren dieser Lösungsmittel verwendet werden. Die Alkylierungsmittel umfassen z.B. Diazoalkane, wie Diazomethan, Diazoethan und dergleichen; Dialkylsulfate, wie Dimethylsulfat, Diethylsulfat und dergleichen; Alkylhalogenide, wie Methyljodid, Methylbromid, Ethylbromid und dergleichen, usw.

Wenn ein Dialkylsulfat oder ein Alkylhalogenid als Alkylierungsmittel verwendet wird, kann ein säurebindendes Mittel verwendet werden. Die genannten säurebindenden Mittel umfassen z.B. anorganische Basen, wie Alkalimetallhydroxide. Alkalimetallcarbonate und dergleichen; und Amine, wie Trimethylamin, Triethylamin, Tributylamin, N-Methylpiperidin, N-Methylmorpholin, Lutidin, Collidin, Pyridin und dergleichen. Die Menge des Dialkylsulfats oder des Alkylhalogenids, die die Alkylierungsmittel sind, und die Menge des gegebenenfalls verwendeten säurebindenden Mittels betragen mindestens 1 Mol und vorzugsweise 1,0 bis 2,0 Mol pro Mol der Verbindung der Formel Va oder eines Salzes davon bzw. der Verbindung der Formel IIa oder eines Salzes davon. In diesem Falle kann die Reaktion gewöhnlich bei 0 bis 150 °C, vorzugsweise 0 bis 50 °C, während 5 Minuten bis 30 Stunden ausgeführt werden.

Wenn ein Diazoalkan als Alkylierungsmittel verwendet wird, beträgt dessen Menge mindestens 1 Mol und vorzugsweise 1,0 bis 1,5 Mol pro Mol der Verbindung der Formel Va oder eines Salzes davon bzw. der Verbindung der Formel IIa oder eines Salzes davon. In diesem Fall kann die Reaktion gewöhnlich bei 0 bis 50 °C, vorzugsweise bei 0 bis 25 °C, während 5 Minuten bis 30 Stunden ausgeführt werden.

### (3) Halogenierung

Die Verbindung der Formel Vh oder deren Salze können erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel Va oder ein Salz davon mit einem Halogenierungsmittel umsetzt. Die Lösungsmittel, die in der Reaktion verwendet werden können, können beliebige, in Bezug auf die Reaktion inerte Lösungsmittel sein und umfassen z.B. aromatische Koh-

lenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylool und dergleichen; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, Dichlorethan und dergleichen; Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid und dergleichen; usw. Es können auch Gemische von zwei oder mehreren dieser Lösungsmittel verwendet werden. Die Halogenierungsmittel umfassen z.B. Phosphoroxychlorid, Phosphoroxybromid, Phosphorpentachlorid, Phosphorpentabromid, Phosphortrichlorid, Thionylchlorid, Phosgen und dergleichen, und es können auch Gemische von zwei oder mehreren dieser Mittel verwendet werden, und sie können als Lösungsmittel verwendet werden. Die verwendete Menge des Halogenierungsmittels ist mindestens äquimolar zu der Verbindung der Formel Va oder einem Salz davon. Die Reaktion kann gewöhnlich bei 0 bis 150 °C, vorzugsweise bei 50 bis 110 °C, während 30 Minuten bis 30 Stunden ausgeführt werden.

### (4) Sulfonylierung

Die Verbindungen der Formel Vc oder deren Salze, und die Verbindungen der Formel IIc können erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel Va oder ein Salz davon bzw. eine Verbindung der Formel IIa oder ein Salz davon in Gegenwart oder Abwesenheit eines säurebindenden Mittels mit einem Sulfonylierungsmittel umsetzt. Die Lösungsmittel, die in der Reaktion verwendet werden können, sind beliebige, in Bezug auf die Reaktion inerte Lösungsmittel und umfassen z.B. Wasser; aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylool und dergleichen; Ether, wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Anisol, Diethylenglycoldimethylether und dergleichen; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenechlorid, Chloroform und dergleichen; Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid und dergleichen; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid und dergleichen; usw. Es können auch Gemische von zwei oder mehreren dieser Lösungsmittel verwendet werden. Die Sulfonylierungsmittel umfassen z.B. Alkansulfonyl- und Arylsulfonylhalogenide, wie Methansulfonylchlorid, Trifluormethansulfonylchlorid, Ethansulfonylchlorid, 1-Methylethansulfonylchlorid, 1,1-Dimethyl-ethansulfonylchlorid, Benzolsulfonylchlorid, Toluolsulfonylchlorid, Nitrobenzolsulfonylchlorid, Chlorbenzolsulfonylchlorid, 2,5-Dichlorbenzolsulfonylchlorid, 2,3,4-Trichlorbenzolsulfonylchlorid, 2,4,5-Trichlorbenzolsulfonylchlorid, 2,4,6-Trimethylbenzolsulfonylchlorid, 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonylchlorid, Naphthalinsulfonylchlorid und dergleichen, Alkansulfonsäure- und Arylsulfonsäureanhydride, wie Methansulfonsäureanhydrid, Toluolsulfonsäureanhydrid und dergleichen; usw. Auch die säurebindenden Mittel umfassen z.B. anorganische und organische Basen, wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, 1,8-Diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-en (DBU), Pyridin, Kalium-tert.-butylat, Natriumhydrid, Alkalimetallhydroxide, Alkalimetallcarbonate und dergleichen.

Die verwendete Menge des Sulfonylierungsmittels und die gegebenenfalls verwendete Menge des säurebindenden Mittels betragen mindestens 1 Mol und vorzugsweise 1,0 bis 2,0 Mol pro Mol der Verbindung der Formel Va oder eines Salzes derselben bzw. der Verbindung der Formel IIa oder eines Salzes derselben. Die Reaktion kann gewöhnlich bei -10 bis +150 °C, vorzugsweise bei 0 bis 80 °C, während 5 Minuten bis 30 Stunden ausgeführt werden.

### (5) Thiolierung

Um die Verbindungen der Formel IIId aus einer Verbindung der Formel IIh oder einem Salz davon oder der Verbindung der Formel IIic herzustellen und die Verbindungen der Formel Vd oder deren Salze aus einer Verbindung der

Formel Vh oder Vc oder einem Salz davon herzustellen, können die Verbindungen der Formel IIh, IIc, Vh oder Vc oder deren Salze mit einem Thiol oder einem Salz davon, wie Methanthiol, Ethanthiol, n-Propanthiol, 1-Methylethan-thiol, Isobutanthiol, 1,1-Dimethyllethanthiol, Pentanthiol, Hexanthiol, Heptanthiol, Octanthiol, Dodecanthiol, Thio-phenol, Naphthalinethiol oder dergleichen in Gegenwart oder Abwesenheit eines säurebindenden Mittels umgesetzt werden. Die Salze der Thiole umfassen z.B. Salze an den sauren Gruppen, wie sie im Falle der Verbindung der Formel I oder II beschrieben wurden, oder dergleichen. Die Lösungsmittel, die in der Reaktion verwendet werden können, sind beliebige, in Bezug auf die Reaktion inerte Lösungsmittel und umfassen z.B. aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol und dergleichen; Ether, wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Anisol, Diethylenglycoldiethylether und dergleichen; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenechlorid, Chloroform, Dichlorethan und dergleichen; Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid und dergleichen; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid und dergleichen; usw. Es können auch Gemische von zwei oder mehreren dieser Lösungsmittel verwendet werden. Die säurebindenden Mittel umfassen z.B. anorganische Basen, wie Alkalimetallhydroxide, Natriumhydrid, Alkalimetallcarbonate und dergleichen; und organische Basen, wie Trimethylamin, Triethylamin, Diisopropylethylamin, DBU, Kalium-tert.-butylat, Tributylamin, Pyridin, N-Methylpiperidin, N-Methylmorpholin, Lutidin, Collidin und dergleichen. Die verwendete Menge des Thiols oder eines Salzes davon und die gegebenenfalls verwendete Menge des säurebindenden Mittels betragen mindestens 1 Mol und vorzugsweise 1,0 bis 2,0 Mol pro Mol der Verbindung der Formel IIh oder IIc oder der Verbindung der Formel Vh oder Vc oder der Salze davon. Die Reaktion kann gewöhnlich bei 0 bis 150 °C, vorzugsweise 0 bis 70 °C, während 5 Minuten bis 30 Stunden ausgeführt werden.

#### (6) Phosphorylierung

Die Verbindungen der Formel IIg und Vg oder deren Salze können erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel IIa bzw. Va oder ein Salz davon in Gegenwart oder Abwesenheit eines säurebindenden Mittels mit einem Phosphorylierungsmittel umsetzt.

Die Lösungsmittel, die in der Reaktion verwendet werden können, sind beliebige, in Bezug auf die Reaktion inerte Lösungsmittel und umfassen spezifisch die gleichen Lösungsmittel, wie sie bei der oben erwähnten Sulfonylierung verwendet werden können. Die Phosphorylierungsmittel umfassen z.B. Dialkylphosphorylhalogenide, wie Dimethylphosphorylchlorid, Diethylphosphorylchlorid, Dipropylphosphorylchlorid, Dibutylphosphorylchlorid und dergleichen; Diarylphosphorylhalogenide, wie Diphenylphosphorylchlorid und dergleichen; usw.

Die säurebindenden Mittel, die in der Reaktion verwendet werden können, umfassen spezifisch die gleichen säurebindenden Mittel, wie sie bei der oben erwähnten Sulfonylierung verwendet werden. Die verwendete Menge des Phosphorylierungsmittels und die gegebenenfalls verwendete Menge des säurebindenden Mittels betragen mindestens 1 Mol und vorzugsweise 1,0 bis 1,5 Mol pro Mol der Verbin-

dung der Formel IIa oder Va oder eines Salzes davon. Die Reaktion kann gewöhnlich bei 0 bis 150 °C, vorzugsweise 0 bis 50 °C, während 5 Minuten bis 30 Stunden ausgeführt werden.

#### 5 (7) Oxidation

Die Verbindungen der Formeln IIe und IIf können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel IID unter den betreffenden Bedingungen mit einem Oxidationsmittel umsetzt; und die Verbindungen der Formeln Ve und Vf oder deren Salze können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel Vd unter den betreffenden Bedingungen mit einem Oxidationsmittel umsetzt.

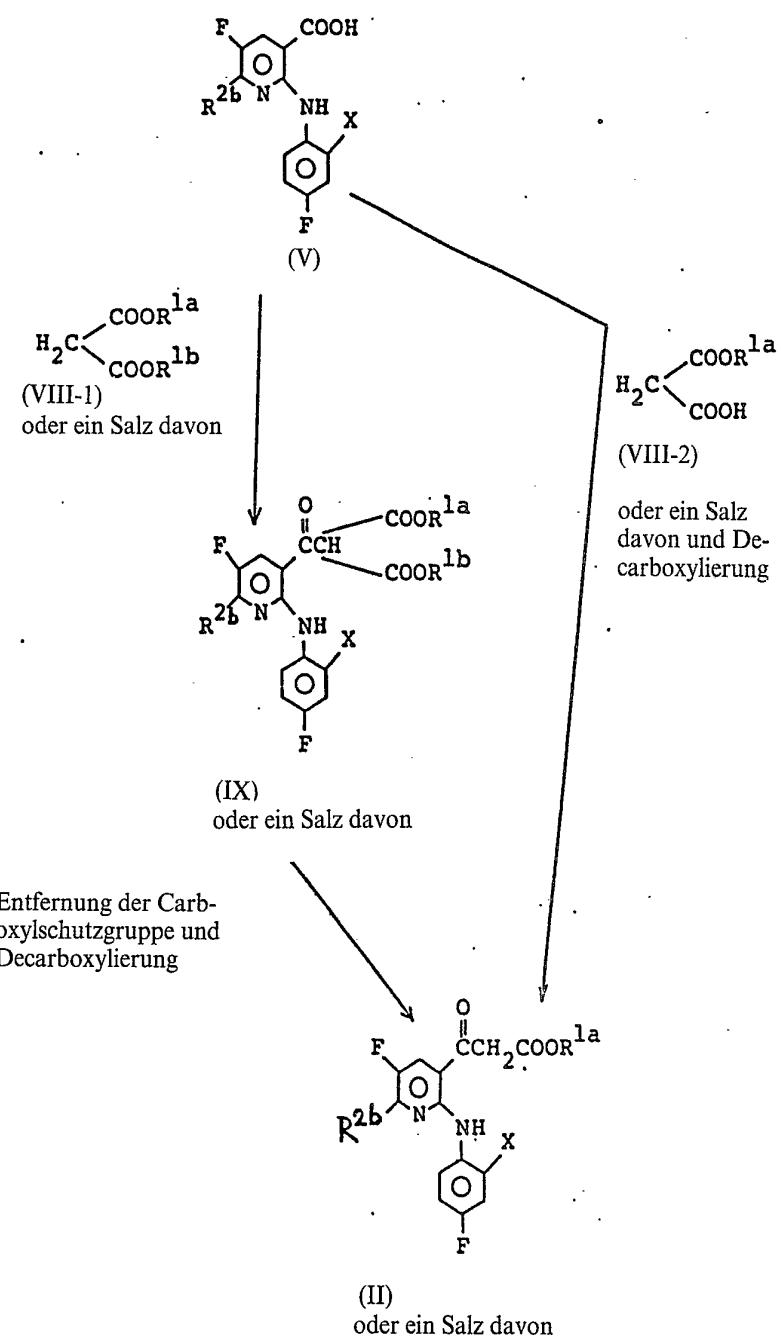
Die Lösungsmittel, die bei der obigen Oxidation verwendet werden, sind beliebige, in Bezug auf die Reaktion inerte Lösungsmittel und umfassen z.B. aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol und dergleichen; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, Dichlorethan und dergleichen; Ether, wie Diethyl-ether, Tetrahydrofuran, Dioxan und dergleichen; Fettsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure und dergleichen; Wasser; usw. Es können auch Gemische von zwei oder mehreren dieser Lösungsmittel verwendet werden. Die Oxidationsmittel umfassen z.B. organische Persäuren, wie Perameisensäure, Peressigsäure, Perbenzoësäure, m-Chlorperbenzoësäure und dergleichen; Wasserstoffperoxid; Perjodsäure; Natriummetaperjodat; Kaliummetaperjodat; Kaliumpermanganat; Ozon; usw.

Die Oxidationsmittel, die besonders bevorzugt werden, um die Verbindung der Formel IIe oder die Verbindung der Formel Ve oder deren Salze (Sulfoxide) zu erhalten, umfassen organische Persäuren, Natriummetaperjodat, Kaliummetaperjodat und dergleichen, und die verwendete Menge des Oxidationsmittels beträgt 1,0 bis 1,2 Mol pro Mol der Verbindung der Formel IID oder der Verbindungen der Formel Vd oder der Salze davon.

Die Oxidationsmittel, die besonders bevorzugt werden, um die Verbindungen der Formel IIIf oder die Verbindung der Formel Vf oder deren Salze (Sulfone) zu erhalten, umfassen organische Persäuren, Wasserstoffperoxid und dergleichen, und die verwendete Menge des Oxidationsmittels beträgt 2,0 bis 2,5 Mol pro Mol der Verbindung der Formel IID oder der Verbindungen der Formel Vd oder der Salze davon. Die Verbindungen der Formel IIe oder die Verbindungen der Formel Ve oder deren Salze können erforderlichenfalls weiter zu Sulfonen oxidiert werden. Diese Reaktionen können gewöhnlich bei 0 bis 100 °C, vorzugsweise 0 bis 30 °C, während 5 Minuten bis 30 Stunden ausgeführt werden.

(8) Die Verbindungen der Formeln IIa, IIb, IIc, IIIf und IIg oder deren Salze (nämlich die Verbindungen der Formel II oder deren Salze) können aus den reaktionsfähigen Derivaten an der Carboxylgruppe der Verbindungen der Formel V, nämlich den Verbindungen der Formeln Va, Vb, Vc, Vf und Vg, und die Verbindungen der Formeln IID, IIe und IIh oder deren Salze können auch aus den reaktionsfähigen Derivaten an der Carboxylgruppe der Verbindungen der Formeln Vd, Ve und Vh oder deren Salzen auf die folgende Weise erhalten werden:

Reaktionsfähiges Derivat  
an der Carboxylgruppe von



In den obigen Formeln haben  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^{2b}$  und  $\text{X}$  die gleichen Bedeutungen wie oben;  $\text{R}^{1b}$  bedeutet eine Carboxylschutzgruppe, die die gleichen Beispiele wie diejenigen für  $\text{R}^{1a}$  umfasst und gleich wie oder verschieden von  $\text{R}^{1a}$  sein kann.

Die reaktionsfähigen Derivate an der Carboxylgruppe der Verbindungen der Formel V umfassen z.B. Säurehalogenide, wie Säurechloride, Säurebromide und dergleichen; Säureanhydride, gemischte Säureanhydride mit Kohlensäuremonoethylester oder dergleichen; aktive Ester, wie Dinitrophe-nylester, Cyanomethylester, Succinimidoester und dergleichen; aktive Säureamide mit Imidazol oder dergleichen; usw.

Die Salze der Verbindungen der Formeln VIII-1 und VIII-2 umfassen z.B. Salze mit Alkalimetallen, wie Lithium, Kalium, Natrium und dergleichen; Salze mit Erdalkalimetallen, wie Magnesium und dergleichen; Salze mit Magnesiumethylat; usw.

Ebenso umfassen die Salze der Verbindungen der Formel IX die gleichen Salze, wie sie als Salze der Verbindung der Formel I erwähnt sind, und dergleichen.

Die Verbindungen der Formel II oder IX oder deren Salze können hergestellt werden, indem man ein reaktionsfähiges Derivat an der Carboxylgruppe der Verbindung der Formel V mit einer Verbindung der Formel VIII-2 oder einem Salz davon bzw. mit einer Verbindung der Formel VIII-1 oder einem Salz davon in einem geeigneten Lösungsmittel umsetzt. Die verwendeten Lösungsmittel sind beliebige, in Bezug auf die Reaktion inerte Lösungsmittel und umfassen z.B. Alkohole, wie Methanol, Ethanol, Isopropylalkohol und dergleichen; aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol und dergleichen; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, Dichlorethan und dergleichen; Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan und dergleichen; Nitrile, wie Acetonitril und dergleichen;

Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid und dergleichen; usw. Die verwendete Menge der Verbindung der Formel VIII-1 oder VIII-2 oder eines Salzes davon beträgt mindestens 1 Mol, vorzugsweise 1,0 bis 2,5 Mol pro Mol des reaktionsfähigen Derivates an der Carboxylgruppe der Verbindung der Formel V. Die Reaktion kann gewöhnlich bei -50 bis +100 °C, vorzugsweise bei -20 bis +70 °C, während 5 Minuten bis 30 Stunden ausgeführt werden.

Um die Verbindungen der Formel IX oder deren Salze in Verbindungen der Formel II oder deren Salze überzuführen, kann eine Verbindung der Formel IX oder ein Salz davon der Entfernung der Carboxylschutzgruppe, die durch R<sup>1</sup> dargestellt wird, und der Decarboxylierung unter Verwendung von Trifluoressigsäure in Anisol oder p-Toluolsulfonsäure in einem wässrigen Lösungsmittel unterworfen werden.

Die in jeder der obigen Stufen erhaltenen Verbindungen können gegebenenfalls in bekannter Weise der Entfernung der Schutzgruppe unterworfen werden, um die entsprechende freie Carbonsäure zu erhalten. Ferner können die freien Carbonsäuren gegebenenfalls in an sich bekannter Weise einer Salzbildungsreaktion unterworfen werden, um die entsprechenden Salze zu erhalten.

Die mittels der oben erwähnten Reaktionen erhaltenen Verbindungen können nach einer herkömmlichen Methode isoliert oder abgetrennt werden, oder sie können ohne Isolierung oder Abtrennung in den nachfolgenden Reaktionen verwendet werden.

Das erfundengemäße Verfahren ist sehr vorteilhaft in der Industrie, weil die Verbindungen der Formel I oder deren Salze ohne den Umweg über ein 2,6-Dichlor-5-fluorpyridinderivat erhalten werden können, welch letzteres ein Zwischenprodukt in den Verfahren ist, die in dem obigen Program and Abstract of the 24th I.C.A.A.C. und in der japanischen Patentanmeldung Kokai (offengelegt) Nr. 228 479/85 offenbart sind (das genannte Derivat verursacht medizinische Schädigungen wie Ausschlag oder dergleichen).

Die antibakteriellen Aktivitäten von typischen Verbindungen, die Abkömmlinge der mittels des erfundengemäßen Verfahrens erhaltenen Verbindungen sind unten angegeben.

#### Testmethode

Gemäß der Standardmethode der Japan Society of Chemotherapy [CHEMOTHERAPY 29(1), 76-79 (1981)] wurde eine Bakterienlösung, die durch Züchten in Herzinfusionsbouillon (hergestellt von Eiken Kagaku) bei 37 °C während 20 Stunden erhalten wurde, auf einen Herzinfusionsagar geimpft, der einen Wirkstoff enthielt, und bei 37 °C 20 Stunden lang gezüchtet, wonach das Wachstum der Bakterien beobachtet wurde, um die Mindestkonzentration, bei der das Wachstum der Bakterien gehemmt wurde, als MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) zu bestimmen. Die Menge der geimpften Bakterien betrug  $10^4$  Zellen pro Platte ( $10^6$  Zellen pro ml). Die MIC-Werte der folgenden Testverbindungen sind in Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1

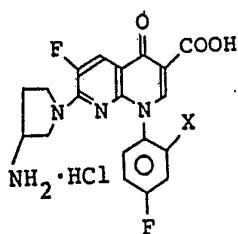


Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bakterien	X	F	H
St. aureus FDA209P		≤ 0,05	≤ 0,05
St. equidermidis IID886		≤ 0,05	0,1
St. aureus F-137*		≤ 0,05	0,1
E. coli NIHJ		≤ 0,05	≤ 0,05
E. coli TK-111		≤ 0,05	≤ 0,05
E. coli GN5482**		≤ 0,05	≤ 0,05
Ps. aeruginosa S-68		0,2	0,2
Aci. anitrat A-6		≤ 0,05	≤ 0,05
Ps. aeruginosa IF03445		0,2	0,2
Ps. aeruginosa GN918**		0,1	0,1

\*: Penicillinase erzeugende Bakterien

\*\*: Cephalosporinase erzeugende Bakterien

Wenn die Verbindungen der Formel III oder deren Salze als Wirkstoffe oder Arzneimittel verwendet werden, kombiniert man sie in geeigneter Weise mit Trägern, die in herkömmlichen pharmazeutischen Präparaten verwendet werden, und verarbeitet sie in herkömmlicher Weise zu Tabletten, Kapseln, Pulvern, Sirupen, Granulaten, Suppositorien, Salben, Injektionslösungen und dergleichen. Die Verabreichungsarten, die Dosierung und die Anzahl der Verabreichungen können in Abhängigkeit von den Symptomen der Patienten in geeigneter Weise variiert werden, und sie können gewöhnlich an einen Erwachsenen oral oder parenteral (z.B. durch Injektion, Tropfinfusion, Verabreichung in das Rektum) in einer Menge von 0,1 bis 100 mg pro kg und Tag in einer oder mehreren Portionen verabreicht werden.

Die Erfindung wird unten unter Bezugnahme auf Bezugsbilder und Beispiele erklärt, die nicht zur Einschränkung dienen sollen, sondern lediglich zur Erläuterung.

Die in den Beispielen verwendeten Symbole haben die folgenden Bedeutungen:

Me: Methylgruppe, Et: Ethylgruppe,  
i-Pr: Isopropylgruppe,

40

#### Beispiel 1

(1) 250 mg Phosphoroxychlorid wurden unter Eiskühlung in 4 ml N,N-Dimethylformamid getropft, und nach Röhren bei der gleichen Temperatur während 10 Minuten wurden 200 mg Ethyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-methoxynicotinoyl]-acetat hinzugegeben. Das resultierende Gemisch wurde bei 50 bis 60 °C 3,5 Stunden lang der Reaktion unterworfen. Das Reaktionsgemisch wurde in 50 ml mit Eis versetztes Wasser gegossen, und 20 ml Chloroform wurden hinzugegeben, wonach die organische Schicht abgetrennt, mit 20 ml Wasser gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet wurde. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter verminderter Druck entfernt, und zu dem so erhaltenen Rückstand wurden 5 ml Diethylether zugesetzt, wonach Kristalle durch Filtration gesammelt wurden, wobei 150 mg (Ausbeute 72,2%) Ethyl-7-chlor-6-fluor-1-(2,4-difluorphenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 217 bis 220 °C erhalten wurden. Dieses wurde aus einem Gemisch aus Aceton und Methanol (Volumenverhältnis 1:1) umkristallisiert, wobei Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 219 bis 221 °C erhalten wurden.

Elementaranalysenwerte für C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>ClF<sub>3</sub>

Ber. (%): C 53,35; H 2,63; N 7,32

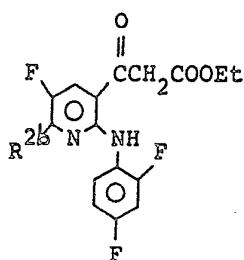
65 Gef. (%): C 53,61; H 2,47; N 6,96

(2) Die gleiche Verfahrensweise wie im obigen Abschnitt

(1) wurde unter Verwendung der in Tabelle 2 angegebenen Ausgangsverbindungen wiederholt, wobei die in Tabelle 2

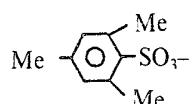
angegebenen Zielverbindungen in den in Tabelle 2 angegebenen Ausbeuten erhalten wurden.

Tabelle 2



Ausgangsverbindung  
R<sup>b</sup>

HO-  
MeSO<sub>3</sub>-



(EtO)<sub>2</sub>PO-

(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>PO-

EtSO<sub>3</sub>-

Die physikalischen Eigenschaften der Zielverbindung waren identisch mit denjenigen der Verbindung, die im obigen Abschnitt (1) erhalten wurde.

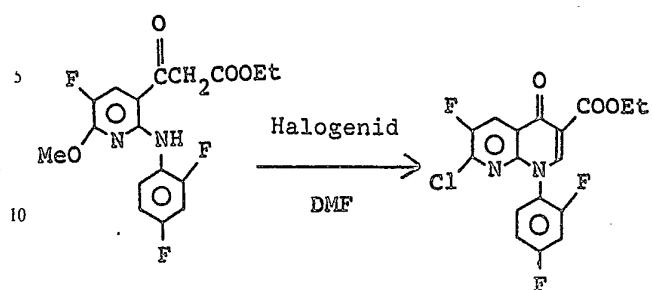
(3) Die gleiche Verfahrensweise wie im obigen Abschnitt (1) wurde unter Verwendung von Ethyl-2-[2-(4-fluorophenylamino)-5-fluor-6-hydroxynicotinoyl]-acetat wiederholt, wobei Ethyl-7-chlor-1-(4-fluorophenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat in einer Ausbeute von 74,9% erhalten wurde.

Schmelzpunkt: 230–232 °C (umkristallisiert aus Aceton)  
IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: ν<sub>C=O</sub> 1730, 1700  
NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ-Werte: 1,38 (3H, t, J = 7Hz), 4,34 (2H, q, J = 7Hz), 6,90–7,60 (4H, m), 8,37 (1H, d, J = 7Hz), 8,53 (1H, s)

Elementaranalysenwerte für C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>ClF<sub>2</sub>  
Ber.: (%) C 55,98; H 3,04; N 7,68  
Gef.: (%) C 56,09; H 2,92; N 7,68

(4) Die gleiche Verfahrensweise wie im obigen Abschnitt (1) wurde wiederholt mit der Ausnahme, dass eines der in Tabelle 3 angegebenen Halogenide anstelle des Phosphoroxychlorids verwendet wurde, wobei die in Tabelle 3 dargestellten Resultate erhalten wurden.

Tabelle 3



Ausbeute an Ziel-verbindung (%)	Halogenid (eingesetzte Menge)	Erhaltene Menge der Ziel-verbindung (Ausbeute)
88,9	Diphosgen (160 mg)	150 mg (72,2%)
96,6	Phosphor-pentachlorid (340 mg)	145 mg (69,8%)
84,8	Phosphor-trichlorid (225 mg)	125 mg (60,1%)
84,6		
76,9		
76,5		
78,9		

In den betreffenden Fällen waren die physikalischen Eigenschaften der erhaltenen Zielverbindungen identisch mit denjenigen der Verbindung, die im obigen Abschnitt (1) erhalten wurde.

30

### Beispiel 2

(1) 130 mg N,N-Dimethylformamid wurden in 2 ml 1,2-Dichlorethan gelöst, und 270 mg Phosphoroxychlorid wurden unter Eiskühlung zugetropft, wonach das resultierende Gemisch bei der gleichen Temperatur 10 Minuten lang der Reaktion unterworfen wurde. Danach wurden 200 mg Ethyl-2-[2-(2,4-difluorophenylamino)-5-fluor-6-methoxy-nicotinoyl]-acetat zu dem Reaktionsgemisch zugesetzt, und das resultierende Gemisch wurde unter Rückfluss 4,5 Stunden lang der Reaktion unterworfen. Das Reaktionsgemisch wurde in 30 ml Wasser gegossen, und dann wurden 30 ml Chloroform hinzugegeben. Die organische Schicht wurde danach abgetrennt, nacheinander mit 20 ml Wasser und 20 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, und der so erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie [Wako Silica Gel C-200, Eluierungsmittel: Benzol-Ethylacetat (Volumenverhältnis 50:10:1)] gereinigt, wobei 130 mg (Ausbeute 62,6%) Ethyl-7-chlor-1-(2,4-difluorophenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat erhalten wurden. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren identisch mit denjenigen der Verbindung, die in Beispiel 1 erhalten wurden.

(2) Die gleiche Verfahrensweise wie im obigen Abschnitt (1) wurde wiederholt mit der Ausnahme, dass 160 ml N-Formylpyrrolidin anstelle des N,N-Dimethylformamids verwendet wurden, wobei 135 mg (Ausbeute 65,0%) Ethyl-7-chlor-1-(2,4-difluorophenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat erhalten wurden. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren identisch mit denjenigen der Verbindung, die in Beispiel 1 (1) erhalten wurde.

65

### Beispiel 3

500 mg Ethyl-7-chlor-1-(2,4-difluorophenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat wurden in 10 ml konzentrierter Salzsäure suspendiert, und die resultie-

rende Suspension wurde unter Rückfluss 1 Stunde lang der Reaktion unterworfen. Das Reaktionsgemisch wurde mit 10 ml Wasser verdünnt, und die so abgeschiedenen Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und dann mit 2 ml Wasser gewaschen, wobei 450 mg (Ausbeute 97,1%) 7-Chlor-1-(2,4-difluorphenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure mit einem Schmelzpunkt von 238 bis 242 °C erhalten wurden.

Schmelzpunkt: 242,5–243,5 °C [umkristallisiert aus Chloroform-Ethanol (Volumenverhältnis 2:1)]

#### Bezugsbeispiel 1

(1) 50 g Ethyl-β-imino-β-phenoxypropionat-hydrochlorid und 27,8 g 2,4-Difluoranilin wurden in 300 ml Ethylacetat suspendiert, und die resultierende Suspension wurde unter Rückfluss 2 Stunden lang der Reaktion unterworfen. Die abgeschiedenen Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt und mit zwei Portionen von je 200 ml Ethylacetat gewaschen, wobei 47 g (Ausbeute 82,2%) Ethyl-N-(2,4-difluorphenyl)-amidinoacetat-hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 196 bis 197 °C erhalten wurden.

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

NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ -Werte: 1,26 (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 4,07 (2H, s), 4,19 (2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 7,02–7,78 (3H, m), 9,11 (1H, bs), 10,26 (1H, bs), 12,28 (1H, bs)

In gleicher Weise wie oben wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

– Methyl-N-(2,4-difluorphenyl)-amidinoacetat-hydrochlorid

Schmelzpunkt: 192–193 °C

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

NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ -Werte: 3,74 (3H, s), 4,09 (2H, s), 6,91–7,73 (3H, m), 9,15 (1H, bs), 10,31 (1H, bs), 12,29 (1H, bs)

– Methyl-N-(4-fluorphenyl)-amidinoacetat-hydrochlorid

Schmelzpunkt: 134–135 °C

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

NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ -Werte: 3,74 (3H, s), 4,05 (2H, s), 7,01–7,59 (4H, m), 8,96 (1H, bs), 10,06 (1H, bs), 12,26 (1H, bs)

(2) 23,0 g Methyl-N-(2,4-difluorphenyl)-amidinoacetat-hydrochlorid wurden in einem Gemisch aus 92 ml Wasser und 92 ml Methylenchlorid gelöst, und der pH-Wert der Lösung wurde mit 2-normaler wässriger Natriumhydroxidlösung auf 13 eingestellt. Danach wurde die organische Schicht abgetrennt, nacheinander mit 50 ml Wasser und 50 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Zu dieser Lösung wurden bei Raumtemperatur 27,1 g des Natriumsalzes von Ethyl- $\alpha$ -formyl- $\alpha$ -fluoracetat zugesetzt, und das resultierende Gemisch wurde unter Rückfluss 4 Stunden lang der Reaktion unterworfen, wonach das Lösungsmittel durch Destillation unter verminderter Druck entfernt wurde. Zu dem so erhaltenen Rückstand wurden 92 ml Wasser und 46 ml Ethylacetat zugegeben, und die so abgeschiedenen Kristalle wurden durch Filtration gesammelt. Die so erhaltenen Kristalle wurden in 184 ml Wasser suspendiert, und der pH-Wert der Suspension wurde mit 6-normaler Salzsäure auf 1,0 eingestellt, und zu dem so erhaltenen kristallinen Material wurden

46 ml Wasser und 46 ml Isopropylalkohol zugesetzt, wonach die Kristalle durch Filtration gesammelt wurden, wobei 15,0 g (Ausbeute 57,9%) Methyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-hydroxynicotinat mit einem Schmelzpunkt von 222 bis 223 °C erhalten wurden.

Schmelzpunkt: 222–223 °C (umkristallisiert aus Ethylacetat)

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

NMR (TFA- $d_1$ ),  $\delta$ -Werte: 4,06 (3H, s), 6,71–7,65 (3H, 10 m), 8,12 (1H, d,  $J = 11\text{Hz}$ )

In der gleichen Weise wie oben wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

– Ethyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-hydroxynicotinat

Schmelzpunkt: 177–178 °C (umkristallisiert aus Ethylacetat)

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

NMR (TFA- $d_1$ ),  $\delta$ -Werte: 1,52 (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 4,50 (2H, 20 q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 6,80–7,65 (3H, m), 8,15 (1H, d,  $J = 11\text{Hz}$ )

– Methyl-5-fluor-2-(4-fluorphenylamino)-6-hydroxynicotinat

Schmelzpunkt: 227–228 °C (umkristallisiert aus Ethylacetat)

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1690

NMR (TFA- $d_1$ ),  $\delta$ -Werte: 4,05 (3H, s), 6,89–7,53 (4H, m), 8,11 (1H, d,  $J = 11\text{Hz}$ )

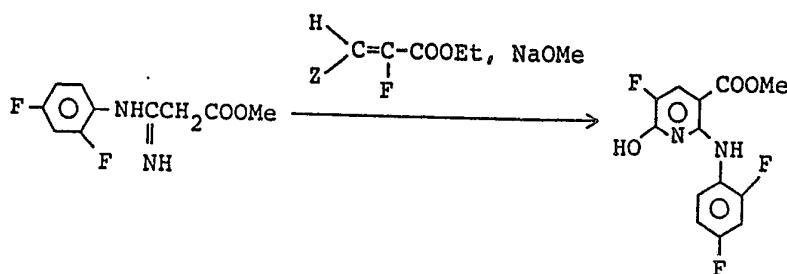
(3) 500 mg Methyl-N-(2,4-difluorphenyl)-amidinoacetat-hydrochlorid wurden in einem Gemisch von 5 ml Wasser und 5 ml Methylenchlorid gelöst, und der pH-Wert der resultierenden Lösung wurde mit 2-normaler wässriger Natriumhydroxidlösung auf 13,0 eingestellt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und nacheinander mit 3 ml Wasser

und 3 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Zu dieser Lösung wurden 820 mg Ethyl-3-(4-methylbenzolsulfonyloxy)-2-fluoracrylat zugegeben, und dann wurden bei Raumtemperatur 120 mg Natriummethylat (Reinheit: 92,3%) und 5 ml Methanol zugesetzt, wonach das resultierende Gemisch bei der gleichen Temperatur 24 Stunden lang der Reaktion unterworfen wurde. Das Lösungsmittel wurde dann durch Destillation unter verminderter Druck entfernt, und zu dem so erhaltenen Rückstand wurden

den 10 ml Wasser und 2 ml Ethylacetat zugegeben. Der pH-Wert der resultierenden Lösung wurde mit 6-normaler Salzsäure auf 1,0 eingestellt, und die so abgeschiedenen Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und nacheinander mit 2 ml Wasser und 2 ml Isopropylalkohol gewaschen, wobei 370 mg (Ausbeute 65,7%) Methyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-hydroxynicotinat erhalten wurden. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren identisch mit denjenigen der Verbindung, die im obigen Abschnitt (2) erhalten wurde.

(4) Das gleiche Verfahren wie im obigen Abschnitt (3) wurde wiederholt mit der Ausnahme, dass eines der in Tabelle 4 angegebenen, in 3-Stellung substituierten 2-Fluoracrylate anstelle des Ethyl-3-(4-methylbenzolsulfonyloxy)-2-fluoracrylates verwendet wurde, wobei die in Tabelle 4 angegebenen Ergebnisse erhalten wurden.

Tabelle 4



Verbindung Z	Ausbeute (%)
MeSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	41,7
( <chem>Oc1ccccc1O)2PO^-</chem>	50,7
<chem>Oc1ccccc1CO^-</chem>	44,4

Die physikalischen Eigenschaften der in den betreffenden Fällen erhaltenen Verbindungen waren identisch mit denjenigen der im obigen Abschnitt (2) erhaltenen Verbindung.

#### Bezugsbeispiel 2

200 mg Methyl-2-(2,4-difluorophenylamino)-5-fluor-6-hydroxynicotinat wurden in 6 ml Tetrahydrofuran gelöst, und eine Lösung von ca. 40 mg Diazomethan in Diethylether wurde unter Eiskühlung zu der resultierenden Lösung zugegeben, wonach man das resultierende Gemisch bei Raumtemperatur 30 Minuten lang der Reaktion unterwarf. Danach wurde Essigsäure zugesetzt, bis kein Schäumen in dem Reaktionsgemisch mehr verursacht wurde, wonach das Lösungsmittel durch Destillation unter verminderter Druck entfernt wurde. Die so erhaltenen Kristalle wurden mit 6 ml Isopropylalkohol gewaschen, wobei 150 mg (Ausbeute 71,6%) Methyl-2-(2,4-difluorophenylamino)-5-fluor-6-methoxynicotinat mit einem Schmelzpunkt von 160 bis 161 °C erhalten wurden.

Schmelzpunkt: 160,5–161,5 °C (umkristallisiert aus Ethylacetat)

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1690

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ -Werte: 3,89 (3H, s), 3,98 (3H, s), 6,57–7,08 (2H, m), 7,81 (1H, d,  $J = 11\text{Hz}$ ), 8,10–8,97 (1H, m), 10,24 (1H, bs)

#### Bezugsbeispiel 3

200 mg Methyl-2-(2,4-difluorophenylamino)-5-fluor-6-hydroxynicotinat wurden in 5 ml N,N-Dimethylformamid gelöst, und zu der resultierenden Lösung wurden bei Raumtemperatur 110 mg Kaliumcarbonat und 93 mg Dimethylsulfat zugegeben, wonach man das resultierende Gemisch bei der gleichen Temperatur 2 Stunden lang der Reaktion unterwarf. Anschliessend wurden 20 ml Wasser und 20 ml Ethylacetat zu dem Reaktionsgemisch zugegeben, und die organische Schicht wurde dann abgetrennt, nacheinander mit 10 ml Wasser und 10 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und danach über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter verminderter Druck entfernt, und zu dem so erhaltenen kristallinen Material wurden 5 ml Isopropylalkohol zugesetzt, wonach die Kristalle durch Filtration gesammelt

wurden, wobei man 180 mg (Ausbeute 86,0%) Methyl-2-(2,4-difluorophenylamino)-5-fluor-6-methoxynicotinat erhielt. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren identisch mit denjenigen der Verbindung, die in Bezug Beispiel 2 erhalten wurde.

#### Bezugsbeispiel 4

200 mg Methyl-2-(2,4-difluorophenylamino)-5-fluor-6-hydroxynicotinat wurden in 5 ml N,N-Dimethylformamid gelöst, und 110 mg Kaliumcarbonat sowie 0,11 g Methyljodid wurden bei Raumtemperatur zugesetzt, wonach man das resultierende Gemisch bei der gleichen Temperatur 1 Stunde lang der Reaktion unterwarf. Zu dem Reaktionsgemisch wurden 20 ml Wasser und 20 ml Ethylacetat zugesetzt, und die organische Schicht wurde abgetrennt, nacheinander mit 10 ml Wasser und 10 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter verminderter Druck entfernt, und dann wurden zu dem so erhaltenen kristallinen Material 5 ml Isopropylalkohol zugesetzt, wonach Kristalle durch Filtration gesammelt wurden, wobei 190 mg (Ausbeute 90,7%) Methyl-2-(2,4-difluorophenylamino)-5-fluor-6-methoxynicotinat erhalten wurden. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren identisch mit denjenigen der Verbindung, die in Bezug Beispiel 2 erhalten wurde.

#### Bezugsbeispiel 5

Ein Gemisch von 9,5 g Methyl-2-(2,4-difluorophenylamino)-5-fluor-6-hydroxynicotinat, 26,5 g Phosphorpentachlorid und 46,9 g Phosphoroxychlorid wurde bei 70 bis 80 °C 4 Stunden lang der Reaktion unterworfen. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch allmählich zu 285 ml Wasser zugegeben, und die so abgeschiedenen Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und dann mit 57 ml Wasser gewaschen. Die so erhaltenen Kristalle wurden durch Säulenchromatographie (Wako Silica Gel C-200, Eluierungsmittel: Toluol) gereinigt, wobei 3,5 g (Ausbeute 34,7%) Methyl-6-chlor-2-(2,4-difluorophenylamino)-5-fluornicotinat mit einem Schmelzpunkt von 137 bis 139 °C erhalten wurden.

Schmelzpunkt: 139,5–140,5 °C (umkristallisiert aus Diisopropylether)

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

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ -Werte: 3,93 (3H, s), 6,61–7,06 (2H, m), 7,94 (1H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ), 8,15–8,57 (1H, m), 10,13 (1H, bs)

#### Bezugsbeispiel 6

500 mg Methyl-2-(2,4-difluorophenylamino)-5-fluor-6-hydroxynicotinat wurden in 10 ml Methylenchlorid suspendiert, und zu der resultierenden Suspension wurden 440 mg 2,4,6-Trimethylbenzolsulfonylchlorid und 220 mg Triethylamin zugegeben, wonach das resultierende Gemisch bei Raumtemperatur 3 Stunden lang der Reaktion unterworfen wurde.

Zu dieser Lösung wurden 15 ml Wasser zugesetzt, und die organische Schicht wurde abgetrennt, mit 15 ml Wasser

gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter verminderem Druck entfernt, und zu dem so erhaltenen kristallinen Material wurden 15 ml Diethylether zugesetzt, wonach die Kristalle durch Filtration gesammelt wurden, wobei 660 mg (Ausbeute 81,9%) Methyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-(2,4,6-trimethylbenzolsulfonyloxy)-nicotinat mit einem Schmelzpunkt von 153 bis 155 °C erhalten wurden.

Schmelzpunkt: 155–156 °C (umkristallisiert aus Ethylacetat)

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

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ -Werte: 2,33 (3H, s), 2,59 (6H, s), 3,92 (3H, s), 6,32–6,84 (2H, m), 6,92 (2H, s), 7,35–7,94 (1H, m), 8,05 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 10,17 (1H, bs)

In gleicher Weise wie oben wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

– Methyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-methansulfonyloxy-nicotinat

Schmelzpunkt: 120–121 °C (umkristallisiert aus Ethylacetat)

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1690

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ -Werte: 3,30 (3H, s), 3,94 (3H, s), 6,60–7,15 (2H, m),

7,73–8,33 (m) } (2H), 10,00 (1H, bs)

8,07 (d,  $J=9\text{Hz}$ ) } (2H), 10,00 (1H, bs)

– Ethyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-(2,4,6-triisopropylbenzolsulfonyloxy)-nicotinat

Schmelzpunkt: 147–148 °C (umkristallisiert aus Ethylacetat)

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

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ -Werte: 1,21 (12H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 1,28 (6H, d,  $J=7\text{Hz}$ ),

1,40 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2,55–3,30 (1H, m),

3,70–4,60 (m) } (4H), 6,20–7,30 (m) } (4H),

4,73 (q,  $J=7\text{Hz}$ ) } (4H), 7,20 (s) } (4H),

7,50–8,30 (m) } (2H), 10,33 (1H, bs)

8,10 (d,  $J=9\text{Hz}$ ) } (2H), 10,33 (1H, bs)

### Bezugsbeispiel 7

700 mg Methyl-6-chlor-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluornicotinat wurden in 7 ml N,N-Dimethylformamid suspendiert, und zu der resultierenden Suspension wurden bei Raumtemperatur 340 mg Triethylamin und 210 mg Ethanithiol zugegeben, wonach das resultierende Gemisch bei 50 °C 4 Stunden lang der Reaktion unterworfen wurde. Danach wurden 40 ml Ethylacetat und 30 ml Wasser zu dem Reaktionsgemisch zugegeben, und der pH-Wert des Gemisches wurde mit 2-normaler Salzsäure auf 2 eingestellt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, nacheinander mit 20 ml Wasser und 20 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter verminderem Druck entfernt, und zu dem so erhaltenen kristallinen Material wurden 10 ml Hexan zugesetzt, wonach die Kristalle durch Filtration gesammelt wurden, wobei 620 mg (Ausbeute 81,9%) Methyl-6-ethylthio-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluornicotinat mit einem Schmelzpunkt von 113 bis 114 °C erhalten wurden.

Schmelzpunkt: 113,5–114 °C (umkristallisiert aus Diisopropylether)

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1680

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ -Werte: 1,29 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3,07 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 3,90 (3H, s), 6,50–7,20 (2H, m), 7,66 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 7,80–8,50 (1H, m), 10,00 (1H, bs)

In der gleichen Weise wie oben wurde Methyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-phenylthionicotinat erhalten.

Schmelzpunkt: 128–128,5 °C (umkristallisiert aus Diisopropylether)

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1685

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ -Werte:

5 3,90 (3H, s), 6,0–8,0 (m) } (9H), 10,25 (1H, bs)  
7,77 (d,  $J=10\text{Hz}$ ) }

### Bezugsbeispiel 8

3,89 g Methyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-(mesitylsulfonyloxy)-nicotinat wurden in 39 ml N,N-Dimethylformamid gelöst, und zu der resultierenden Lösung wurden 1,34 g Thiophenol und 1,23 g Triethylamin zugesetzt, wonach das resultierende Gemisch bei Raumtemperatur 5 Stunden lang der Reaktion unterworfen wurde. Anschliessend wurden 120 ml Ethylacetat und 120 ml Wasser zu dem Reaktionsgemisch zugesetzt, und der pH-Wert des Gemisches wurde mit 2-normaler Salzsäure auf 2,0 eingestellt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, nacheinander mit 80 ml Wasser und 80 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter verminderem Druck entfernt, und zu dem so erhaltenen kristallinen Material wurden 20 ml n-Hexan zugesetzt, wonach die so abgeschiedenen Kristalle durch Filtration gesammelt wurden, wobei 2,85 g (Ausbeute 90,2%) Methyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-phenylthionicotinat mit einem Schmelzpunkt von 126 bis 128 °C erhalten wurden. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren identisch mit denjenigen der Verbindung, die in Bezugbeispiel 7 erhalten wurde.

In der gleichen Weise wie oben wurde Methyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-6-ethylthio-5-fluornicotinat erhalten. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren identisch mit denjenigen der Verbindung, die in Bezugbeispiel 7 erhalten wurde.

### Bezugsbeispiel 9

3,00 g Methyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-hydroxynicotinat wurden in 30 ml Methanol suspendiert, und bei Raumtemperatur wurden 16,1 ml 2-normaler wässrige Natriumhydroxidgelösung hinzugesetzt, wonach das resultierende Gemisch unter Rückfluss 4 Stunden lang der Reaktion unterworfen wurde. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch zu einem Gemisch aus 60 ml Ethylacetat und 60 ml Wasser zugesetzt, und die wässrige Schicht wurde abgetrennt. Die wässrige Schicht wurde mit 6-normaler Salzsäure auf pH = 1,0 eingestellt, und die so abgeschiedenen Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und nacheinander mit 15 ml Wasser und 15 ml Isopropylalkohol gewaschen, wobei 2,68 g (Ausbeute 93,7%) 2-(2,4-Difluorphenylamino)-5-fluor-6-hydroxynicotinsäure mit einem Schmelzpunkt von 213 bis 216 °C erhalten wurden.

Schmelzpunkt: 215–216 °C [umkristallisiert aus Aceton-Ethanol (Volumenverhältnis 1:1)]

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

NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ -Werte: 6,65–7,58 (2H, m), 7,86

(1H, d,  $J=11\text{Hz}$ ), 8,12–8,68 (1H, m), 10,49 (1H, bs)

In der gleichen Weise wie oben wurde 5-Fluor-2-(4-fluorphenylamino)-6-hydroxynicotinsäure erhalten.

Schmelzpunkt: 216–217 °C [umkristallisiert aus Aceton-Methanol (Volumenverhältnis 1:1)]

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1685 (Sch)

NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ -Werte: 6,84–7,94 (5H, m), 10,33

(1H, bs)

**Bezugsbeispiel 10**  
2,00 g Methyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-methoxynicotinat wurden in 60 ml Tetrahydrofuran gelöst,

und 25,5 ml 1-normale wässrige Natriumhydroxidlösung wurden bei Raumtemperatur hinzugegeben, wonach das resultierende Gemisch unter Rückfluss 7 Stunden lang der Reaktion unterworfen wurde. Anschliessend wurde das Lösungsmittel durch Destillation unter verminderter Druck entfernt, und zu dem so erhaltenen Rückstand wurden 100 ml Ethylacetat und 100 ml Wasser zugesetzt, wonach der pH-Wert des resultierenden Gemisches mit 2-normaler Salzsäure auf 2,0 eingestellt wurde. Die organische Schicht wurde nacheinander mit 50 ml Wasser und 50 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter verminderter Druck entfernt, und zu dem so erhaltenen kristallinen Material wurden 10 ml Diethylether zugesetzt, wonach Kristalle durch Filtration gesammelt wurden, wobei 1,40 g (Ausbeute 73,3%) 2-(2,4-Difluorphenylamino)- 5-fluor-6-methoxynicotinsäure mit einem Schmelzpunkt von 237 bis 240 °C erhalten wurden.

Schmelzpunkt: 239–240 °C (umkristallisiert aus Aceton)  
IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1665

NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ -Werte: 3,98 (3H, s), 6,76–7,48 (2H, m), 7,86 (1H, d,  $J=11\text{Hz}$ ), 8,10–8,60 (1H, m), 10,51 (1H, bs)

In der gleichen Weise wie oben wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

– 6-Chlor-2-(2,4-difluorphenylamino)- 5-fluornicotinsäure

Schmelzpunkt: 226–228 °C (umkristallisiert aus Benzol)  
IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1680

NMR ( $\text{Aceton-d}_6$ ),  $\delta$ -Werte: 6,60–7,41 (2H, m), 7,90–8,50 (m) } (2H), 10,30 (1H, bs), 10,64 (1H, bs)

– 2-(2,4-Difluorphenylamino)-5-fluor-6-(2,4,6-trimethylbenzolsulfonyloxy)-nicotinsäure

Schmelzpunkt: 179–180 °C (umkristallisiert aus Benzol)  
IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1665

NMR ( $\text{Aceton-d}_6$ ),  $\delta$ -Werte:  
2,32 (3H, s), 2,55 (6H, s), 6,37–8,52 (m)  
7,05 (s)  
8,24 (d,  $J=9\text{Hz}$ ) } (7H)

10,37 (1H, bs)

– 2-(2,4-Difluorphenylamino)-5-fluor-6-(2,4,6-triisopropylbenzolsulfonyloxy)- nicotinsäure

Schmelzpunkt: 163,5–164,5 °C (umkristallisiert aus Benzol)  
IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1675

NMR ( $^{*}\text{CDCl}_3$ ,  $^{**}\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ -Werte:

1,22 (12H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 1,30 (6H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 2,55–3,30 (1H, m), 3,70–4,40 (2H, m),  
6,20–8,30 (m) } 9,66 (1H, bs),  
7,22 (s) } (6H),  
8,18 (d,  $J=9\text{Hz}$ )  
10,57 (1H, bs)

– 6-Ethylthio-2-(2,4-difluorphenylamino)- 5-fluornicotinsäure

Schmelzpunkt: 209–210 °C (umkristallisiert aus Benzol)  
IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1665

NMR ( $\text{Aceton-d}_6$ ),  $\delta$ -Werte: 1,30 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3,14 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 6,70–7,50 (2H, m),

7,60–8,50 (m) } (2H), 9,70 (1H, bs), 10,27 (1H, bs)  
7,80 (d,  $J=9\text{Hz}$ ) } (2H), 9,70 (1H, bs), 10,27 (1H, bs)  
– 2-(2,4-Difluorphenylamino)- 5-fluor-6-phenylthionicotinsäure

Schmelzpunkt: 264–265 °C [umkristallisiert aus Ethylacetat-Ethanol (Volumenverhältnis 1:1)]

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1660

NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ -Werte: 6,00–7,73 (8H, m), 7,85 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 10,58 (1H, bs)

25

### Bezugsbeispiel 11

5,00 g 2-(2,4-Difluorphenylamino)- 5-fluor-6-methoxynicotinsäure wurden in 150 ml Methylenchlorid suspendiert, und 5,98 g Thionylchlorid sowie 3 Tropfen N,N-Dimethylformamid wurden hinzugegeben, wonach das resultierende Gemisch unter Rückfluss 2 Stunden lang der Reaktion unterworfen wurde. Das Lösungsmittel und das überschüssige Thionylchlorid wurden durch Destillation unter verminderter Druck entfernt, und zu dem so erhaltenen kristallinen Material wurden 10 ml n-Hexan zugesetzt, wonach Kristalle durch Filtration gesammelt wurden, wobei 4,87 g (Ausbeute 91,7%) 2-(2,4-Difluorphenylamino)- 5-fluor-6-methoxynicotinylchlorid mit einem Schmelzpunkt von 153 bis 154 °C erhalten wurden.

35 Schmelzpunkt: 154–155 °C (umkristallisiert aus Methylenchlorid)

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1680

NMR ( $^{*}\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ -Werte: 3,98 (3H, s), 6,60–7,10 (2H, m), 7,70–8,30 (m) } (2H), 9,65 (1H, bs)

45 8,06 (d,  $J=10\text{Hz}$ ) } (2H), 9,65 (1H, bs)

In der gleichen Weise wie oben wurden die in Tabelle 5 angegebenen Verbindungen erhalten.

Tabelle 5

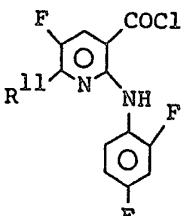
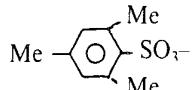
Verbindung	Physikalische Eigenschaften		
	R <sup>11</sup>	Smp. ( °C)	IR (KBr), $\text{cm}^{-1}$ : $\nu_{\text{C=O}}$
 Me —  — Me	136,5–138 (umkristallisiert aus n-Hexan)	1705	NMR ( $^{*}\text{CDCl}_3$ , $^{**}\text{DMSO-d}_6$ ), $\delta$ -Werte: *2,34 (3H, s), 2,57 (6H, s), 6,40–7,10 (4H, m), 7,55–8,05 (1H, m), 8,28 (1H, d, $J=9\text{Hz}$ ), 9,55 (1H, bs)

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Verbindung	Physikalische Eigenschaften		
	140–142 (umkristallisiert aus Diisopropylether)	1700	*1,23 (12H, d, J = 7Hz), 1,30 (6H, d, J = 7Hz). 2,60–3,35 (1H, m), 3,75–4,45 (2H, m), 6,40–7,40 (m) } (4H) 7,22 (s) 7,80–8,50 (m) } (2H), 9,77 (1H, bs) 8,35 (d, J = 9Hz) } *1,23 (3H, t, J = 7Hz), 3,00 (2H, q, J = 7Hz), 6,60–7,30 (2H, m), 7,40–8,05 (m) } (2H), 9,32 (1H, bs) 7,86 (d, J = 10Hz) } **6,00–8,10 (m) } (9H), 10,54 (1H, bs) 7,63 (s) } 7,92 (d, J = 10Hz) }
EtS-	85–87 (umkristallisiert aus n-Hexan)	1685	
	170–181 (umkristallisiert aus Chloroform)	1690	

20

*Bezugsbeispiel 12*

500 mg 2-(2,4-Difluorophenylamino)- 5-fluor-6-(mesitylensulfonyloxy)- nicotinoylchlorid wurden in 10 ml Methylenechlorid gelöst, und 1 ml einer Methylenchloridlösung, der 77 mg Imidazol und 120 mg Triethylamin enthielt, wurde bei –20 °C in die resultierende Lösung getropft, wonach das resultierende Gemisch bei Raumtemperatur 30 Minuten lang der Reaktion unterworfen wurde. Anschliessend wurde 5 ml Wasser zu dem Reaktionsgemisch zugesetzt und der pH-Wert desselben mit 2-normaler Salzsäure auf 2,0 eingestellt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, nacheinander mit 5 ml Wasser und 5 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destilla-

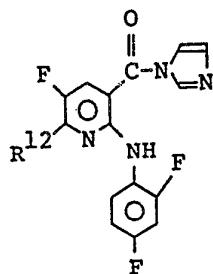
tion unter verminderter Druck entfernt, und zu dem so erhaltenen kristallinen Material wurden 2 ml Diisopropylether zugesetzt, wonach Kristalle durch Filtration gesammelt wurden, wobei 485 mg (Ausbeute 91,1%) 1-[2-(2,4-Difluorophenylamino)- 5-fluor-6-(mesitylensulfonyloxy)- nicotinoyl]-imidazol mit einem Schmelzpunkt von 98 bis 101 °C erhalten wurden.

Schmelzpunkt: 103–105 °C [umkristallisiert aus Diisopropylether-Diethylether (Volumenverhältnis 5:2)]

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1670  
NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), δ-Werte: 2,33 (3H, s), 2,60 (6H, s),  
6,35–8,15 (9H, m), 9,60 (1H, bs)

In der gleichen Weise wie oben wurden die in Tabelle 6 angegebenen Verbindungen erhalten.

Tabelle 6



Verbindung	Physikalische Eigenschaften		
$\text{R}^{12}$	Smp. (°C)	IR (KBr), $\text{cm}^{-1}$ : $\nu_{\text{C=O}}$	NMR $\left( \begin{array}{l} (*\text{CDCl}_3 \\ **\text{DMSO}-\text{d}_6 \end{array} ) \right)$ δ-Werte:
MeO-	172,5–173 (umkristallisiert aus Benzol)	1660	**3,93 (3H, s), 6,75–8,35 (7H, m), 9,75 (1H, bs)
EtS-	140,5–141 [umkristallisiert aus Ethylacetat-n-Hexan (Volumenverhältnis 1:1)]	1670	*1,28 (3H, t, J = 7Hz), 3,08 (2H, q, J = 7Hz), 6,65–8,20 (7H, m), 9,62 (1H, bs)
	169,5–171 [umkristallisiert aus Ethylacetat-n-Hexan (Volumenverhältnis 1:1)]	1650	*6,05–8,20 (12H, m), 9,88 (1H, bs)

*Bezugsbeispiel 13*

200 mg 2-(2,4-Difluorophenylamino)-5-fluor-6-methoxy-nicotinoylchlorid wurden in 7 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst, und 1 ml einer wasserfreien Tetrahydrofuranlösung, die 45 mg Imidazol und 65 mg Triethylamin enthielt, wurde bei –20 bis –10 °C in die resultierende Lösung ge-

tropft, wonach das resultierende Gemisch bei Raumtemperatur 30 Minuten lang der Reaktion unterworfen wurde. Anschliessend wurden bei Raumtemperatur 150 mg Magnesiummethoxycarbonylacetat hinzugegeben, und das resultierende Gemisch wurde unter Rückfluss 30 Minuten lang der Reaktion unterworfen, wonach das Reaktionsgemisch zu einem

Gemisch aus 10 ml Ethylacetat und 10 ml Wasser zugesetzt wurde. Der pH-Wert des Gemisches wurde mit 2-normaler Salzsäure auf 2,0 eingestellt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, und 5 ml Wasser wurden hinzugegeben, wonach der pH-Wert derselben mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung auf 7,5 eingestellt wurde. Die organische Schicht wurde abgetrennt, nacheinander mit 5 ml Wasser und 5 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter verminderter Druck entfernt, und zu dem so erhaltenen kristallinen Material wurde 1 ml Diisopropylether zugesetzt, wonach Kristalle durch Filtration gesammelt wurden, wobei

190 mg (Ausbeute 81,7%) Ethyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-methoxynicotinoyl]-acetat mit einem Schmelzpunkt von 148 bis 149 °C erhalten wurden.

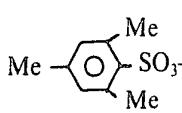
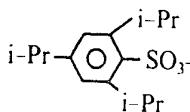
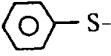
Schmelzpunkt: 149–150 °C (umkristallisiert aus Benzol)  
<sup>5</sup> IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: ν<sub>C=O</sub> 1745  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ-Werte: 1,30 (3H, t, J = 7Hz), 3,90 (2H, s), 4,02 (3H, s), 4,27 (2H, q, J = 7Hz), 6,65–7,35 (2H, m), 7,73 (1H, d, J = 10Hz), 7,90–8,40 (1H, m), 11,19 (1H, bs)

10

#### Bezugsbeispiel 14

Das gleiche Verfahren wie in den Bezugsbeispielen 11 und 13 wurde wiederholt, wobei die in Tabelle 7 angegebenen Verbindungen erhalten wurden.

Tabelle 7

Verbindung	Physikalische Eigenschaften		
R <sup>2b</sup>	Schmelzpunkt ( °C)	IR (KBr), cm <sup>-1</sup> : ν <sub>C=O</sub>	NMR (CDCl <sub>3</sub> ), δ-Werte
Cl-	92,5–93 (umkristallisiert aus Diisopropylether)	1745	1,31 (3H, t, J = 7Hz), 3,97 (2H, s), 4,25 (2H, q, J = 7Hz), 6,65–7,35 (2H, m), 7,85 (1H, d, J = 9Hz), 8,00–8,50 (1H, m), 10,91 (1H, bs), 1,27 (3H, t, J = 7Hz), 2,32 (3H, s), 2,57 (6H, s), 3,90 (2H, s), 4,20 (2H, q, J = 7Hz), 6,35–7,30 (m) } (4), 6,90 (s) } (4), 7,57–8,12 (m) } (2H), 7,92 (d, J = 9Hz) } (2H), 10,93 (1H, bs)
	160–160,5 (umkristallisiert aus Benzol)	1730	1,27 (3H, t, J = 7Hz), 2,32 (3H, s), 2,57 (6H, s), 3,90 (2H, s), 4,20 (2H, q, J = 7Hz), 6,35–7,30 (m) } (4), 6,90 (s) } (4), 7,57–8,12 (m) } (2H), 7,92 (d, J = 9Hz) } (2H), 10,93 (1H, bs)
	121–122,5 (umkristallisiert aus Diisopropylether)	1730	1,22 (12H, d, J = 7Hz), 1,28 (3H, t, J = 7Hz), 1,29 (6H, d, J = 7Hz), 2,65–3,25 (1H, m), 3,70–4,50 (m) } (6H), 3,97 (s), 6,30–7,40 (m) } (4H), 7,23 (s) } (4H), 7,60–8,20 (m) } (2H), 8,00 (d, J = 7Hz) } (2H), 11,07 (1H, bs)
EtS-	102,5–103 (umkristallisiert aus Diisopropylether)	1730	1,29 (6H, t, J = 7Hz), 3,06 (2H, q, J = 7Hz), 3,90 (2H, s), 4,22 (2H, q, J = 7Hz), 6,62–7,35 (2H, m), 7,52 (1H, d, J = 11Hz), 7,70–8,20 (1H, m), 10,86 (1H, bs)
	132,5–134 [umkristallisiert aus Ethylacetat-n-Hexan (Volumenverhältnis 10:1)]	1725	1,27 (3H, t, J = 7Hz), 3,89 (2H, s), 4,20 (2H, q, J = 7Hz), 5,98–8,03 (9H, m), 11,12 (1H, bs)

#### Bezugsbeispiel 15

200 mg 1-[2-(2,4-Difluorphenylamino)-5-fluor-6-(mesitylensulfonyloxy)-nicotinoyl]-imidazol wurden in 4 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst, und 90 mg Magnesiummethoxycarbonylacetat wurden hinzugegeben, wonach das resultierende Gemisch bei 50 bis 60 °C 20 Minuten lang der Reaktion unterworfen wurde. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch zu einem Gemisch aus 10 ml Ethylacetat und 10 ml Wasser zugegeben, und der pH-Wert desselben wurde mit 2-normaler Salzsäure auf 2,0 eingestellt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, nacheinander mit 5 ml Wasser

und 5 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter verminderter Druck entfernt, und zu dem so erhaltenen kristallinen Material wurde 1 ml Diethylether zugesetzt, wonach Kristalle durch Filtration gesammelt wurden, wobei 175 mg (Ausbeute 84,2%) Ethyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-(mesitylensulfonyloxy)-nicotinoyl]-acetat erhalten wurden. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren identisch mit denjenigen der Verbindung, die in Bezugsbeispiel 14 erhalten wurde.

In der gleichen Weise wie oben wurden die folgenden Verbindungen erhalten.

- Ethyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)- 5-fluor-6-methoxynicotinoyl]-acetat
- Ethyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)- 6-ethylthio-5-fluornicotinoyl]-acetat
- Ethyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)- 5-fluor-6-phenylthionicotinoyl]-acetat

Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen waren identisch mit denjenigen der betreffenden Verbindungen, die in den Bezugsbispieln 13 und 14 erhalten wurden.

#### Bezugsbeispiel 16

(1) 2,34 g 2-(2,4-Difluorphenylamino)- 5-fluor-6-hydroxynicotinsäure wurden in 24 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran suspendiert, und 2,00 g N,N'-Carbonyldiimidazol wurden unter Eiskühlung hinzugegeben, wonach das resultierende Gemisch bei Raumtemperatur 2 Stunden lang der Reaktion unterworfen wurde. Anschliessend wurden 3,50 g Magnesiummethoxycarbonylacetat zu dem Reaktionsgemisch zugesetzt, und das Gemisch wurde unter Rückfluss 1,5 Stunden lang der Reaktion unterworfen, wonach das Reaktionsgemisch zu einem Gemisch aus 150 ml Ethylacetat und 150 ml Wasser zugesetzt wurde, und der pH-Wert des Gemisches wurde mit 6-normaler Salzsäure auf 2,0 eingestellt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und nacheinander mit 80 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und 80 ml Wasser gewaschen, wonach 80 ml Wasser hinzugegeben wurden und der pH-Wert derselben mit 6-normaler Salzsäure auf 2,0 eingestellt wurde. Die organische Schicht wurde abgetrennt, nacheinander mit 80 ml Wasser und 80 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter verminderter Druck entfernt, und zu dem so erhaltenen kristallinen Material wurden 8 ml Diethylether zugesetzt, wonach Kristalle durch Filtration gesammelt wurden, wobei 1,93 g (Ausbeute 66,2%) Ethyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)- 5-fluor-6-hydroxynicotinoyl]-acetat mit einem Schmelzpunkt von 161 bis 162 °C erhalten wurden.

Schmelzpunkt: 161,5–162 °C (umkristallisiert aus Benzol)

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1725, 1665

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ -Werte: 1,29 (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3,74 (2H, s), 4,20 (2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 6,57–7,69 (4H, m), 10,17 (1H, bs), 11,52 (1H, bs)

In der gleichen Weise wie oben wurde Ethyl-2-[5-fluor-2-(4-fluorphenylamino)- 6-hydroxynicotinoyl]-acetat erhalten.

Schmelzpunkt: 185 °C (Zers.) (umkristallisiert aus Ethylacetat)

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1715, 1685

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ -Werte: 1,30 (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3,75 (2H, s), 4,25 (2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 7,08–7,34 (4H, m), 7,48 (1H, d,  $J = 7\text{Hz}$ ), 11,86 (1H, bs)

(2) Das gleiche Verfahren wie in dem obigen Abschnitt (1) wurde wiederholt mit der Ausnahme, dass die Reaktions temperatur und Reaktionsdauer in 60 °C bzw. 3 Stunden ge ändert wurde, wobei Ethyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)- 5-fluor-6-hydroxynicotinoyl]-acetat in einer Ausbeute von 34,5% erhalten wurde.

#### Bezugsbeispiel 17

700 mg 6-Chlor-2-(2,4-difluorphenylamino)- 5-fluornicotinsäure wurden in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst, und 1,13 g N,N'-Carbonyldiimidazol wurden unter Eiskühlung hinzugegeben, wonach das resultierende Gemisch bei Raumtemperatur 6 Stunden lang der Reaktion unterworfen wurde. Anschliessend wurden 990 mg Magnesiummethoxycarbonylacetat hinzugesetzt, und das resultierende Ge-

misch wurde bei 55 °C 2 Stunden lang der Reaktion unterworfen, wonach das Reaktionsgemisch zu einem Gemisch aus 75 ml Ethylacetat und 65 ml Wasser zugesetzt wurde. Der pH-Wert desselben wurde mit 6-normaler Salzsäure auf 2,0 eingestellt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, und 30 ml Wasser wurden zugesetzt, wonach der pH-Wert derselben mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung auf 7,5 eingestellt wurde. Die organische Schicht wurde abgetrennt, nacheinander mit 30 ml Wasser und 30 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter verminderter Druck entfernt, und der so erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Wako Silica Gel C-200,

<sup>15</sup> Eluierungsmittel: Benzol) gereinigt, wobei 680 mg (Ausbeute 78,9%) Ethyl-2-[6-chlor-2-(2,4-difluorphenylamino)- 5-fluornicotinoyl]-acetat erhalten wurden. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren identisch mit denjenigen der Verbindung, die in Bezugsbispiel 14 erhalten wurde.

<sup>20</sup> In der gleichen Weise wie oben wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

- Ethyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)- 5-fluor-6-methoxynicotinoyl]-acetat
- Ethyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)- 6-ethylthio-5-fluornicotinoyl]-acetat
- Ethyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)- 5-fluor-6-phenylthionicotinoyl]-acetat
- Ethyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)- 5-fluor-6-(2,4,6-trimethylbenzolsulfonyloxy)-nicotinoyl]-acetat
- Ethyl-2-[6-(4-acetyl-1-piperazinyl)- 2-(2,4-difluorphenylamino)- 5-fluornicotinoyl]-acetat

Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen waren identisch mit denjenigen der betreffenden Verbindungen, die in den Bezugsbispieln 13 und 14 erhalten wurden.

<sup>35</sup>

#### Bezugsbeispiel 18

(1) 280 mg 2-(2,4-Difluorphenylamino)- 5-fluor-6-methoxynicotinsäure wurden in 3 ml Methylenchlorid suspendiert, und 580 mg Thionylchlorid und ein Tropfen N,N-Di-

<sup>40</sup> methylformamid wurden bei Raumtemperatur hinzugegeben, wonach das resultierende Gemisch unter Rückfluss 2 Stunden lang der Reaktion unterworfen wurde. Das Lösungsmittel und das überschüssige Thionylchlorid wurden durch Destillation unter verminderter Druck entfernt, und <sup>45</sup> das so erhaltene kristalline Material wurde in 6 ml Methylenchlorid gelöst.

(2) 590 mg Diphenylmethylethylmalonat wurden in 6 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst, und 90 mg Natriumhydrid (Reinheit: 50%) wurden bei –20 °C zugesetzt, wo <sup>50</sup> nach das resultierende Gemisch bei 0 bis 10 °C 1 Stunde lang der Reaktion unterworfen wurde. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch auf –20 °C gekühlt, und die im obigen Abschnitt (1) erhaltene Methylenchloridlösung wurde bei der gleichen Temperatur zugetropft, wonach das resultieren-

<sup>55</sup> de Gemisch bei –20 bis –10 °C 30 Minuten lang der Reaktion unterworfen wurde. Zu dem Reaktionsgemisch wurden 120 mg Essigsäure zugesetzt, und das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter verminderter Druck entfernt, wo nach zu dem so erhaltenen Rückstand 20 ml Ethylacetat und <sup>60</sup> 10 ml Wasser zugegeben wurden. Der pH-Wert desselben wurde mit 2-normaler Salzsäure auf 2,0 eingestellt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, nacheinander mit 10 ml Wasser und 10 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsul-

<sup>65</sup> fat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter verminderter Druck entfernt, und zu dem so erhaltenen Rückstand wurden 5 ml Diisopropylether zugesetzt, wonach Kristalle durch Filtration gesammelt wurden, wobei

430 mg (Ausbeute 79,2%) Diphenylmethylethyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-methoxynicotinoylmalonat erhalten wurden.

Schmelzpunkt: 130–131 °C [umkristallisiert aus Benzol-n-Hexan (Volumenverhältnis 10:1)]

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1740, 1730 (Sch)

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ -Werte: 1,24 (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3,94 (3H, s), 4,28 (2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 5,14 (1H, s), 6,40–7,64 (14H, m), 7,70–8,20 (1H, m), 11,10 (1H, bs)

(3) 200 mg Diphenylmethylethyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-methoxynicotinoylmalonat wurden in 2 ml Anisol gelöst, und 2 ml Trifluoressigsäure wurden unter Eiskühlung hinzugegeben, wonach das resultierende Gemisch bei der gleichen Temperatur 10 Minuten lang der Reaktion unterworfen wurde. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter verminderterem Druck entfernt, und zu dem so erhaltenen kristallinen Material wurden 2 ml Diisopropylether zugesetzt, wonach Kristalle durch Filtration gesammelt wurden, wobei 120 mg (Ausbeute 94,3%) Ethyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-methoxynicotinoyl]-acetat erhalten wurden.

Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren identisch mit denjenigen der Verbindung, die in Bezug Beispiel 13 erhalten wurde.

#### Bezugsbeispiel 19

100 mg Ethyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-hydroxynicotinoyl]-acetat wurden in 2 ml Ethylacetat gelöst, und eine Diethyletherlösung, die 15 mg Diazomethan enthielt, wurde unter Eiskühlung hinzugegeben, wonach das resultierende Gemisch bei Raumtemperatur 30 Minuten lang der Reaktion unterworfen wurde. Anschliessend wurde Essigsäure zu dem Reaktionsgemisch zugesetzt, bis in dem Reaktionsgemisch kein Schäumen mehr verursacht wurde. Das Lösungsmittel wurde dann durch Destillation unter verminderterem Druck entfernt, und zu dem so erhaltenen kristallinen Material wurden 2 ml Diisopropylether zugesetzt, wonach Kristalle durch Filtration gesammelt wurden, wobei 80 mg (Ausbeute 77,0%) Ethyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-methoxynicotinoyl]-acetat erhalten wurden. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren identisch mit denjenigen der Verbindung, die in Bezug Beispiel 13 erhalten wurde.

#### Bezugsbeispiel 20

400 mg Ethyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-hydroxynicotinoyl]-acetat wurden in 4 ml Methylenchlorid gelöst, und 300 mg 2,4,6-Trimethylbenzolsulfonylchlorid und 150 mg Triethylamin wurden unter Eiskühlung hinzugegeben, wonach das resultierende Gemisch bei Raumtemperatur 2 Stunden lang der Reaktion unterworfen wurde. Anschliessend wurden zu dem Reaktionsgemisch 4 ml Methylenchlorid und 4 ml Wasser zugesetzt, und die organische Schicht wurde abgetrennt, nacheinander mit 4 ml Wasser und 4 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter verminderterem Druck entfernt, und zu dem so erhaltenen kristallinen Material wurden 2 ml Diethylether zugegeben, wonach Kristalle durch Filtration gesammelt wurden, wobei 520 mg (Ausbeute 85,8%) Ethyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-(2,4,6-trimethylbenzolsulfonyl-oxy)-nicotinoyl]-acetat erhalten wurden. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren identisch mit denjenigen der Verbindung, die in Bezug Beispiel 14 erhalten wurde.

In der gleichen Weise wie oben wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

– Ethyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-methoxynicotinoyl]-acetat

Schmelzpunkt: 98–99 °C (umkristallisiert aus Benzol)

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

5 NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ -Werte: 1,27 (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3,28 (3H, s), 3,93 (2H, s), 4,23 (2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 6,63–7,43 (2H, m), 7,70–8,23 (m) } (2H), 7,97 (d,  $J = 9\text{Hz}$ ) } (2H), 10,78 (1H, bs)

– Ethyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-(2,4,6-trisopropylbenzolsulfonyloxy)-nicotinoyl]-acetat

Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren identisch mit denjenigen der Verbindung, die in Bezug Beispiel 14 erhalten wurde.

#### Bezugsbeispiel 21

15 150 mg Ethyl-2-[6-chlor-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluornicotinoyl]-acetat wurden in 1,5 ml N,N-Dimethylformamid gelöst, und 70 mg Thiophenol sowie 60 mg Triethylamin wurden hinzugegeben, wonach das resultierende

20 Gemisch bei Raumtemperatur 1 Stunde lang der Reaktion unterworfen wurde. Anschliessend wurden zu dem Reaktionsgemisch 20 ml Ethylacetat und 10 ml Wasser zugegeben, und der pH-Wert desselben wurde mit 2-normaler Salzsäure auf 2,0 eingestellt. Die organische Schicht wurde abge-

25 trennt, nacheinander mit 10 ml Wasser und 10 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter verminderterem Druck entfernt, und zu dem so erhaltenen kristallinen Material wurden

30 5 ml n-Hexan zugesetzt, wonach Kristalle durch Filtration gesammelt wurden, wobei 170 mg (Ausbeute 94,6%) Ethyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-phenylthionicotinoyl]-acetat erhalten wurden. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren identisch mit denjenigen der

35 Verbindung, die in Bezug Beispiel 14 erhalten wurde.

#### Bezugsbeispiel 22

100 mg Ethyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-(2,4,6-trimethylbenzolsulfonyloxy)-nicotinoyl]-acetat wur-

40 den in 1 ml N,N-Dimethylformamid gelöst, und 17 mg Ethanthsol sowie 28 mg Triethylamin wurden hinzugegeben, wonach das resultierende Gemisch bei Raumtemperatur 4 Stunden lang der Reaktion unterworfen wurde. Anschliessend wurden zu dem Reaktionsgemisch 3 ml Ethylacetat und

45 3 ml Wasser zugesetzt, und der pH-Wert desselben wurde mit 2-normaler Salzsäure auf 1,0 eingestellt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, nacheinander mit 2 ml Wasser und 2 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat ge-

50 trocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter verminderterem Druck entfernt, und der so erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie [Wako Silica Gel C-200, Eluierungsmittel: Benzol-n-Hexan (Volumenverhältnis 1:2)] gereinigt, wobei 50 mg (Ausbeute 67,4%) Ethyl-2-

55 [2-(2,4-difluorphenylamino)-6-ethylthio-5-fluornicotinoyl]-acetat erhalten wurden. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren identisch mit denjenigen der Verbindung, die in Bezug Beispiel 14 erhalten wurde.

In der gleichen Weise wie oben wurde Ethyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-phenylthionicotinoyl]-acetat erhalten. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren identisch mit denjenigen der Verbindung, die in Bezug Beispiel 14 erhalten wurde.

#### Bezugsbeispiel 23

5,80 g Ethyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-(2,4,6-trisopropylbenzolsulfonyloxy)-nicotinoyl]-acetat wurden in 58 ml N,N-Dimethylformamid gelöst, und 1,24 g

Thiophenol sowie 1,23 g Triethylamin wurden hinzugegeben, wonach das resultierende Gemisch bei Raumtemperatur 4 Stunden lang der Reaktion unterworfen wurde. Anschliessend wurden zu dem Reaktionsgemisch 400 ml Ethylacetat und 200 ml Wasser zugesetzt, und der pH-Wert desselben wurde mit 2-normaler Salzsäure auf 2,0 eingestellt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, nacheinander mit 200 ml Wasser und 200 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter verminderter Druck entfernt, und zu dem so erhaltenen kristallinen Material wurden 50 ml n-Hexan zugesetzt, wonach Kristalle durch Filtration gesammelt wurden, wobei 3,99 g (Ausbeute 95,6%) Ethyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-phenylthionicotinoyl]-acetat erhalten wurden. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren identisch mit denjenigen der Verbindung, die in Bezugispiel 14 erhalten wurde.

In der gleichen Weise wie oben wurde Ethyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-6-ethylthio-5-fluornicotinoyl]-acetat erhalten. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren identisch mit denjenigen der Verbindung, die in Bezug Beispiel 14 erhalten wurde.

#### Bezugsbeispiel 24

1,00 g Ethyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-hydroxynicotinoyl]-acetat wurde in 10 ml wasserfreiem Acetonitril suspendiert, und 390 mg Triethylamin sowie 670 mg Diethylphosphorylchlorid wurden unter Eiskühlung hinzugegeben, wonach das resultierende Gemisch bei Raumtemperatur, 1,5 Stunden lang der Reaktion unterworfen wurde. Zu diesem Reaktionsgemisch wurden 50 ml Methylenchlorid und 50 ml Wasser zugesetzt, und die organische Schicht wurde abgetrennt, mit vier Portionen von je 50 ml Wasser gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter verminderter Druck entfernt, und zu dem so erhaltenen Rückstand wurden 15 ml n-Hexan zugesetzt, wonach die so abgeschiedenen Kristalle durch Filtration gesammelt wurden, wobei 1,26 g (Ausbeute 91,0%) Ethyl-2-[6-diethoxyphosphinyloxy]-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluornicotinoyl]-acetat mit einem Schmelzpunkt von 127 bis 130 °C erhalten wurden.

Schmelzpunkt: 131,5–133 °C (umkristallisiert aus Benzol)  
IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1740

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ -Werte: 1,30 (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 1,33 (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 1,35 (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3,95 (2H, s), 4,15 (2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 4,25 (2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 4,30 (2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 6,65–7,35 (2H, m), 7,96 (1H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ), 8,15–8,75 (1H, m), 11,05 (1H, bs)

In der gleichen Weise wie oben wurde Ethyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-6-diphenoxypyrophosphinyloxy-5-fluornicotinoyl]-acetat erhalten.

Schmelzpunkt: 85–86 °C (umkristallisiert aus Diethylether)

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1740  
NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ -Werte: 1,25 (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3,90 (2H, s), 4,20 (2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 6,30–7,60 (m) } (12H), 7,75–8,55 (2H, m), 11,07 (1H, bs), 7,22 (bs)

#### Bezugsbeispiel 25

1,40 g Ethyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-6-ethylthio-5-fluornicotinoyl]-acetat wurden in 14 ml Methylen-

chlorid gelöst, und 1,59 g m-Chlorperbenzoësäure (Reinheit: 80%) wurden unter Eiskühlung hinzugegeben, wonach das resultierende Gemisch bei Raumtemperatur 3 Stunden lang der Reaktion unterworfen wurde. Der Niederschlag wurde 5 durch Filtration entfernt, und dann wurden 10 ml Wasser zu dem so erhaltenen Filtrat zugesetzt, wonach der pH-Wert desselben mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung auf 7,5 eingestellt wurde. Die organische Schicht wurde abgetrennt, nacheinander mit 10 ml Wasser und 10 ml 10 gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter verminderter Druck entfernt, und zu dem so erhaltenen Rückstand wurden 10 ml Diethylether zugesetzt, wonach die so abgeschiedenen Kristalle durch Filtration gesammelt wurden, wobei 1,28 g (Ausbeute 84,6%) Ethyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-6-ethansulfonyl-5-fluornicotinoyl]-acetat mit einem Schmelzpunkt von 113 bis 114,5 °C erhalten wurden.

Schmelzpunkt: 114–115 °C (umkristallisiert aus Di-

20 isopropylether

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1740  
NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ -Werte: 1,24 (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 1,27 (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3,27 (2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 4,00 (2H, s), 4,18 (2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 6,55–7,10 (2H, m), 7,70–8,30 (m) } (2H), 8,03 (d,  $J = 9\text{Hz}$ ) } (2H), 10,60 (1H, bs),

In der gleichen Weise wie oben wurde Ethyl-2-[6-benzolsulfonyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluornicotinoyl]-acetat erhalten.

Schmelzpunkt: 140–141 °C (umkristallisiert aus Ethylacetat)

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1740  
NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ -Werte: 1,27 (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 4,01 (2H, s), 4,21 (2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 6,40–7,00 (2H, m), 7,20–8,20 (m) } (7H), 8,02 (d,  $J = 9\text{Hz}$ ) } (7H), 10,72 (1H, bs)

#### Bezugsbeispiel 26

40 2,0 g Ethyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-phenylthionicotinoyl]-acetat wurden in 20 ml Methylenchlorid gelöst, und 1,01 g m-Chlorperbenzoësäure (Reinheit: 80%) wurden unter Eiskühlung hinzugegeben, wonach das resultierende Gemisch bei der gleichen Temperatur 5 Stunden lang der Reaktion unterworfen wurde. Anschliessend wurde der Niederschlag durch Filtration entfernt, und 20 ml Wasser wurden zu dem so erhaltenen Filtrat zugesetzt, wonach der pH-Wert desselben mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung auf 7,5 eingestellt wurde. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit 20 ml Wasser gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter verminderter Druck entfernt, und der so erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie [Wako Silica Gel C-200, Eluierungsmittel: Benzol-Ethylacetat (Volumenverhältnis 50:1)] gereinigt, wobei 1,39 g (Ausbeute 67,1%) Ethyl-2-[6-benzolsulfonyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluornicotinoyl]-acetat mit einem Schmelzpunkt von 105 bis 106,5 °C erhalten wurden.

60 Schmelzpunkt: 107–107,5 °C (umkristallisiert aus Di-isopropylether)

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1730  
NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ -Werte: 1,25 (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3,97 (2H, s), 4,21 (2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 6,60–8,00 (8H, m), 8,30–8,85 (1H, m), 10,90 (1H, bs)

In der gleichen Weise wie oben wurde Ethyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-6-ethansulfonyl-5-fluornicotinoyl]-acetat erhalten.

Schmelzpunkt: 115–116 °C (umkristallisiert aus Diisopropylether)  
IR (K.Br),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1735  
NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ -Werte: 1,29 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1,31 (3H,

t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3,08 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4,03 (2H, s), 4,23 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 6,65–7,15 (2H, m), 7,97 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8,40–9,00 (1H, m), 10,88 (1H, bs)