



Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: **AT 392 791 B**

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2003/89

(51) Int.Cl.⁵ : **C07D 471/04**
/(C07D 471/04, 221:00, 221:00)

(22) Anmeldetag: 14. 1.1986

(42) Beginn der Patentdauer: 15.11.1990

(45) Ausgabetag: 10. 6.1991

(62) Ausscheidung aus Anmeldung Nr.: 72/86

(30) Priorität:

- 23. 1.1985 JP 9191/85 beansprucht.
- 18. 2.1985 JP 28397/85 beansprucht.
- 7. 3.1985 JP 43644/85 beansprucht.
- 3. 4.1985 JP 69061/85 beansprucht.
- 8. 5.1985 JP 97065/85 beansprucht.
- 14. 6.1985 JP 129323/85 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

GB-A 1147336 US-A 4380632 US-A 4284629 EP-A1 0009425
EP-A2 0078362

(73) Patentinhaber:

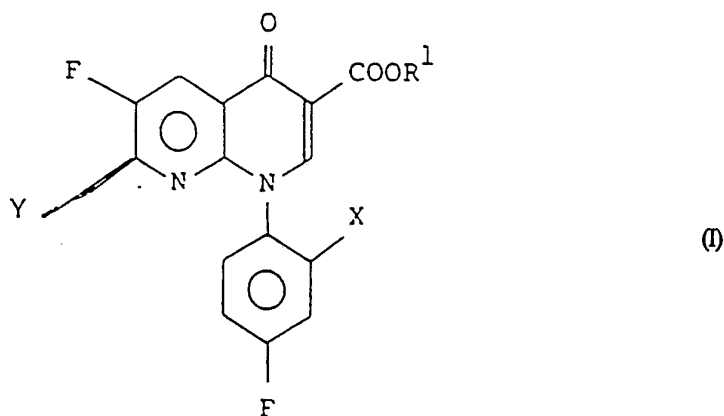
TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.
TOKYO (JP).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 1-SUBSTITUIERTEN ARYL-1,4-DIHYDRO-4-OXONAPHTHYRIDINDERIVATEN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur industriellen Herstellung eines 1-substituierten 1,4-Dihydro-4-oxo-naphthyridinderivats und eines Salzes hievon, die als Zwischenprodukte für die Herstellung eines antibakteriellen Mittels brauchbar sind.

AT 392 791 B

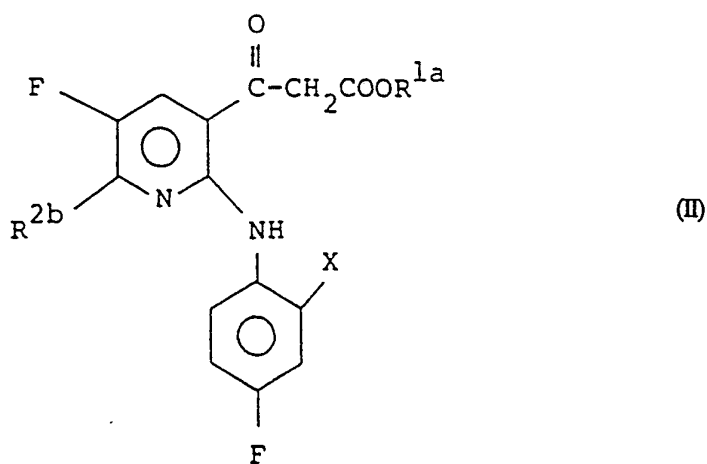
Vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung eines 1-substituierten Aryl-1,4-dihydro-4-oxonaphthyridinderivats der Formel (I) oder eines Salzes hiervon:



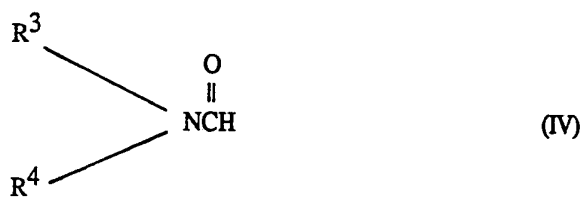
25 worin R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylschutzgruppe ist;

X ein Wasserstoffatom oder ein Fluoratom ist; und Y für ein Halogenatom steht.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel

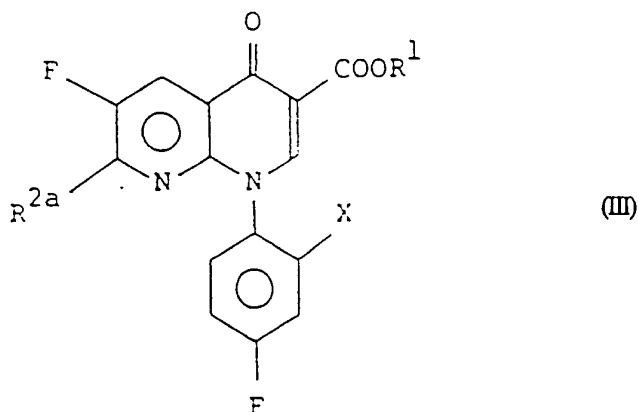


50 worin R¹ᵃ eine Carboxylschutzgruppe darstellt, R²ᵇ für eine Hydroxylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Alkoxy-, Alkansulfonyl-, Arensulfonyl-, Alkansulfonyloxy-, Arensulfonyloxy-, Dialkoxyphosphinyloxy- oder Diaryloxyphosphinyloxygruppe steht und X die oben angegebene Bedeutung besitzt, oder ein Salz hiervon mit einem Vilsmeier-Reagenz, abgeleitet von einem N,N-disubstituierten Formamid der Formel



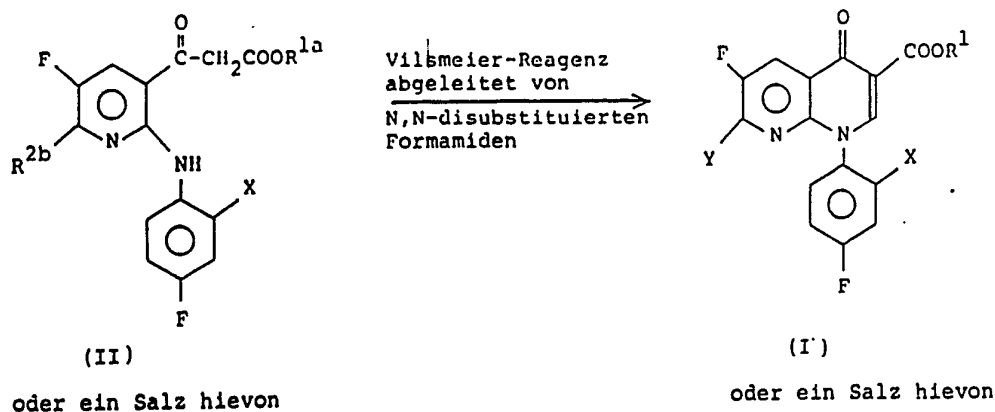
worin R^3 und R^4 , die gleich oder verschieden sein können, Alkylgruppen oder Arylgruppen bedeuten oder zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom einen Stickstoff enthaltenden gesättigten heterocyclischen Ring bilden können, der zusätzlich zum Stickstoffatom ein Schwefel- oder ein Sauerstoffatom enthalten kann, mit einem anorganischen Halogenid der Gruppe Phosphorylhalogenide und Schwefelhalogenide, oder einem organischen Halogenid der Gruppe Carbonylhalogenide, Oxalylhalogenide und Dibromtriphenylphosphoran, umsetzt, und man erforderlichenfalls die Carboxylschutzgruppe entfernt oder das erhaltene Produkt in ein Salz oder einen Ester überführt.

Im Programm und in den Zusammenfassungen des 24. I.C.A.A.C., Seiten 102 bis 104 und in der japanischen Patentanmeldung Kokai (ausgelegt) Nr. 228.479/85, wird ausgesagt, daß 1-substituierte Aryl-1,4-dihydro-4-oxonaphthyridinderivate der Formel III und Salze hiervon:



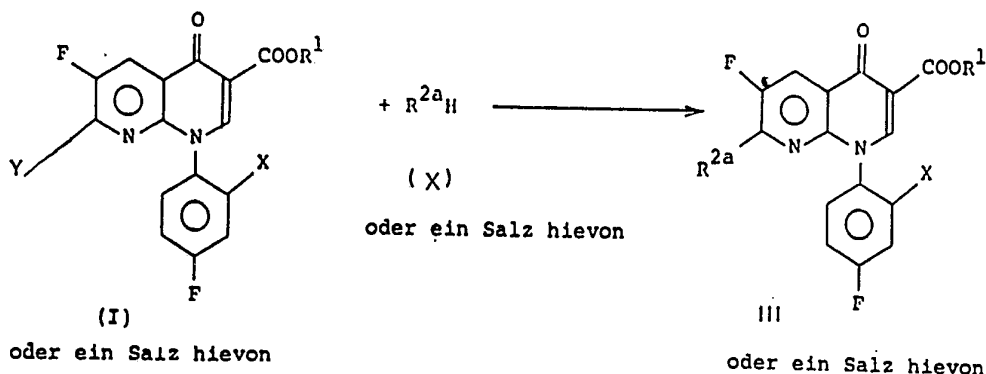
worin R^1 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben; und R^{2a} eine 3-Amino-1-pyrroldinylgruppe, in welcher die Aminogruppe geschützt sein kann, oder eine 1-Piperazinylgruppe, in welcher die Iminogruppe geschützt sein kann, darstellt, eine starke antibakterielle Wirksamkeit gegen gram-positive Bakterien und gram-negative Bakterien besitzen, und daß bei ihrer oralen oder parenteralen Verabreichung ein hoher Blutwert erzielt wird und sie ausgezeichnete Eigenschaften, wie hohe Sicherheit u. dgl., aufweisen.

Die Erfindung bezieht sich auf das folgende Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) oder deren Salze, die als Zwischenprodukte für die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (III) brauchbar sind:



In den obigen allgemeinen Formeln (I) und (II) bedeutet R^{1a} eine Carboxylschutzgruppe; R^{2b} eine Hydroxylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Alkoxy-, Alkansulfonyl-, Arensulfonyl-, Alkansulfonyloxy-, Arensulfonyloxy-, Dialkoxylphosphinyloxy- oder Diaryloxyphosphinyloxygruppe; R^1 , X und Y haben die oben angegebenen Bedeutungen.

Das vorgenannte Herstellungsverfahren ist in den folgenden bekannten Herstellungswegen dargelegt und ermöglicht in vorteilhafter Weise die industrielle Herstellung der Verbindungen der Formel (III) oder deren Salze.



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

Gegenstand der Erfindung ist die Schaffung eines Verfahrens zur industriellen und leichten Herstellung eines 1-substituierten Aryl-1,4-dihydro-4-oxonaphthyridinderivats der Formel (I) oder eines Salzes hievon, welche als Zwischenprodukte zur Herstellung eines antibakteriellen Mittels brauchbar sind.

Die Erfindung wird nachstehend im Detail erläutert.

In dieser Beschreibung umfassen die Carboxylschutzgruppen für R^1 und R^{1a} die, welche üblicherweise auf diesem Gebiet verwendet werden, wie beispielsweise die in der japanischen Patentanmeldung Kokai (offengelegt) Nr. 80.665/84 erwähnten Carboxylschutzgruppen, wie Alkyl, Benzyl, Pivaloyloxymethyl, Trimethylsilyl u. dgl.

Das Halogenatom für Y umfaßt beispielsweise Fluor, Chlor, Brom und Jod. In R^{2b} umfaßt die Alkoxygruppe beispielsweise C_{1-12} Alkoxygruppen, wie Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, Isobutoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy, Octyloxy, Dodecyloxy u. dgl.; die Alkansulfonylgruppe umfaßt beispielsweise C_{1-5} -Alkansulfonylgruppen, wie Methansulfonyl, Äthansulfonyl u. dgl.; die Arensulfonylgruppe umfaßt beispielsweise Benzolsulfonyl, Naphthalinsulfonyl u. dgl.; die Alkansulfonyloxygruppe umfaßt beispielsweise C_{1-5} Alkansulfonyloxygruppen, wie Methansulfonyloxy-, Äthansulfonyloxy u. dgl.; die Arensulfonyloxygruppe umfaßt beispielsweise Benzolsulfonyloxy, Naphthalinsulfonyloxy u. dgl.; die Dialkoxylphosphinyloxygruppe umfaßt beispielsweise Di- C_{1-5} alkoxyphosphinyloxygruppen, wie Dimethoxyphosphinyloxy, Diäthoxyphosphinyloxy, Dipropoxyphosphinyloxy, Dibutoxyphosphinyloxy u. dgl.; die Diaryloxyphosphinyloxygruppe umfaßt beispielsweise Diphenoxyphosphinyloxy u. dgl.

Die vorgenannten Alkoxy-, Alkansulfonyl-, Arensulfonyl-, Alkansulfonyloxy-, Arensulfonyloxy-, Dialkoxylphosphinyloxy- und Diaryloxyphosphinyloxygruppen für R^{2b} können durch wenigstens einen Substituenten substituiert sein, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Halogenatomen, wie Fluor, Chlor, Brom, Jod u. dgl.; Nitrogruppe; niedrig Alkylgruppen, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl u. dgl.; niedrige Alkoxygruppen, wie Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec.-Butoxy, tert.-Butoxy u. dgl.; usw.

Die N,N-disubstituierten Formamide der Formel IV umfassen beispielsweise N,N-di- C_{1-5} Alkylformamide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Diäthylformamid, N,N-Dibutylformamid u. dgl.; N- C_{1-5} Alkyl-N-arylformamide, wie N-Methylformanilid u. dgl.; N,N-Diarylformamide, wie N,N-Diphenylformamid u. dgl.; N-Formyl-stickstoffhaltige gesättigte heterocyclische Gruppen, die zusätzlich zum Stickstoffatom ein Sauerstoffatom oder Schwefelatom enthalten können, wie N-Formylpyrrolidin, N-Formylpiperidin, N-Formylmorpholin, N-Formylthiomorpholin u. dgl.; usw.

Die anorganischen und organischen Halogenide umfassen die, welche normalerweise bei der Herstellung von

Vilsmeier-Reagenzien hergestellt werden, wobei die anorganischen Halogenide beispielsweise Phosphorhalogenide, wie Phosphoroxychlorid, Phosphoroxybromid, Phosphortrichlorid, Phosphortribromid, Phosphorpentachlorid u. dgl.; Schwefelhalogenide, wie Thionylchlorid, Thionylbromid, Sulfurylchlorid u. dgl.; usw. umfassen. Die organischen Halogenide umfassen beispielsweise Carbonylhalogenide, wie Phosgen, Diphosgen, Äthylchlorcarbonat u. dgl.; Oxalylhalogenide, wie Oxalylchlorid u. dgl.; organische Phosphorhalogenide, wie Dibromtriphenylphosphoran u. dgl.; usw.

In jeder der vorgenannten Verbindungen umfaßt das Salz Salze an den basischen Gruppen, wie Aminogruppe u. dgl., und an den sauren Gruppen, wie Carboxylgruppen, Hydroxylgruppen u. dgl. Das Salz an der basischen Gruppe umfaßt beispielsweise Salze mit Mineralsäuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure u. dgl.; Salze mit organischen Carbonsäuren, wie Oxalsäure, Zitronensäure und Trifluoressigsäure u. dgl.; Salze mit Sulfonsäuren, wie Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalinsulfonsäure u. dgl.; usw. Das Salz an der sauren Gruppe umfaßt beispielsweise Salze mit Alkalimetallen, wie Natrium, Kalium u. dgl.; Salze mit Erdalkalimetallen, wie Magnesium, Kalzium u. dgl.; Ammoniumsalze; und Salze mit stickstoffhaltigen organischen Basen, wie Procain, Dibenzylamin, N-Benzyl-β-phenäthylamin, 1-Ephenamin, N,N-Dibenzyläthylendiamin, Triäthylamin, Pyridin, N,N-Dimethylanilin, N-Methylpiperidin, N-Methylmorpholin, Diäthylamin, Dicyclohexylamin u. dgl.

Das im erfindungsgemäßen Verfahren verwendete Lösungsmittel kann irgendein gegenüber der Reaktion inertes Lösungsmittel sein, wie beispielsweise aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Dichlorbenzol u. dgl.; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, Dichloräthan u. dgl.; Formamide, wie N,N-Dimethylformamid u. dgl.; usw. Diese Lösungsmittel können im Gemisch zu zweit oder zu mehreren verwendet werden.

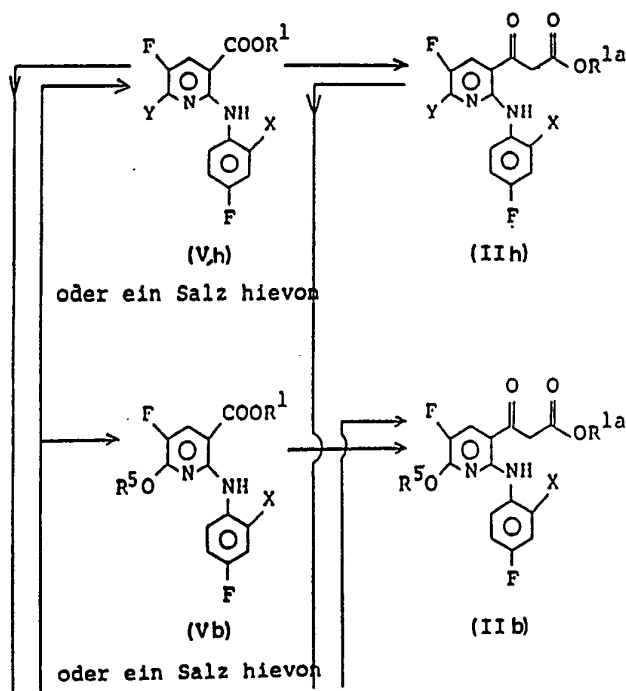
Wenn ein Vilsmeier-Reagenz in Lösung vorliegt, so kann es als Lösungsmittel eingesetzt werden. Bei der Umsetzung ist die Menge an Vilsmeier-Reagenz wenigstens äquimolar zur Verbindung der Formel (II) und beträgt vorzugsweise 2,0 bis 5,0 Mole pro Mol der letztgenannten Verbindung. Die Reaktion kann gewöhnlich bei 0 bis 150 °C, vorzugsweise bei 0 bis 90 °C während 5 min bis 30 h durchgeführt werden.

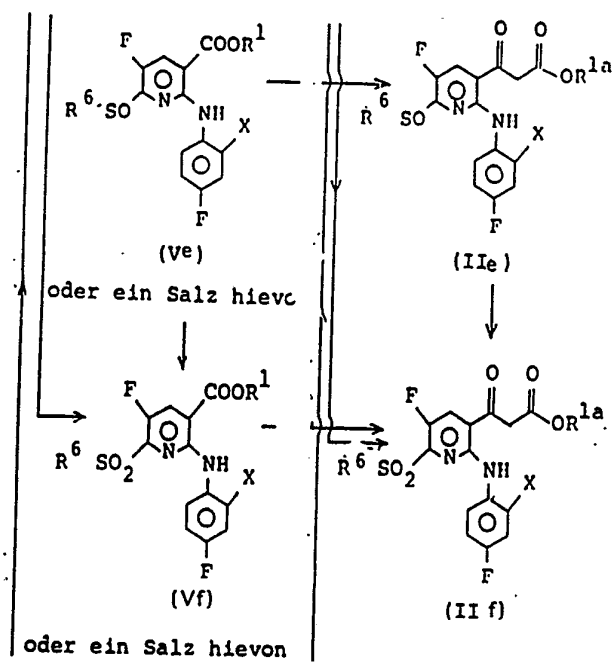
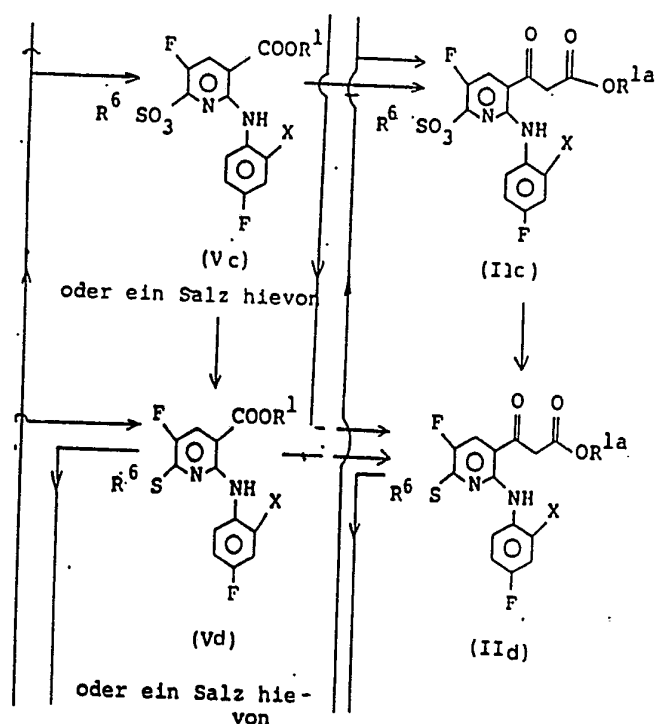
Das von N, N-disubstituierten Formamiden abgeleitete Vilsmeier-Reagenz kann erhalten werden, indem man ein N,N-disubstituiertes Formamid mit dem vorgenannten anorganischen oder organischen Halogenid in äquimolaren Mengen umsetzt, wobei die Herstellung dieses Vilsmeier-Reagenz gewöhnlich bei 0 bis 25 °C während 5 min bis 1 h erfolgen kann. Das Vilsmeier-Reagenz kann auch in situ erzeugt werden.

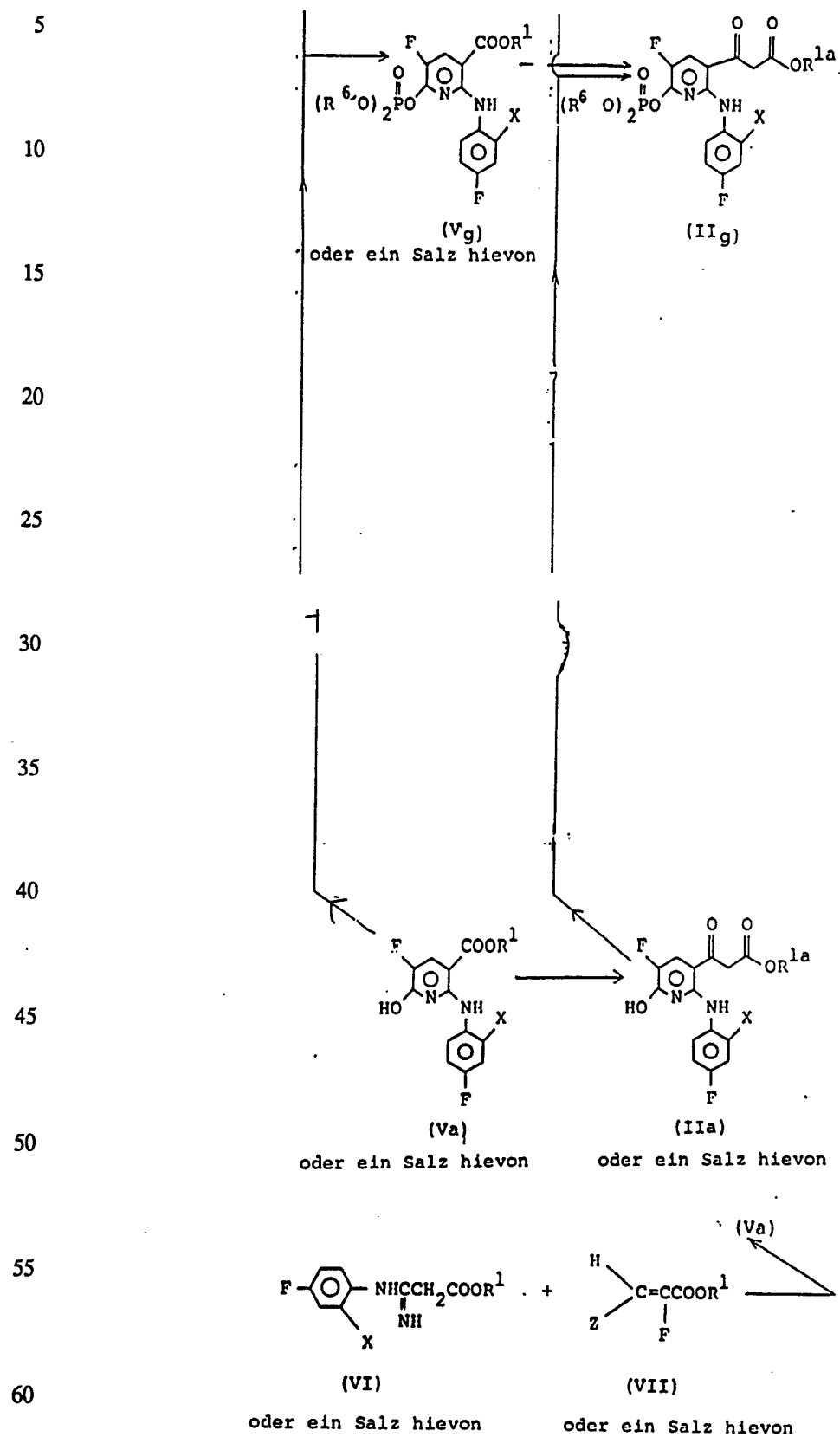
Die Reaktionsbedingungen sind nicht auf die oben angegebenen beschränkt und können je nach den eingesetzten Reaktanten variiert werden.

Die neue Ausgangsverbindung entsprechend der allgemeinen Formel (II) [einschließlich (IIa), (IIb), (IIc), (IIf) und (IIg), wie nachstehend beschrieben] und die Verbindung der allgemeinen Formel (IId) und (IIE), wie nachstehend beschrieben, oder ein Salz hiervon wird auf folgenden Herstellungswegen hergestellt:

Herstellungswegen



Herstellungsverfahren (Fortsetzung)

Herstellungswege (Fortsetzung)

Bei den vorgenannten Herstellungswegen stellt R^5O- dieselbe Alkoxygruppe dar wie unter R^{2b} angegeben;

R^6SO_2- steht für dieselbe Alkansulfonyl- oder Arensulfonylgruppe wie unter R^{2b} angegeben; $(R^6O)_2PO-$ steht für dieselbe Dialkoxyphosphinoloxy- oder Diaryloxyphosphinyloxygruppe wie unter R^{2b} angegeben; R^6S bedeutet eine Alkylthiogruppe und umfaßt beispielsweise C_{1-12} Alkylthiogruppen, wie Methylthio, Äthylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, Isobutylthio, tert.-Butylthio, Pentylthio, Hexylthio, Heptylthio, Octylthio, Dodecylthio u. dgl. oder eine Arylthiogruppe, beispielsweise Phenylthio, Naphthylthio u. dgl.; R^6SO bedeutet eine Alkansulfinylgruppe, beispielsweise C_{1-5} Alkansulfinylgruppen, wie Methansulfinyl, Äthansulfinyl u. dgl. oder eine Arensulfinylgruppe umfaßt beispielsweise Benzolsulfinyl, Naphthalinsulfinyl u. dgl.; Z bedeutet eine entfernbare Gruppe, die ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Acyloxy-, Alkansulfonyloxy-, Arensulfonyloxy-, Dialkoxyphosphinyloxy- oder Diaryloxyphosphinyloxygruppe sein kann; R^1 , R^{1a} und Y haben die oben angegebenen Bedeutungen.

Die vorgenannten Herstellungswegen werden in der Folge im Detail beschrieben.

(1) Die Verbindung der Formel (Va) oder ein Salz hievon kann erzeugt werden, indem man eine Verbindung der Formel (VI) oder ein Salz hievon, hergestellt nach der in der GB-PS Nr. 1,409,987 beschriebenen Methode, mit einer Verbindung der Formel (VII) oder einem Salz hievon, hergestellt auf der Basis der in Bull. Soc. Chim. Fr., Seiten 1.165 - 1.169 (1975), J. Chem. Soc. (C) Seiten 2206-2207 (1967) und Programm und Zusammenfassungen der 105. Zusammenkunft der Japanischen Pharmazeutischen Gesellschaft, Seite 523 (1985) beschriebenen Methode, umsetzt.

Als Lösungsmittel kann in dieser Reaktion jedes gegenüber der Reaktion inerte Lösungsmittel eingesetzt werden, wie beispielsweise Wasser; Alkohole, wie Methanol, Äthanol, Isopropylalkohol, Butylalkohol, Äthylenglycol, Methyl-Cellosolve u. dgl.; aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, u. dgl.; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, Dichloräthan u. dgl.; Äther, wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Anisol, Diäthylenglykol, Dimethyläther, Dimethylcellosolve u. dgl.; Nitrile, wie Acetonitril u. dgl.; Ketone, wie Aceton, Methyläthylketon u. dgl.; Ester, wie Methylacetat, Äthylacetat u. dgl.; Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid u. dgl.; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid- u. dgl.; usw. Diese Lösungsmittel können im Gemisch zu zweit oder zu mehreren verwendet werden.

Das Kondensationsmittel umfaßt beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Kalium-tert.-butoxid, Natriumhydrid, Natriummethoxid, Natriumäthoxid, Kaliummethoxid, Kaliumäthoxid, u. dgl.

Bei dieser Reaktion ist die angewendete Menge an Verbindung der Formel (VII) oder eines Salzes hievon nicht kritisch, obgleich sie wenigstens äquimolar ist und vorzugsweise 1,0 bis 3,0 Mole pro Mol an Verbindung der Formel (VI) beträgt. Auch diese Reaktion kann in üblicher Weise bei 0 bis 150 °C, vorzugsweise bei 15 bis 100 °C während 5 min bis 30 h durchgeführt werden.

(2) Alkylierung

Die Verbindung der Formel (Vb) oder ein Salz hievon, die Verbindung der Formel (IIb) können durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (Va) oder eines Salzes hievon, einer Verbindung der Formel (IIa) oder eines Salzes hievon mit einem Alkylierungsmittel in Gegenwart oder in Abwesenheit eines Säurebindemittels hergestellt werden.

Das Lösungsmittel, welches in der Reaktion verwendet werden kann, kann jedes beliebige, gegenüber der Reaktion inerte Lösungsmittel sein und umfaßt beispielsweise Wasser; Alkohole, wie Methanol, Äthanol, Isopropylalkohol u. dgl.; Äther, wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan u. dgl.; Ketone wie Aceton, Methyläthylketon u. dgl.; Ester wie Methylacetat, Äthylacetat u. dgl.; aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol u. dgl.; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform u. dgl.; Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid u. dgl.; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid u. dgl.; usw. Diese Lösungsmittel können im Gemisch zu zweit oder zu mehreren verwendet werden. Das Alkylierungsmittel umfaßt beispielsweise Diazoalkane, wie Diazomethan, Diazoäthan u. dgl.; Dialkylsulfate wie Dimethylsulfat, Diäthylsulfat u. dgl.; Alkylhalogenide, wie Methyljodid, Methylbromid, Äthylbromid u. dgl.; usw.

Wenn als Alkylierungsmittel ein Dialkylsulfat oder ein Alkylhalogenid verwendet wird, so kann ein Säurebindemittel eingesetzt werden.

Beispiele von Säurebindemitteln sind anorganische Basen, wie Alkalihydroxid und Alkalicarbonat u. dgl.; Amine, wie Trimethylamin, Triäthylamin, Tributylamin, N-Methylpiperidin, N-Methylmorpholin, Lutidin, Colidin, Pyridin u. dgl. Die Menge an eingesetztem Dialkylsulfat oder Alkylhalogenid, welche die Alkylierungsmittel sind, und die Menge an gegebenenfalls verwendetem Säurebindemittel sind zumindest äquimolar und betragen vorzugsweise 1,0 bis 2,0 Mole pro Mol der Verbindung gemäß Formel (Va) oder eines Salzes hievon oder der Verbindung der Formel (IIa) oder eines Salzes hievon. In diesem Falle kann die Reaktion gewöhnlich bei 0 bis 150 °C, vorzugsweise 0 bis 50 °C, während 5 min bis 30 h durchgeführt werden;

Wenn ein Diazoalkan als Alkylierungsmittel verwendet wird, so ist dessen Menge zumindest äquimolar und

beträgt vorzugsweise 1,0 bis 1,5 Mole pro Mol der Verbindung der Formel (Va) oder eines Salzes hiervon oder der Verbindung der Formel (IIa) oder eines Salzes hiervon. In diesem Falle kann die Umsetzung gewöhnlich bei 0 bis 50 °C, vorzugsweise 0 bis 25 °C während 5 min bis 30 h durchgeführt werden.

5 (3) Halogenierung

Die Verbindung der Formel (Vh) oder ein Salz hiervon kann durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (Va) oder eines Salzes hiervon mit einem Halogenierungsmittel erhalten werden. Das Lösungsmittel, welches bei der Umsetzung eingesetzt werden kann, kann jedes gegenüber der Reaktion inerte Lösungsmittel sein, wie beispielsweise aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol u. dgl.; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, Dichloräthan u. dgl.; Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid u. dgl.; usw. Diese Lösungsmittel können im Gemisch zu zweit oder zu mehreren eingesetzt werden. Die Halogenierungsmittel umfassen beispielsweise Phosphoroxychlorid, Phosphoroxybromid, Phosphorpentachlorid, Phosphorpentabromid, Phosphortrichlorid, Thionylchlorid, Phosgen u. dgl., sie können im Gemisch zu zweit oder zu mehreren und als Lösungsmittel eingesetzt werden. Die Menge an verwendetem Halogenierungsmittel ist zumindest äquimolar zur Verbindung der Formel (Va) oder eines Salzes hiervon. Die Umsetzung kann gewöhnlich bei 0 bis 150 °C, vorzugsweise 50 bis 110 °C während 30 min bis 30 h durchgeführt werden.

20 (4) Sulfonylierung

Die Verbindung der Formel (Vc) oder ein Salz hiervon und die Verbindung der Formel (IIc) kann erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel (Va) oder ein Salz hiervon und eine Verbindung der Formel (IIa) oder ein Salz hiervon mit einem Sulfonylierungsmittel in Gegenwart oder in Abwesenheit eines Säurebindemittels umsetzt. Das Lösungsmittel, welches bei der Umsetzung verwendet wird, kann jedes beliebige, gegen die Reaktion inerte Lösungsmittel sein und umfaßt beispielsweise Wasser; aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol u. dgl.; Äther, wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Anisol, Diäthylenglykoldimethyläther u. dgl.; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, Dichloräthan u. dgl.; Ketone, wie Aceton, Methyläthylketon u. dgl.; Nitrile, wie Acetonitril u. dgl.; Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid u. dgl.; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid u. dgl.; Hexamethylphosphoramid; Pyridin; usw. Diese Lösungsmittel können im Gemisch zu zweit oder zu mehreren eingesetzt werden. Beispiele von Sulfonylierungsmitteln sind Alkansulfonyl- und Arensulfonylhalogenide, wie Methansulfonylchlorid, Trifluormethansulfonylchlorid, Äthansulfonylchlorid, 1-Methyläthansulfonylchlorid, 1,1-Dimethyläthansulfonylchlorid, Benzolsulfonylchlorid, Toluolsulfonylchlorid, Nitrobenzolsulfonylchlorid, Chlorbenzolsulfonylchlorid, 2,5-Dichlorbenzolsulfonylchlorid, 2,3,4-Trichlorbenzolsulfonylchlorid, 2,4,5-Trichlorbenzolsulfonylchlorid, 2,4,6-Trimethylbenzolsulfonylchlorid, 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonylchlorid, Naphthalinsulfonylchlorid u. dgl.; Alkansulfonsäure- und Arensulfonsäureanhydride, wie Methansulfonsäureanhydrid, Toluolsulfonsäureanhydrid u. dgl.; usw. Das Säurebindemittel umfaßt auch anorganische und organische Basen, wie Triäthylamin, Diisopropyläthylamin, 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Kalium-tert.-butoxid, Natriumhydrid, Alkalihydroxide, Alkalicarbonat u. dgl.

Die Menge an verwendetem Sulfonylchlorid und die Menge an gegebenenfalls eingesetztem Säurebindemittel sind wenigstens äquimolar, vorzugsweise 1,0 bis 2,0 Mole pro Mol der Verbindung der Formel (Va) oder eines Salzes hiervon oder der Verbindung der Formel (IIa) oder eines Salzes hiervon. Die Umsetzung wird gewöhnlich bei -10 bis 150 °C, vorzugsweise 0 bis 80 °C während 5 min bis 30 h durchgeführt.

45 (5) Thiolierung

Um die Verbindung der Formel (IId) aus der Verbindung der Formel (IIh) oder einem Salz hiervon oder die Verbindung der Formel (IIc) und die Verbindung der Formel (Vd) oder ein Salz hiervon aus der Verbindung der Formel (Vh) oder (Vc) oder einem Salz hiervon herzustellen, kann die Verbindung der Formel (IIh), (IIc), (Vh) oder (Vc) oder ein Salz hiervon mit einem Thiol oder einem Salz hiervon, wie Methanthiol, Äthanthiol, n-Propanthiol, 1-Methyläthanthiol, Isobutanthiol, 1,1-Dimethyläthanthiol, Pentanthiol, Hexanthiol, Heptanthiol, Octanthiol, Dodecanthiol, Thiophenol, Naphthalinthiol oder dgl. in Gegenwart oder in Anwesenheit eines Säurebindemittels umgesetzt werden. Beispiele von Salzen des Thiols sind Salze der Säuregruppen, wie sie im Falle der Verbindung der Formel (I) oder II beschrieben wurden, od. dgl. Das Lösungsmittel, welches bei der Umsetzung verwendet werden kann, kann irgendein beliebiges, gegen die Reaktion inertes Lösungsmittel sein, wie z. B. aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol u. dgl.; Äther, wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Anisol, Diäthylenglykoldiäthyläther u. dgl.; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Methylenchlorid, Chloroform, Dichloräthan u. dgl.; Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid u. dgl.; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid u. dgl.; usw. Diese Lösungsmittel können im Gemisch zu zweit oder zu mehreren eingesetzt werden. Beispiele von Säurebindemitteln sind anorganische Basen, wie Alkalihydroxide, Natriumhydrid, Alkalicarbonat u. dgl.; und organische Basen, wie Trimethylamin, Triäthylamin, Diisopropyläthylamin, DBU, Kalium-tert.-butoxid, Tributylamin, Pyridin, N-Methylpiperidin, N-Methylmorpholin, Lutidin, Collidin u. dgl. Die Menge an eingesetztem Thiol oder Salz hiervon und die Menge an gegebenenfalls verwendetem Säurebindemittel ist zumindest äquimolar und vorzugsweise 1,0 bis 2,0 Mol pro

Mol der Verbindung der Formel (IIb) oder (IIc) oder der Verbindung der allgemeinen Formel (Vh) oder (Vc) oder von Salzen hiervon. Die Umsetzung kann gewöhnlich bei 0 bis 150 °C, vorzugsweise 0 bis 70 °C während 5 min bis 30 h durchgeführt werden.

5 (6) Phosphorylierung

Die Verbindungen der Formel (IIg) und (Vg) oder Salze hiervon können durch Umsetzung der Verbindungen der Formeln (IIa), und (Va) oder Salzen hiervon mit einem Phosphorylierungsmittel in Gegenwart oder in Abwesenheit eines Säurebindemittels erhalten werden.

10 Das Lösungsmittel, welches bei der Umsetzung verwendet werden kann, kann jedes gegenüber der Reaktion inerte Lösungsmittel sein, und umfaßt insbesondere dieselben Lösungsmittel, die bei der vorgenannten Sulfonylierung verwendet wurden. Das Phosphorylierungsmittel umfaßt beispielsweise Dialkylphosphorylhalogenide, wie Dimethylphosphorylchlorid, Diäthylphosphorylchlorid, Dipropylphosphorylchlorid, Dibutylphosphorylchlorid u. dgl.; Diarylphosphorylhalogenide, wie Diphenylphosphorylchlorid u. dgl.; usw.

15 Das Säurebindemittel welches bei der Umsetzung verwendet werden kann, umfaßt insbesondere dieselben Säurebindemittel, wie sie bei der vorgenannten Sulfonylierung eingesetzt wurden. Die Menge an verwendetem Phosphorylierungsmittel und die Menge an gegebenenfalls eingesetztem Säurebindemittel ist wenigstens äquimolar und vorzugsweise 1,0 bis 1,5 Mol pro Mol der Verbindung der Formel (IIa) oder (Va) oder eines Salzes hiervon. Die Umsetzung kann gewöhnlich bei 0 bis 150 °C, vorzugsweise bei 0 bis 50 °C, während 5 min bis 30 h durchgeführt werden.

(7) Oxidation

Die Verbindungen der Formeln (IIe) und (IIf) können hergestellt werden, indem man die Verbindung der Formel (IId) mit einem Oxidationsmittel unter den entsprechenden Bedingungen umsetzt; und die Verbindungen der Formeln (Ve) und (Vf) oder Salze hiervon können hergestellt werden, indem man die Verbindung der Formel (Vd) mit einem Oxidationsmittel unter den entsprechenden Bedingungen umsetzt.

Das Lösungsmittel, welches bei der obigen Oxidation verwendet werden kann, kann jedes gegenüber der Reaktion inerte Lösungsmittel sein, und umfaßt beispielsweise aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol u. dgl.; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, Dichloräthan u. dgl.; Äther, wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan u. dgl.; Fettsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure u. dgl.; Wasser; usw. Diese Lösungsmittel können im Gemisch zu zweit oder zu mehreren eingesetzt werden. Beispiele von Oxidationsmitteln sind organische Persäuren, wie Perameisensäure, Peressigsäure, Perbenzoesäure, m-Chlorperbenzoesäure u. dgl.; Wasserstoffperoxid; Perjodsäure; Natriummetaperjodat; Kaliummetaperjodat; Kaliumpermanganat; Ozon; usw.

35 Ein für die Herstellung der Verbindung der Formel (IIe) oder der Verbindung der Formel (Ve) oder Salzen hiervon (Sulfoxide) besonders bevorzugtes Oxidationsmittel sind organische Persäuren, Natriummetaperjodat, Kaliummetaperjodat, u. dgl. die Menge an eingesetztem Oxidationsmittel liegt bei 1,0 bis 1,2 Mol pro Mol der Verbindung der Formel (IId) oder der Verbindung der Formel (Vd) oder eines Salzes hiervon.

40 Ein für die Herstellung der Verbindung der Formel (IIf) oder der Verbindung der Formel (Vf) oder von Salzen hiervon besonderes bevorzugtes Oxidationsmittel sind organische Persäuren, Wasserstoffperoxid u.dgl., und die Menge des verwendeten Oxidationsmittels beträgt 2,0 bis 2,5 Mol pro Mol der Verbindung der Formel (IId) oder der Verbindung der Formel (Vd) oder eines Salzes hiervon. Die Verbindung der Formel (IIe) oder die Verbindung der Formel (Ve) oder ein Salz hiervon kann gegebenenfalls weiter zu Sulfonen oxidiert werden. Diese Umsetzungen können gewöhnlich bei 0 bis 100 °C, vorzugsweise bei 0 bis 30 °C während 5 min bis 30 h durchgeführt werden.

50 (8) Die Verbindungen der Formel (IIa), (IIb), (IIc), (IIf) und (IIg) oder Salze hiervon [nämlich die Verbindungen der Formel (II) oder deren Salze] können aus den in der Carboxylgruppe der Verbindungen der Formel (V) reaktiven Derivate, welche die Verbindungen der Formeln (Va), (Vb), (Vc), (Vf) und (Vg), worin R' ein Wasserstoffatom ist, umfassen, oder Salzen hiervon bzw. die Verbindungen der Formeln (IId), (IIe) und (IIh) oder Salze hiervon können auch aus den in der Carboxylgruppe der Verbindungen der Formeln (Vd), (Ve) und (Vh) reaktiven Derivaten oder Salzen hiervon auf folgende Weise erhalten werden:

55

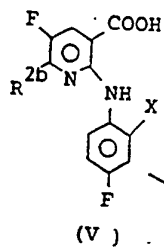
60

5

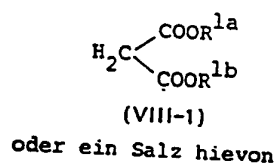
In der Carboxylgruppe reaktives
Derivat von

10

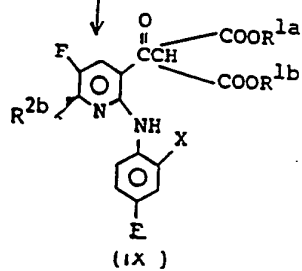
15



20



25



30

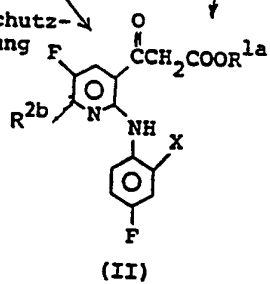
35

oder ein Salz hiervon

40

Entfernung der Carboxylschutz-
gruppe und Decarboxylierung

45



50

oder ein Salz hiervon

55

60

In den obigen Formeln haben R^{1a} , R^{2b} und X dieselben Bedeutungen wie oben angegeben und steht R^{1b} für eine Carboxylschutzgruppe, welche dieselben Beispiele wie von R^{1a} einschließt und die gleich oder verschieden von R^{1a} sein kann.

Beispiele von in der Carboxylgruppe reaktiven Derivate der Verbindung der Formel (V) sind Halogenide, wie das Säurechlorid, das Säurebromid u. dgl.; Säureanhydride; gemischte Säureanhydride mit Monoäthylcarbonat u. dgl.; aktive Ester, wie Dinitrophenylester, Cyanomethylester, Succinimidester u. dgl.; aktive Säureamide mit Imidazol od. dgl.; usw.

Die Salze der Verbindungen der Formeln (VIII-1) und (VIII-2) sind beispielsweise Salze mit Alkalimetallen, wie Lithium, Kalium, Natrium u. dgl.; Salze mit Erdalkalimetallen, wie Magnesium u. dgl.; Salze mit Magnesiumäthoxid; usw.

Desgleichen umfassen die Salze der Verbindungen der Formel (IX) dieselben Salze, die im Zusammenhang mit den Salzen der Verbindung der Formel (I) u. dgl. erwähnt wurden.

Die Verbindung der Formel (II) oder (IX) oder ein Salz hievon kann hergestellt werden, indem man ein in der Carboxylgruppe reaktives Derivat der Verbindung der Formel (V) mit einer Verbindung der Formel (VIII-2) oder einem Salz hievon oder einer Verbindung der Formel (VIII-1) oder einem Salz hievon in einem entsprechenden Lösungsmittel umsetzt. Das verwendete Lösungsmittel kann jedes gegenüber der Reaktion inerte Lösungsmittel sein und umfaßt beispielsweise Alkohole, wie Methanol, Äthanol, Isopropylalkohol u. dgl.; aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol u. dgl.; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, Dichloräthan u. dgl.; Äther, wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan u. dgl.; Nitrile, wie Acetonitril u. dgl.; Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid u. dgl.; usw.

Desgleichen ist die Menge an eingesetzter Verbindung der Formel (VIII-1) oder (VIII-2) oder eines Salzes hievon wenigstens äquimolar, vorzugsweise 1,0 bis 2,5 Mole des in der Carboxylgruppe reaktiven Derivats der Verbindung der Formel (V). Die Reaktion kann gewöhnlich bei -50 bis 100 °C, vorzugsweise bei -20 bis 70 °C während 5 min bis 30 h durchgeführt werden.

Um die Verbindung der Formel (IX) oder ein Salz hievon in eine Verbindung der Formel (II) oder ein Salz hievon überzuführen, kann die Verbindung der Formel (IX) oder ein Salz hievon einer Entfernung der Carboxylschutzgruppe von R^1 und einer Decarboxylierung unter Verwendung von Trifluoressigsäure in Anisol oder p-Toluolsulfonsäure in einem wasserhaltigen Lösungsmittel unterworfen werden.

Von jeder der in den vorgenannten Stufen erhaltenen Verbindung kann gegebenenfalls in an sich bekannter Weise die Schutzgruppe entfernt werden, um die entsprechende freie Carbonsäure zu erhalten. Weiters kann die freie Carbonsäure gegebenenfalls einer Salzbildungsreaktion oder einer Veresterung in an sich bekannter Weise unterworfen werden, um das entsprechende Salz oder den Ester zu gewinnen.

Die im Zuge der vorgenannten Reaktionen erhaltenen Verbindungen können nach konventionellen Methoden isoliert oder abgetrennt werden oder sie können ohne Isolierung oder Abtrennung in den folgenden Umsetzungen eingesetzt werden.

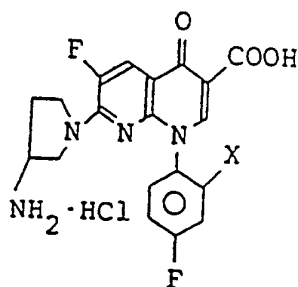
Das erfindungsgemäße Verfahren ist industriell sehr vorteilhaft, da die Verbindung der Formel (I) oder ein Salz hievon ohne den Weg über ein 2,6-Dichlor-5-fluorpyridinderivat erhalten werden kann, welches in den im genannten Programm und in der Zusammenfassung des 24. I.C.A.A.C. und in der japanischen Patentanmeldung Kokai (offengelegt) Nr. 228.479/85 geoffenbarten Verfahren ein Zwischenprodukt ist (dieses Derivat verursacht Gesundheitsschäden, wie Hautausschläge od. dgl.).

Nachstehend ist die antibakterielle Aktivität typischer Verbindungen der allgemeinen Formel (III), synthetisiert aus dem Zwischenprodukt der allgemeinen Formel (I) der vorliegenden Erfindung aufgezeigt.

Testmethode

Nach der Standardmethode der Japan Society of Chemotherapy [CHEMOTHERAPY, 29 (1), 76-79 (1981)] wurde eine Bakterienlösung, erhalten durch Züchtung in einer Herzinfusionsbrühe (Heart Infusion broth) (hergestellt von Eiken Kagaku) bei 37 °C während 20 h, auf ein Herzinfusionsagar (Heart Infusion agar) enthaltend ein Arzneimittel inokuliert und bei 37 °C 20 h lang gezüchtet, wonach das Bakterienwachstum ermittelt wurde, um die Minimalkonzentration festzustellen, bei der das Wachstum der Bakterien als MIC ($\mu\text{g/ml}$) inhibiert wurde. Die Menge an inokulierten Bakterien betrug 10^4 Zellen/Platte (10^6 Zellen/ml). Die MIC-Werte der folgenden Testverbindungen sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1



Bacteria \ 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. anitratus 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 Verbindung der Formel III oder ein Salz hiervon als Arznei oder Medizin verwendet wird, so wird sie vorteilhaft mit Trägern kombiniert, die in herkömmlichen pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden, und wird zu Tabletten, Kapseln, Pulvern, Sirupen, Granulaten, Suppositorien, Salben, Injektionen u. dgl. in üblicher Weise verarbeitet. Die Verabreichungswege, Dosierungen und die Anzahl der Verabreichungen können je nach den Symptomen beim Patienten entsprechend variiert werden, beispielsweise kann die orale oder parenterale Verabreichung (beispielsweise durch Injektion, Tropfen, rektale Verabreichung) an eine erwachsene Person gewöhnlich in einer Menge von 0,1 bis 100 mg/kg/Tag in einem oder in mehreren Anteilen erfolgen.

Die Erfindung wird nachstehend unter Bezugnahme auf Bezugsbeispiele und Beispiele, ohne auf diese beschränkt zu sein, näher erläutert.

Die in den Bezugsbeispielen und Beispielen verwendeten Symbole haben folgende Bedeutung:

Me: Methylgruppe, Et: Äthylgruppe, i-Pr: Isopropylgruppe.

Beispiel 1:

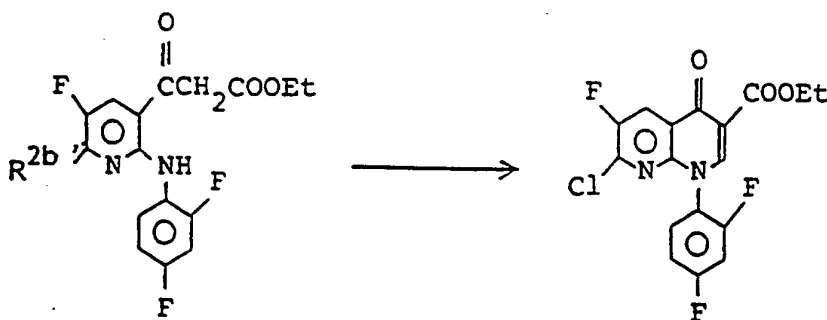
(1) In 4 ml N,N-Dimethylformamid wurden 250 mg Phosphoroxychlorid unter Eiskühlung eingetropt, wonach 200 mg Äthyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-methoxynicotinoyl]acetat nach 10 Minuten langem Rühren bei derselben Temperatur hinzugefügt wurden. Das resultierende Gemisch wurde 3,5 Stunden lang

bei 50-60 °C umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde in 50 ml Eiswasser geschüttet und mit 20 ml Chloroform versetzt, wonach die organische Schicht abgetrennt, mit 20 ml Wasser gewaschen und sodann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet wurde. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der auf diese Weise erhaltene Rückstand mit 5 ml Diäthyläther versetzt, wonach die Kristalle durch Filtration aufgenommen wurden. Es wurden 150 mg (Ausbeute 72,2 %) Äthyl-7-chlor-6-fluor-1-(2,4-difluorphenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 217-220 °C erhalten. Dieses Produkt wurde aus einem Aceton-Methanol-Gemisch (1 : 1 Volumen) umkristallisiert, um Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 219-221 °C zu erhalten.

- 10 Elementaranalysenwerte für $C_{17}H_{10}N_2O_3ClF_3$
 Berechnet für (%): C, 53,35; H, 2,63; N, 7,32
 Gefunden (%): C, 53,61; H, 2,47; N, 6,96

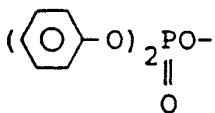
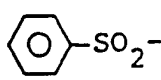
- 15 (2) Die unter (1) beschriebene Arbeitsweise wurde wiederholt, wobei die in Tabelle 2 angegebenen Ausgangsmaterialien verwendet wurden, um die in Tabelle 2 angegebenen Zielverbindungen in den der Tabelle 2 entnehmbaren Ausbeuten zu erhalten.

Tabelle 2



Ausgangsverbindung R^{2b}	Ausbeute an Zielverbindung (%)
HO-	88.9
MeSO ₃ ⁻	96.6
	84.8
	84.6

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Ausgangsverbindung R ^{2b}	Ausbeute an Zielverbindung (%)
	76.9
EtSO ₂ ⁻	76.5
	78.9

Die physikalischen Eigenschaften der Zielverbindung waren identisch mit denen der Verbindung, die unter (1) erhalten wurden.

(3) Die unter (1) beschriebene Verfahrensweise wurde wiederholt, wobei Äthyl-2-[2-(4-fluorphenylamino)-5-fluor-6-hydroxynicotinoyl]acetat eingesetzt wurde, um Äthyl-7-chlor-1-(4-fluorphenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat in einer Ausbeute von 74,9 % zu erhalten.

Schmelzpunkt: 230-232 °C (umkristallisiert aus Aceton)

IR (KBr) cm⁻¹: ν_{C=O} 1730, 1700

NMR (CDCl₃) 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 C₁₇H₁₁N₂O₃ClF₂

Berechnet für (%): C, 55,98; H, 3,04; N, 7,68

Gefunden (%): C, 56,09; H, 2,92; N, 7,68

(4) Die unter (1) angegebene Verfahrensweise wurde wiederholt, mit der Ausnahme, daß das Phosphoroxychlorid durch eines der in Tabelle 3 angegebenen Halogenide ersetzt wurde, um die in der Tabelle 3 angegebenen Ergebnisse zu erzielen.

Tabelle 3

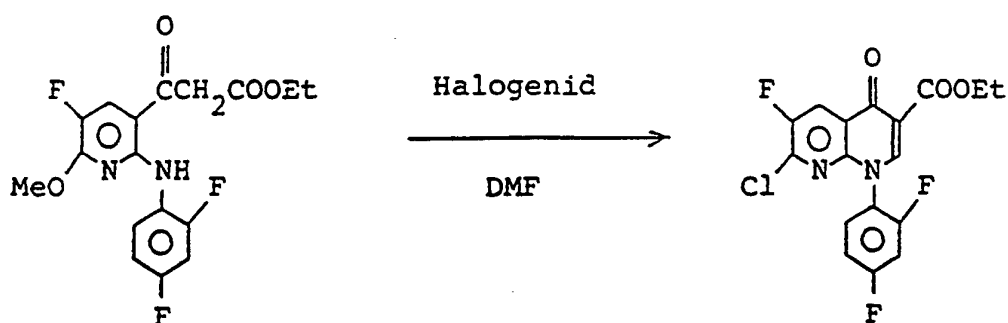


Tabelle 3 (Fortsetzung)

5	Halogenid (Beschichtungsmenge)	Menge an erhaltener Zielverbindung (Ausbeute)
	Diphosgen (160 mg)	150 mg (72.2 %)
10	Phosphorpentachlorid (340 mg)	145 mg (69.8 %)
15	Phosphortrichlorid (225 mg)	125 mg (60.1 %)

In den jeweiligen Fällen waren die physikalischen Eigenschaften der Zielverbindungen identisch mit denen der Verbindungen, die unter (1) erhalten wurden.

20 Beispiel 2:

(1) In 2 ml 1,2-Dichloräthan wurden 130 mg N,N-Dimethylformamid gelöst und unter Eiskühlung 270 mg Phosphoroxychlorid eingetropft, wonach das resultierende Gemisch 10 Minuten lang bei derselben Temperatur umgesetzt wurde. Hierauf wurden 200 mg Äthyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-methoxy-nicotinoyl]-acetat zum Reaktionsgemisch hinzugefügt und wurde das resultierende Gemisch 4,5 Stunden lang unter Rückfluß umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde in 30 ml Wasser geschüttet und sodann mit 30 ml Chloroform versetzt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, nacheinander mit 20 ml Wasser und 20 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und sodann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der auf diese Weise erhaltene Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt [Wako Silica Gel C-200, Elutionsmittel: Benzol-Äthylacetat (10 : 1, Volumen)], wobei 130 mg (Ausbeute 62,6 %) Äthyl-7-chlor-1-(2,4-difluorphenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat erhalten wurden. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren identisch zu denen der Verbindung, die in Beispiel 1 erhalten wurde.

(2) Die unter (1) beschriebene Arbeitsweise wurde wiederholt, mit der Ausnahme, daß das N,N-Dimethylformamid durch 160 ml N-Formylpyrrolidin ersetzt wurde, wobei 135 mg (Ausbeute 65,0 %) Äthyl-7-chlor-1-(2,4-difluorphenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat erhalten wurden. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren identisch zu denen der Verbindung, die in Beispiel 1 (1) erhalten wurde.

40 Beispiel 3:

In 10 ml konzentrierter Salzsäure wurden 500 mg Äthyl-7-chlor-1-(2,4-difluorphenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat suspendiert und die resultierende Suspension wurde 1 h lang unter Rückfluß umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 10 ml Wasser verdünnt und die auf diese Weise gebildeten Kristalle durch Filtration aufgenommen und sodann 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-Äthanol (2 : 1, Volumen)).

50 Bezugsbeispiel 1:

(1) In 300 ml Äthylacetat wurden 50 g Äthyl-β-imino-β-phenoxypropionat-Hydrochlorid und 27,8 g 2,4-Difluoranilin suspendiert und die resultierende Suspension wurde 2 Stunden lang unter Rückfluß umgesetzt. Die ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt und mit zwei 200 ml-Anteilen Äthylacetat gewaschen, wobei 47 g (Ausbeute 82,2 %) Äthyl-N-(2,4-difluorphenyl)amidinoacetat-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 196-197 °C erhalten wurden.

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

NMR (DMSO- d_6) δ 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)

60

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

- Methyl-N-(2,4-difluorphenyl)amidinoacetat-Hydrochlorid

5 Schmelzpunkt: 192-193 °C

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

NMR (DMSO- d_6) δ Werte:

10 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

15

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

NMR (DMSO- d_6) δ Werte:

20 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) In einem Gemisch von 92 ml Wasser und 92 ml Methylenchlorid wurden 23,0 g Methyl-N-(2,4-difluorphenyl)amidinoacetat-Hydrochlorid gelöst und der pH-Wert der Lösung wurde mit 2 N wässriger Natriumhydroxidlösung auf 13 eingestellt. Hierauf wurde die organische Schicht abgetrennt, nacheinander mit 50 ml Wasser und 50 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Diese Lösung wurde mit 27,1 g des Natriumsalzes von Äthyl- α -formyl- α -fluoracetat bei Raumtemperatur versetzt und das resultierende Gemisch wurde 4 Stunden lang unter Rückfluß umgesetzt, wonach das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt wurde. Der so erhaltene Rückstand wurde mit 92 ml Wasser und 46 ml Äthylacetat versetzt und die ausgefallenen Kristalle durch Filtration aufgenommen. Die auf diese Weise erhaltenen Kristalle wurden in 184 ml Wasser suspendiert und der pH-Wert der Suspension mit 6 N Salzsäure auf 1,0 eingestellt. Das so erhaltene kristalline Material wurde mit 46 ml Wasser und 46 ml Isopropylalkohol versetzt, wonach die Kristalle durch Filtration aufgenommen wurden. Es wurden auf diese Weise 15,0 g (Ausbeute 57,9 %) Methyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-hydroxynicotinat mit einem Schmelzpunkt von 222-223 °C erhalten.

35 Schmelzpunkt: 222-223 °C (umkristallisiert aus Äthylacetat)

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

NMR (TFA- d_1) δ Werte:

40 4,06 (3H, s), 6,71-7,65 (3H, m), 8,12 (1H, d, $J=11\text{Hz}$)

In derselben wie oben beschriebenen Weise wurden folgende Verbindungen erhalten:

- Äthyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-hydroxynicotinat

45

Schmelzpunkt: 177-178 °C (umkristallisiert aus Äthylacetat)

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

NMR (TFA- d_1) δ Werte:

50 1,52 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 4,50 (2H, 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

55 Schmelzpunkt: 227-228 °C (umkristallisiert aus Äthylacetat)

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

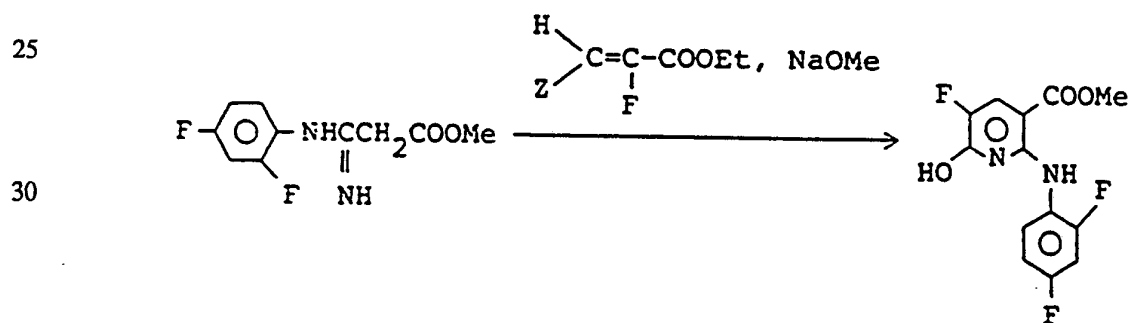
NMR (TFA-d₁) δ Werte:

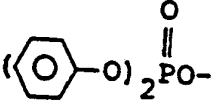
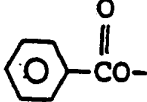
4,05 (3H, s), 6,89-7,53 (4H, m), 8,11 (1H, d, J=11Hz)

(3) In einem Gemisch von 5 ml Wasser und 5 ml Methylenchlorid wurden 500 mg Methyl-N-(2,4-difluorphenyl)amidinoacetat-Hydrochlorid gelöst und der pH-Wert der resultierenden Lösung mit 2 N 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 sodann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Diese Lösung wurde mit 820 mg Äthyl-3-(4-methylbenzolsulfonyloxy)-2-fluoracrylat versetzt, wonach 120 mg Natriummethoxid (Reinheit: 92,3 %) und 5 ml Methanol bei Raumtemperatur hinzugefügt wurden. Hierauf wurde das resultierende Gemisch 24 Stunden lang bei derselben Temperatur umgesetzt. Das Lösungsmittel wurde sodann unter vermindertem Druck entfernt und der auf diese Weise erhaltene Rückstand mit 10 ml Wasser und 2 ml Äthylacetat versetzt. Der pH-Wert der resultierenden Lösung wurde mit 6 N Salzsäure auf 1,0 eingestellt und die dabei ausfallenden Kristalle durch Filtration aufgenommen 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 der unter (2) erhaltenen Verbindung.

(4) Die unter (3) beschriebene Arbeitsweise wurde wiederholt, mit der Ausnahme, daß anstelle des Äthyl-3-(4-methylbenzolsulfonyloxy)-2-fluoracrylats eines der in der Tabelle 4 angegebenen 3-substituierten-2-Fluoracrylate eingesetzt wurde, wobei die in Tabelle 4 angegebenen Ergebnisse erhalten wurden.

Tabelle 4



Verbindung Z	Ausbeute (%)
MeSO ₃ -	41.7
	50.7
	44.4

Die physikalischen Eigenschaften der jeweils erhaltenen Verbindungen sind identisch zu denen der Verbindungen, die unter (2) erhalten wurden.

Bezugsbeispiel 2:

In 6 ml Tetrahydrofuran wurden 200 mg Methyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-hydroxynicotinat gelöst und mit einer Lösung von etwa 40 mg Diazomethan in Diäthyläther unter Eiskühlung versetzt, wonach das resultierende Gemisch 30 Minuten lang bei Raumtemperatur umgesetzt wurde. Hierauf wurde Essigsäure zugesetzt, bis kein Schäumen mehr im Reaktionsgemisch auftrat, wonach das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt wurde. Die auf diese Weise erhaltenen Kristalle wurden mit 6 ml Isopropylalkohol gewaschen, wobei 150 mg (Ausbeute 71,6 %) Methyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-methoxynicotinat mit einem Schmelzpunkt von 160-161 °C erhalten wurden.

Schmelzpunkt: 160,5-161,5 °C (umkristallisiert aus Äthylacetat)

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

NMR (CDCl_3) δ 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:

In 5 ml N,N-Dimethylformamid wurden 200 mg 2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-hydroxynicotinat gelöst und die resultierende Lösung wurde mit 110 mg Kaliumcarbonat und 93 mg Dimethylsulfat bei Raumtemperatur versetzt, wonach das resultierende Gemisch 2 Stunden lang bei derselben Reaktion umgesetzt wurde. Hierauf wurden zum Reaktionsgemisch 20 ml Wasser und 20 ml Äthylacetat hinzugefügt, die organische Schicht wurde abgetrennt, nacheinander mit 10 ml Wasser und 10 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und sodann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und das so erhaltene kristalline Material mit 5 ml Isopropylalkohol versetzt, wonach die Kristalle durch Filtration aufgenommen wurden. Es wurden auf diese Weise 180 mg (Ausbeute 86,0 %) Methyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-methoxynicotinat erhalten. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren identisch mit denen der in Bezugsbeispiel 2 erhaltenen Verbindung.

Bezugsbeispiel 4:

In 5 ml N,N-Dimethylformamid wurde 200 mg Methyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-hydroxynicotinat gelöst und mit 110 mg Kaliumcarbonat und 0,11 g Methyljodid bei Raumtemperatur versetzt, wonach das resultierende Gemisch 1 Stunde bei derselben Temperatur umgesetzt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde mit 20 ml Wasser und 20 ml Äthylacetat versetzt und die organische Schicht abgetrennt, nacheinander mit 10 ml Wasser und 10 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und sodann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und das so erhaltene kristalline Material mit 5 ml Isopropylalkohol versetzt, wonach die Kristalle durch Filtration aufgenommen wurden. Auf diese Weise wurden 190 mg (Ausbeute 90,7 %) Methyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-methoxynicotinat erhalten. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren identisch mit denen der in Bezugsbeispiel 2 erhaltenen Verbindung.

Bezugsbeispiel 5:

Ein Gemisch von 9,5 g Methyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-hydroxynicotinat, 26,5 g Phosphor-pentachlorid und 46,9 g Phosphoroxychlorid wurde 4 Stunden lang bei 70-80 °C umgesetzt. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch allmählich zu 285 ml Wasser hinzugefügt und die auf diese Weise ausgefallenen Kristalle durch Filtration aufgenommen und mit 57 ml Wasser gewaschen. Die auf diese Weise erhaltenen Kristalle wurden durch Säulenchromatographie [Wako-Silica Gel C-200, Elutionsmittel: Toluol] gereinigt, wobei 3,5 g (Ausbeute 34,7 %) Methyl-6-chlor-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluornicotinat mit einem Schmelzpunkt von 137-139 °C erhalten wurden.

Schmelzpunkt: 139,5-140,5 °C (umkristallisiert aus Diisopropyläther)

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

NMR (CDCl_3) δ 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:

In 10 ml Methylenchlorid wurden 500 mg Methyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-hydroxynicotinat suspendiert und die resultierende Suspension mit 440 mg 2,4,6-Trimethylbenzolsulfonylchlorid und 220 mg

Triäthylamin versetzt, wonach das resultierende Gemisch 3 Stunden lang bei Raumtemperatur umgesetzt wurde. Diese Lösung wurde mit 15 ml Wasser versetzt und die organische Schicht abgetrennt, mit 15 ml Wasser gewaschen und sodann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und das auf diese Weise erhaltenen kristalline Material mit 15 ml Diäthyläther versetzt, wonach die Kristalle durch Filtration aufgenommen wurden. Es wurden auf diese Weise 660 mg (Ausbeute 81,9 %) Methyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-(2,4,6-trimethylbenzolsulfonyloxy)-nicotinat mit einem Schmelzpunkt von 153-155 °C erhalten.

Schmelzpunkt: 155-156 °C (umkristallisiert aus Äthylacetat)

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

NMR (CDCl_3) δ 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 derselben Weise wie oben wurden folgende Verbindungen hergestellt:

- Methyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-methansulfonyloxynicotinat

Schmelzpunkt: 120-121 °C (umkristallisiert aus Äthylacetat)

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

NMR (CDCl_3) δ Werte:

3,30 (3H, s), 3,94 (3H, s), 6,60-7,15 (2H, m),
7,73-8,33 (m) } 10,00 (1H, bs)
8,07 (d, $J=9\text{Hz}$) } (2H),

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

Schmelzpunkt: 147-148 °C (umkristallisiert aus Äthylacetat)

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

NMR (CDCl_3) δ 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, $J=7\text{Hz}$) } (2H), 7,20 (s) } (2H),
7,50-8,30 (m) } (2H), 10,33 (1H, bs)
8,10 (d, $J=9\text{Hz}$) }

Bezugsbeispiel 7:

In 7 ml N,N-Dimethylformamid wurden 700 mg Methyl-6-chlor-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluornicotinat suspendiert und die resultierende Suspension wurde mit 340 mg Triäthylamin und 210 mg Äthandiol bei Raumtemperatur versetzt, wonach das resultierende Gemisch 4 Stunden lang bei 50 °C umgesetzt wurde. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch mit 40 ml Äthylacetat und 30 ml Wasser versetzt und der pH-Wert des Gemisches mit 2 N Salzsäure auf 2 eingestellt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, nacheinander mit 20 ml Wasser und 20 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und hierauf über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und das auf diese Weise erhaltene kristalline Material mit 10 ml Hexan versetzt, wonach die Kristalle durch Filtration aufgenommen wurden. Es werden auf diese Weise 620 mg (Ausbeute 81,9 %) Methyl-6-äthylthio-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluornicotinat mit einem Schmelzpunkt von 113-114 °C erhalten.

Schmelzpunkt: 113,5-114 °C (umkristallisiert aus Diisopropyläther)

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

NMR (CDCl_3) δ 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 derselben wie oben beschriebenen Weise wurde Methyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-phenylthionicotinat erhalten.

Schmelzpunkt: 128-128,5 °C (umkristallisiert aus Diisopropyläther)

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

NMR (CDCl_3) δ Werte:

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

Bezugsbeispiel 8:

In 39 ml N,N-Dimethylformamid wurden 3,89 g Methyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-(mesitylsulfonyloxy)nicotinat gelöst und die resultierende Lösung wurde mit 1,34 g Thiophenol und 1,23 g Triäthylamin versetzt, wonach das erhaltene Gemisch 5 Stunden lang bei Raumtemperatur umgesetzt wurde. Hierauf wurden zum Reaktionsgemisch 120 ml Äthylacetat und 120 ml Wasser hinzugefügt und der pH-Wert des Gemisches auf 2,0 mit 2 N Salzsäure eingestellt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, nacheinander mit 80 ml Wasser und 80 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und sodann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und das auf diese Weise erhaltene kristalline Material mit 20 ml n-Hexan versetzt, wonach die ausgefallenen Kristalle durch Filtration aufgenommen wurden. Es wurden auf diese Weise 2,85 g (Ausbeute 90,2 %) Methyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-phenylthionicotinat mit einem Schmelzpunkt von 126-128 °C erhalten. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren identisch mit denen der in Bezugsbeispiel 7 erhaltenen Verbindung.

In derselben wie oben beschriebenen Weise wurde Methyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-6-äthylthio-5-fluornicotinat erhalten. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren mit denen der Verbindung identisch, welche in Bezugsbeispiel 7 erhalten wurde.

Bezugsbeispiel 9:

In 30 ml Methanol wurden 3,00 g Methyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-hydroxynicotinat suspendiert und bei Raumtemperatur mit 16,1 ml 2 N wässrige Natriumhydroxidlösung versetzt, wonach das resultierende Gemisch 4 Stunden lang unter Rückfluß umgesetzt wurde. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch zu einem Gemisch von 60 ml Äthylacetat und 60 ml Wasser hinzugefügt und die wässrige Schicht abgetrennt. Die wässrige Schicht wurde auf einen pH-Wert auf 1,0 mit 6 N Salzsäure eingestellt und die ausgefallenen Kristalle durch Filtration aufgenommen, nacheinander mit 15 ml Wasser und 15 ml Isopropylalkohol gewaschen. Es wurden 2,68 g (Ausbeute 93,7 %) 2-(2,4-Difluorphenylamino)-5-fluor-6-hydroxynicotinsäure mit einem Schmelzpunkt von 213-216 °C erhalten.

Schmelzpunkt: 215-216 °C (umkristallisiert aus Acetonäthanol (1 : 1 (Volumen)))

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

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 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 derselben wie oben beschriebenen Weise wurde 5-Fluor-2-(4-fluorphenylamino)-6-hydroxynicotinsäure erhalten.

Schmelzpunkt: 216-217 °C (umkristallisiert aus Acetonmethanol (1 : 1 (Volumen)))

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

NMR (DMSO- d_6) δ Werte:

6,84-7,94 (5H, m), 10,33 (1H, bs)

Bezugsbeispiel 10:

- 5 In 60 ml Tetrahydrofuran wurden 2,00 g Methyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-methoxynicotinat gelöst und mit 25,5 ml 1 N wässriger Natriumhydroxidlösung bei Raumtemperatur versetzt, wonach das resultierende Gemisch 7 Stunden lang unter Rückfluß umgesetzt wurde. Sodann wurde das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der auf diese Weise erhaltene Rückstand mit 100 ml Äthylacetat und 100 ml Wasser versetzt, wonach der pH-Wert des resultierenden Gemisches mit 2 N 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 vermindertem Druck entfernt und das auf diese Weise erhaltene kristalline Material mit 10 ml Diäthyläther versetzt, wonach die Kristalle durch Filtration aufgenommen wurden. Es wurden 1,40 g (Ausbeute 73,3 %) 2-(2,4-Difluorphenylamino)-5-fluor-6-methoxynicotinsäure mit einem Schmelzpunkt von 237-240 °C erhalten.

Schmelzpunkt: 239-240 °C (umkristallisiert aus Aceton)

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

20

NMR (DMSO- d_6) δ 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 wie oben beschriebenen Weise wurden folgende Verbindungen erhalten:

25

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

Schmelzpunkt: 226-228 °C (umkristallisiert aus Benzol)

30

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

NMR (acetone- d_6) δ Werte:

6,60-7,41 (2H, m), 7,90-8,50 (m) } (2H),

35

8,10 (d, $J=9\text{Hz}$)

10,30 (1H, bs), 10,64 (1H, bs)

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

40

Schmelzpunkt: 179-180 °C (umkristallisiert aus Benzol)

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

NMR (acetone- d_6) δ Werte:

45

2,32 (3H, s), 2,55 (6H, s), 6,37-8,52 (m) } (7H)

7,05 (s)

8,24 (d, $J=9\text{Hz}$)

10,37 (1H, bs)

50

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

Schmelzpunkt: 163,5-164,5 °C (umkristallisiert aus Benzol)

IR (KBr) cm^{-1} $\nu_{\text{C=O}}$ 1675

55

CDCl₃
NMR () δ Werte:
DMSO-d₆

5 1,22 (12H, d, J=7Hz), 1,30 (6H, d, J=7Hz), 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=9Hz)
10,57 (1H, bs)

10 - 6-Äthylthio-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluornicotinsäure

Schmelzpunkt: 209-210 °C (umkristallisiert aus Benzol)

IR (KBr) cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1665

15

NMR (acetone-d₆) δ Werte:

1,30 (3H, t, J=7Hz), 3,14 (2H, q, J=7Hz),
6,70-7,50 (2H, m), 7,60-8,50 (m) } (2H),
7,80 (d, J=9Hz)
20 9,70 (1H, bs), 10,27 (1H, bs)

- 2-(2,4-Difluorphenylamino)-5-fluor-6-phenylthionicotinsäure

25 Schmelzpunkt: 264-265 °C (umkristallisiert aus Äthylacetatäthanol (1 : 1 (Volumen)))

IR (KBr) cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1660

NMR (DMSO-d₆) δ Werte:

30 6,00-7,73 (8H, m), 7,85 (1H, d, J=10Hz), 10,58 (1H, bs)

Bezugsbeispiel 11:

In 150 ml Methylenchlorid wurden 5,00 g 2-(2,4-Difluorphenylamino)-5-fluor-6-methoxynicotinsäure
suspendiert und mit 5,98 g Thionylchlorid und 3 Tropfen N,N-Dimethylformamid versetzt, wonach das
35 resultierende Gemisch 2 Stunden lang unter Rückfluß umgesetzt wurde. Das Lösungsmittel und das
überschüssige Thionylchlorid wurden durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und das auf diese
Weise erhaltene kristalline Material mit 10 ml Hexan versetzt, wonach die Kristalle durch Filtration
aufgenommen wurden. Es wurden auf diese Weise 4,87 g (Ausbeute 91,7%) 2-(2,4-Difluorphenylamino)-5-fluor-
6-methoxynicotinoylchlorid mit einem Schmelzpunkt von 153-154 °C erhalten.

40

Schmelzpunkt: 154-155 °C (umkristallisiert aus Methylenchlorid)

IR (KBr) cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1680

45

NMR (CDCl₃) δ Werte:

3,98 (3H, s), 6,60-7,10 (2H, m),
7,70-8,30 (m) } 9,65 (1H, bs)
8,06 (d, J=10Hz) } (2H),

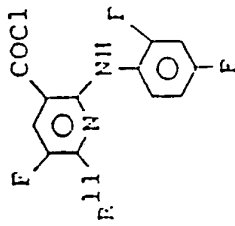
50

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

(Es folgt Tabelle 5)

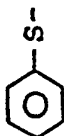
55

Tabelle 5



Physikalische Eigenschaften			
Verbindung	Fp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}	NMR () δ Werte: * CDCl ₃ **DMSO-d ₆
R ¹¹			
	136.5-138 (umkristallisiert aus n-Hexan)	1705	* 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=9Hz), 9,55 (1H, bs)
	140-142 (umkristallisiert) aus Diisopropyläther)	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) 8,35 (d, J=9Hz) 9,77 (1H, bs)

Tabelle 5 (Fortsetzung)

EtS-	85-87 (umkristallisiert aus n-Hexan)	1685	* 1,23 (3H, t, J=7Hz), 3,00 (2H, q, J=7Hz), 6,60-7,30 (2H, m), 7,40-8,05 (m) } (2H), 7,86 (d, J=10Hz) 9,32 (1H, bs)
	179-181 (umkristallisiert aus Chloroform)	1690	** 6,00-8,10 (m) 7,63 (s) 7,92 (d, J=10Hz) 10,54 (1H, bs) } (9H).

Bezugsbeispiel 12:

In 10 ml Methylenchlorid wurden 500 ml 2-(2,4-Difluorphenylamino)-5-fluor-6-(mesitylsulfonyloxy)-nicotinoylchlorid gelöst und bei -20 °C wurde 1 ml Methylenchloridlösung enthaltend 77 mg Imidazol und 120 mg Triäthylamin in die resultierende Lösung eingetropft, wonach das resultierende Gemisch 30 Minuten lang bei Raumtemperatur umgesetzt wurde. Hierauf wurden zum Reaktionsgemisch 5 ml Wasser hinzugefügt und der pH-Wert desselben mit 2 N Salzsäure auf 2,0 eingestellt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und nacheinander mit 5 ml Wasser und mit 5 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und hierauf über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und das so erhaltene kristalline Material mit 2 ml Diisopropyläther versetzt, wonach die Kristalle durch Filtration aufgenommen wurden. Es wurden auf diese Weise 485 mg (Ausbeute 91,1 %) 1-[2-(2,4-Difluorphenylamino)-5-fluor-6-(mesitylsulfonyloxy)nicotinoyl]-imidazol mit einem Schmelzpunkt von 98-101 °C erhalten.

Schmelzpunkt: 103-105 °C (umkristallisiert aus Diisopropyläther-diäthyläther (5 : 2 (Volumen)))

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1670

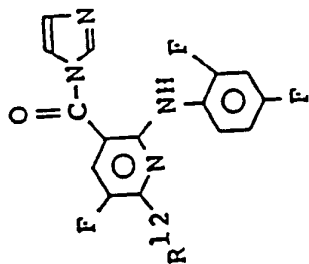
NMR (CDCl_3) δ Werte:

2,33 (3H, s), 2,60 (6H, s), 6,35-8,15 (9H, m), 9,60 (1H, bs)

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

(Es folgt Tabelle 6)

Tabelle 6



Physikalische Eigenschaften			
Verbindung	Fp. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}	NMR () δ Werte: * CDCl ₃ ** DMSO-d ₆
R ¹²			
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 Äthylacetat-n- Hexan (1 : 1 Volumen))	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 Äthylacetat-n- Hexan (1 : 1 Volumen))	1650	* 6,05-8,20 (12H, m), 9,88 (1H, bs)

5

10

15

20

25

30

35

Bezugsbeispiel 13:

In 7 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden 200 mg 2-(2,4-Difluorphenylamino)-5-fluor-6-methoxynicotinoylchlorid gelöst und in die resultierende Lösung wurde bei -20 bis -10 °C 1 ml einer wasserfreien Tetrahydrofuranlösung enthaltend 45 mg Imidazol und 65 mg Triäthylamin eingetropt, wonach das resultierende
 5 Gemisch 30 Minuten lang bei Raumtemperatur umgesetzt wurde. Hierauf wurden 150 mg Magnesiumäthoxycarbonylacetat bei Raumtemperatur hinzugefügt und wurde das resultierende Gemisch 30 Minuten lang unter Rückfluß umgesetzt, wonach das Reaktionsgemisch in ein Gemisch von 10 ml Äthylacetat und 10 ml Wasser eingetragen wurde. Der pH-Wert des Gemisches wurde mit 2 N Salzsäure auf
 10 2,0 eingestellt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und mit 5 ml Wasser versetzt, 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 sodann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch
 15 Destillation unter vermindertem Druck entfernt und das auf diese Weise erhaltene kristalline Material mit 1 ml Diisopropyläther versetzt, wonach die Kristalle durch Filtration aufgenommen wurden. Es wurden auf diese Weise 190 mg (Ausbeute 81,7 %) Äthyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-methoxynicotinoyl]acetat mit einem Schmelzpunkt von 148-149 °C erhalten.

Schmelzpunkt: 149-150 °C (umkristallisiert aus Benzol)

20 NMR (CDCl₃) 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)

Bezugsbeispiel 14:

25 Die Arbeitsweise gemäß den Bezugsbeispielen 11 und 13 wurde wiederholt, um die in der Tabelle 7 gezeigten Verbindungen zu erhalten.

30 (Es folgt Tabelle 7)

35

40

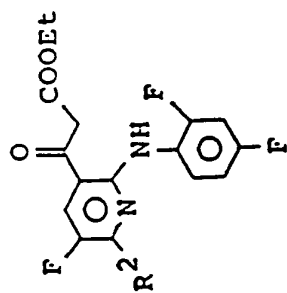
45

50

55

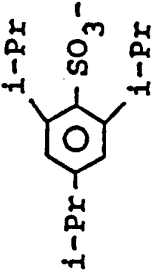
60

Tabelle 7



Verbindung		Physikalische Eigenschaften	
R ²	Schmelzpunkt (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}	NMR (CDCl ₃) δ Werte:
Cl-	92.5-93 (umkristallisiert aus Diisopropyl- äther)	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)
	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) } (4H), 6,90 (s) } 7,57-8,12 (m) } (2H), 7,92 (d, J=9Hz) 10,93 (1H, bs)

Tabelle 7 (Fortsetzung)

	121-122.5 (umkristallisiert aus Diisopropyläther)	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) 7,60-8,20 (m) (2H), 8,00 (d, J=7Hz) 11,07 (1H, bs)
EtS-	102.5-103 (umkristallisiert aus Diisopropyläther)	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 Äthylacetat-n-Hexan (10 : 1 (Volumen)))	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:

In 4 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden 200 mg 1-[2-(2,4-Difluorphenylamino)-5-fluor-6-(mesitylensulfonyloxy)-nicotinoyl]imidazol gelöst und mit 90 mg Magnesiumäthoxycarbonylacetat versetzt, wonach das resultierende Gemisch 20 min lang bei 50 bis 60 °C umgesetzt wurde. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch zu einem Gemisch von 10 ml Äthylacetat und 10 ml Wasser hinzugefügt und der pH-Wert desselben mit 2 N Salzsäure auf 2,0 eingestellt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, nacheinander mit 5 ml Wasser und 5 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und sodann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und das so erhaltene kristalline Material mit 1 ml Diäthyläther versetzt, wonach die Kristalle durch Filtration aufgenommen wurden. Es wurden auf diese Weise 175 mg (Ausbeute 84,2 %) Äthyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-(mesitylensulfonyloxy)nicotinoyl]acetat erhalten. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren identisch mit denen der Verbindung, die in Bezugsbeispiel 14 erhalten wurde.

In derselben Weise wie oben wurden folgende Verbindungen erhalten.

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

Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen waren identisch mit denen der Verbindungen, die in den Bezugsbeispielen 13 und 14 erhalten wurden.

Bezugsbeispiel 16:

(1) In 94 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden 2,34 g 2-(2,4-Difluorphenylamino)-5-fluor-6-hydroxynicotinsäure suspendiert und unter Eiskühlung mit 2,00 g N,N'-Carbonyldiimidazol versetzt, wonach das resultierende Gemisch 2 h lang bei Raumtemperatur umgesetzt wurde. Hierauf wurden zum Reaktionsgemisch 3,50 g Magnesiumäthoxycarbonylacetat hinzugefügt und wurde das Gemisch 1 1/2 h unter Rückfluß umgesetzt, wonach das Reaktionsgemisch einem Gemisch von 150 ml Äthylacetat und 150 ml Wasser zugesetzt und der pH des Gemisches mit 6 N Salzsäure auf 2,0 eingestellt wurde. Die organische Schicht wurde abgetrennt und nacheinander mit 80 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und 80 ml Wasser gewaschen, wonach 80 ml Wasser zugesetzt wurden und der pH-Wert mit 6 N Salzsäure auf 2,0 eingestellt wurde. Die organische Schicht wurde abgetrennt, nacheinander mit 80 ml Wasser und 80 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und sodann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und das so erhaltene kristalline Material wurde mit 8 ml Diäthyläther versetzt, wonach die Kristalle durch Filtration aufgenommen wurden. Es wurden auf diese Weise 1,93 g (Ausbeute 66,2 %) Äthyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-hydroxynicotinoyl]acetat mit einem Schmelzpunkt von 161 bis 162 °C erhalten.

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

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

NMR (CDCl_3) δ 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 derselben wie oben beschriebenen Weise wurde Äthyl-2-[5-fluor-2-(4-fluorphenylamino)-6-hydroxynicotinoyl]acetat erhalten.

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

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

NMR (CDCl_3) δ 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, $J=11\text{Hz}$), 11,86 (1H, bs)

(2) Die unter (1) beschriebene Arbeitsweise wurde wiederholt, mit der Ausnahme, daß die Reaktionstemperatur und die Reaktionszeit auf 60 °C bzw. 3 h geändert wurden, um Äthyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-hydroxynicotinoyl]acetat in einer Ausbeute von 34,5 % zu erhalten.

Bezugsbeispiel 17:

In 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden 700 mg 6-Chlor-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluornicotinsäure gelöst und unter Eiskühlung mit 1,13 g N,N'-Carbonyldiimidazol versetzt, wonach das resultierende Gemisch 6 h lang bei Raumtemperatur umgesetzt wurde. Hierauf wurden 990 mg Magnesiumäthoxycarbonylacetat hinzugefügt und wurde das resultierende Gemisch 2 h lang bei 55 °C umgesetzt, wonach das Reaktionsgemisch einem Gemisch von 75 ml Äthylacetat und 65 ml Wasser zugesetzt wurde. Der pH-Wert wurde mit 6 N Salzsäure auf 2,0 eingestellt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und mit 30 ml Wasser versetzt, wonach der pH-Wert 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 sodann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der auf diese Weise erhaltene Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt [Wako Silica Gel C-200, Elutionsmittel: Benzol], um 680 mg (Ausbeute 78,9 %) Äthyl-2-[6-chlor-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluornicotinoyl]acetat zu erhalten. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren identisch mit denen der in Bezugsbeispiel 14 erhaltenen Verbindung.

In der wie oben beschriebenen Weise wurden folgende Verbindungen erhalten.

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

Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen waren identisch mit denen der betreffenden, in den Bezugsbeispielen 13 und 14 erhaltenen Verbindungen.

Bezugsbeispiel 18:

(1) In 3 ml Methylenchlorid wurden 280 mg 2-(2,4-Difluorphenylamino)-5-fluor-6-methoxynicotinsäure suspendiert und mit 580 mg Thionylchlorid und einem Tropfen N,N-Dimethylformamid bei Raumtemperatur versetzt, wonach das resultierende Gemisch 2 h lang unter Rückfluß umgesetzt wurde. Das Lösungsmittel und das überschüssige Thionylchlorid wurden durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und das so erhaltene kristalline Material in 6 ml Methylenchlorid gelöst.

(2) In 6 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden 590 mg Diphenylmethyläthylmalonat gelöst und bei -20 °C mit 90 mg Natriumhydrid (Reinheit 50 %) versetzt, wonach das resultierende Gemisch 1 h lang bei 0 bis 10 °C umgesetzt wurde. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch auf -20 °C gekühlt und die unter (1) erhaltene Methylenchloridlösung tropfenweise bei derselben Temperatur zugesetzt, wonach das resultierende Gemisch 30 min lang bei -20 bis -10 °C umgesetzt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde mit 120 mg Essigsäure versetzt und das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, wonach der so erhaltene Rückstand mit 20 ml Äthylacetat und 10 ml Wasser versetzt wurde. Der pH-Wert wurde mit 2 N Salzsäure auf 2,0 eingestellt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, nacheinander mit 10 ml Wasser und 10 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und sodann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der so erhaltene Rückstand mit 5 ml Diisopropyläther versetzt, wonach die Kristalle durch Filtration aufgenommen wurden. Es wurden auf diese Weise 430 mg (Ausbeute 79,2 %) Diphenylmethyläthyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-methoxynicotinoylmalonat erhalten.

Schmelzpunkt: 130-131 °C (umkristallisiert aus Benzol-n-Hexan (10 : 1 Volumen))

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

NMR (CDCl_3) δ 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) In 2 ml Anisol wurden 200 mg Diphenylmethyläthyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-methoxynicotinoylmalonat gelöst und unter Eiskühlung mit 2 ml Trifluoressigsäure versetzt, wonach das resultierende Gemisch bei derselben Temperatur 10 min lang umgesetzt wurde. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und das so erhaltene kristalline Material mit 2 ml Diisopropyläther versetzt, wonach die Kristalle durch Filtration aufgenommen wurden. Es wurden auf diese Weise 120 mg (Ausbeute 94,3 %) Äthyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-methoxynicotinoyl]acetat erhalten.

Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren identisch mit denen der in Bezugsbeispiel 13

erhaltenen Verbindung.

Bezugsbeispiel 19:

- 5 In 2 ml Äthylacetat wurden 100 mg Äthyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-hydroxynicotinoyl]acetat gelöst und unter Eiskühlung mit einer Diäthylätherlösung enthaltend 15 mg Diazomethan versetzt, wonach das resultierende Gemisch 30 min lang bei Raumtemperatur reagieren gelassen wurde. Hierauf wurde zum Reaktionsgemisch Essigsäure hinzugefügt, bis das Schäumen im Reaktionsgemisch aufhörte. Das Lösungsmittel wurde sodann durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und das auf diese Weise erhaltene kristalline Material mit 2 ml Diisopropyläther versetzt, wonach die Kristalle durch Filtration aufgenommen wurden. Es wurden auf diese Weise 80 mg (Ausbeute 77,0 %) Äthyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-methoxynicotinoyl]acetat erhalten. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren identisch mit denen der Verbindung, die in Bezugsbeispiel 13 erhalten wurde.

Bezugsbeispiel 20:

- 15 In 4 ml Methylenchlorid wurden 400 mg Äthyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-hydroxynicotinoyl]acetat gelöst und unter Eiskühlung mit 300 mg 2,4,6-Trimethylbenzolsulfonylchlorid und 150 mg Triäthylamin versetzt, wonach das resultierende Gemisch 2 h lang bei Raumtemperatur umgesetzt wurde. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch mit 4 ml Methylenchlorid und 4 ml Wasser versetzt und die organische Schicht abgetrennt und nacheinander mit 4 ml Wasser und 4 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und sodann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und das auf diese Weise gewonnene kristalline Material mit 2 ml Diäthyläther versetzt, wonach die Kristalle durch Filtration aufgenommen wurden. Es wurden auf diese Weise 520 mg (Ausbeute 85,8 %) Äthyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-(2,4,6-trimethylbenzolsulfonyloxy)nicotinoyl]acetat erhalten. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren identisch mit denen der Verbindung, die in Bezugsbeispiel 14 erhalten wurde.

25 In der wie oben beschriebenen Weise wurden folgende Verbindungen erhalten:

- Äthyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-methansulfonyloxynicotinoyl]acetat

- 30 Schmelzpunkt: 98-99 °C (umkristallisiert aus Benzol)

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

NMR (CDCl_3) δ Werte:

- 35 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) } 10,78 (1H, bs)
7,97 (d, $J=9\text{Hz}$) } (2H),

- 40 - Äthyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-(2,4,6-triisopropylbenzolsulfonyloxy)nicotinoyl]acetat.

Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren identisch mit denen der in Bezugsbeispiel 14 erhaltenen Verbindung.

45 Bezugsbeispiel 21:

- In 1,5 ml N,N-Dimethylformamid wurden 150 mg Äthyl-2-[6-chlor-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluornicotinoyl]acetat gelöst und mit 70 mg Thiophenol und 60 mg Triäthylamin versetzt, wonach das resultierende Gemisch 1 h lang bei Raumtemperatur umgesetzt wurde. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch mit 20 ml Äthylacetat und 10 ml Wasser versetzt und der pH-Wert des Gemisches mit 2 N Salzsäure auf 2,0 eingestellt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, nacheinander mit 10 ml Wasser und 10 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und sodann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und das auf diese Weise gewonnene kristalline Material mit 5 ml n-Hexan versetzt, wonach die Kristalle durch Filtration aufgenommen wurden. Es wurden auf diese Weise 170 mg (Ausbeute 94,6 %) Äthyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-phenylthionicotinoyl]acetat erhalten. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren identisch mit denen der Verbindung, die in Bezugsbeispiel 14 erhalten wurde.

Bezugsbeispiel 22:

- 60 In 1 ml N,N-Dimethylformamid wurden 100 mg Äthyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-(2,4,6-trimethylbenzolsulfonyloxy)nicotinoyl]acetat gelöst und mit 17 mg Äthanthiol und 28 mg Triäthylamin versetzt, wonach das resultierende Gemisch 4 h lang bei Raumtemperatur umgesetzt wurde. Sodann wurden zum

Reaktionsgemisch 3 ml Äthylacetat und 3 ml Wasser hinzugefügt und der pH-Wert desselben mit 2 N Salzsäure auf 1,0 eingestellt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, nacheinander mit 2 ml Wasser und 2 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und sodann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der auf diese Weise erhaltene Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt [Wako Silica Gel C-200, Elutionsmittel: Benzol-n-Hexan (1 : 2 Volumen)], wobei 50 mg (Ausbeute 67,4 %) Äthyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-6-äthylthio-5-fluornicotinoyl]acetat erhalten wurden. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren identisch mit denen der Verbindung, die in Bezugsbeispiel 14 erhalten wurde.

In der wie oben beschriebenen Weise wurde Äthyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-phenylthionicotinoyl]acetat erhalten. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren identisch mit denen der Verbindung, die in Bezugsbeispiel 14 erhalten wurde.

Bezugsbeispiel 23:

In 58 ml N,N-Dimethylformamid wurden 5,80 g Äthyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-(2,4,6-triisopropylbenzolsulfonyloxy)nicotinoyl]acetat gelöst und mit 1,24 g Thiophenol und 1,23 g Triäthylamin versetzt, wonach das resultierende Gemisch 4 h lang bei Raumtemperatur umgesetzt wurde. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch mit 400 ml Äthylacetat und 200 ml Wasser versetzt und der pH-Wert des Gemisches mit 2N Salzsäure auf 2,0 eingestellt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, nacheinander mit 200 ml Wasser und 200 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und hierauf über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und das so erhaltene kristalline Material mit 50 ml n-Hexan versetzt, wonach die Kristalle durch Filtration aufgenommen wurden. Es wurden auf diese Weise 3,99 g (Ausbeute 95,6 %) Äthyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-phenylthionicotinoyl]acetat erhalten. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren identisch mit denen der Verbindung, die in Bezugsbeispiel 14 erhalten wurde.

In der wie oben beschriebenen Weise wurde Äthyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-6-äthylthio-5-fluornicotinoyl]acetat erhalten. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren identisch mit denen der Verbindung, die in Bezugsbeispiel 14 erhalten wurde.

Bezugsbeispiel 24:

In 10 ml wasserfreiem Acetonitril wurden 1,00 g Äthyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-hydroxynicotinoyl]acetat suspendiert und mit 390 mg Triäthylamin und 670 mg Diäthylphosphorylchlorid unter Eiskühlung versetzt, wonach das resultierende Gemisch 1,5 h bei Raumtemperatur umgesetzt wurde. Zu diesem Reaktionsgemisch wurden 50 ml Methylenchlorid und 50 ml Wasser hinzugefügt und die organische Schicht wurde abgetrennt, mit vier 50 ml-Anteilen Wasser gewaschen und sodann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der so erhaltene Rückstand mit 15 ml n-Hexan versetzt, wonach die ausgefallenen Kristalle durch Filtration aufgenommen wurden. Es wurden 1,26 g (Ausbeute 91,0 %) Äthyl-2-[6-diäthoxyphosphinyloxy-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluornicotinoyl]acetat mit einem Schmelzpunkt von 127 bis 130 °C erhalten.

Schmelzpunkt: 131,5-133 °C (umkristallisiert aus Benzol)

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

NMR (CDCl_3) δ Werte:

1,30 (3H, t, J=7Hz), 1,33 (3H, t, J=7Hz), 1,35 (3H, t, J=7Hz), 3,95 (2H, s), 4,15 (2H, q, J=7Hz), 4,25 (2H, q, J=7Hz), 4,30 (2H, q, J=7Hz), 6,65-7,35 (2H, m), 7,96 (1H, d, J=9Hz), 8,15-8,75 (1H, m), 11,05 (1H, bs)

In derselben wie oben beschriebenen Weise wurde Äthyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-6-diphenoxyphosphinyloxy-5-fluornicotinoyl]acetat erhalten.

Schmelzpunkt: 85-86 °C (umkristallisiert aus Diäthyläther)

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

NMR (CDCl_3) δ Werte:

1,25 (3H, t, J=7Hz), 3,90 (2H, s),
4,20 (2H, q, J=7Hz), 6,30-7,60 (m) } (12H),
7,22 (bs)

7,75-8,55 (2H, m), 11,07 (1H, bs)

Bezugsbeispiel 25:

In 14 ml Methylenchlorid wurden 1,40 g Äthyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-6-äthylthio-5-fluornicotinoyl]-acetat gelöst und unter Eiskühlung mit 1,59 g m-Chlorperbenzoesäure (Reinheit 80 %) versetzt, wonach das resultierende Gemisch 3 h lang bei Raumtemperatur umgesetzt wurde. Der Niederschlag wurde durch Filtration entfernt und sodann wurde das so erhaltene Filtrat mit 10 ml Wasser versetzt, worauf 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 gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und hierauf über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der auf diese Weise erhaltene Rückstand mit 10 ml Diäthyläther versetzt, wonach die ausgefallenen Kristalle durch Filtration aufgenommen wurden. Es wurden auf diese Weise 1,28 g (Ausbeute 84,6 %) Äthyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-6-äthansulfonyl-5-fluornicotinoyl]acetat mit einem Schmelzpunkt von 113 bis 114,5 °C erhalten.

Schmelzpunkt: 114-115 °C (umkristallisiert aus Diisopropyläther)

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1740NMR (CDCl_3) δ Werte:

1,24 (3H, t, J=7Hz), 1,27 (3H, t, J=7Hz), 3,27 (2H, q, J=7Hz), 4,00 (2H, s), 4,18 (2H, q, J=7Hz), 6,55-7,10 (2H, m), 7,70-8,30 (m) } (2H) 10,60 (1H, bs),
8,03 (d, J=9Hz) }

In derselben wie oben beschriebenen Weise wurde Äthyl-2-[6-benzolsulfonyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluornicotinoyl]acetat erhalten.

Schmelzpunkt: 140-141 °C (umkristallisiert aus Äthylacetat)

IR (KBr) cm^{-1} $\nu_{\text{C=O}}$ 1740NMR (CDCl_3) δ Werte:

1,27 (3H, t, J=7Hz), 4,01 (2H, s), 4,21 (2H, q, J=7Hz), 6,40-7,00 (2H, m), 7,20-8,20 (m) } (7H) 10,72 (1H, bs),
8,02 (d, J=9Hz) }

Bezugsbeispiel 26:

In 20 ml Methylenchlorid wurden 2,0 g Äthyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-phenylthio-nicotinoyl]acetat gelöst und unter Eiskühlung mit 1,01 g m-Chlorperbenzoesäure (Reinheit 80 %) versetzt, wonach das resultierende Gemisch 5 h lang bei derselben Temperatur umgesetzt wurde. Hierauf wurde die Fällung durch Filtration entfernt und das so erhaltene Filtrat mit 20 ml Wasser versetzt, wonach der pH-Wert desselben mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung auf 7,5 eingestellt wurde. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt, mit 20 ml Wasser gewaschen und sodann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der auf diese Weise erhaltene Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt [Wako Silica Gel C-200, Elutionsmittel: Benzol-Äthylacetat (50 : 1 Volumen)], wobei 1,39 g (Ausbeute 67,1 %) Äthyl-2-[6-Benzolsulfinyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluornicotinoyl]acetat mit einem Schmelzpunkt von 105 bis 106,5 °C erhalten wurden.

Schmelzpunkt: 107-107,5 °C (umkristallisiert aus Diisopropyläther)

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1730NMR (CDCl_3) δ Werte:

1,25 (3H, t, J=7Hz), 3,97 (2H, s), 4, 21 (2H, q, J=7Hz), 6,60-8,00 (8H, m), 8,30-8,85 (1H, m), 10,90 (1H, bs)

AT 392 791 B

In der wie oben beschriebenen Weise wurde Äthyl-2-[2-(2,4-difluorphenylamino)-6-äthansulfinyl-5-fluornicotinoyl]acetat erhalten.

Schmelzpunkt: 115-116 °C (umkristallisiert aus Diisopropyläther)

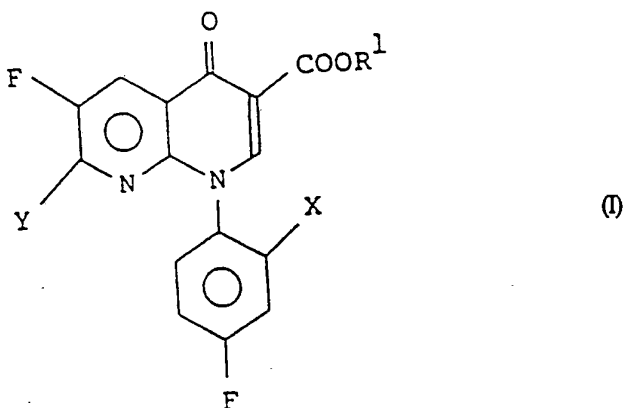
IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1735

NMR (CDCl_3) δ Werte:

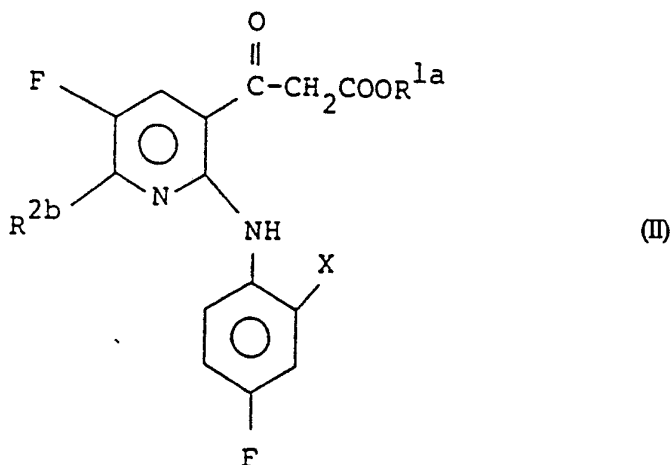
1,29 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,31 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,08 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4,03 (2H, s), 4,23 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 6,65-7,15 (2H, m), 7,97 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8,40-9,00 (1H, m), 10,88 (1H, bs)

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung eines 1,4-Dihydro-4-oxonaphthyridinderivats der Formel



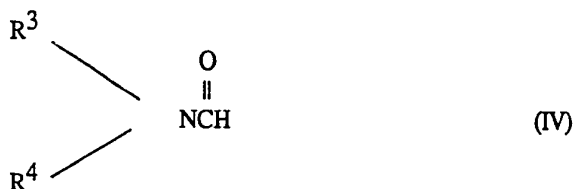
worin R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylschutzgruppe bedeutet, X ein Wasserstoffatom oder ein Fluoratom ist und Y ein Halogenatom darstellt, oder eines Salzes hiervon, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel



worin R^{1a} eine Carboxylschutzgruppe darstellt; R^{2b} für eine Hydroxylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Alkoxy-, Alkansulfonyl-, Arensulfonyl-, Alkansulfonyloxy-, Arensulfonyloxy-, Dialkoxyphosphinyloxy- oder Diaryloxyphosphinyloxygruppe steht und X die oben angegebene Bedeutung besitzt, oder ein Salz hiervon mit einem Vilsmeier-Reagenz, abgeleitet von einem N,N-disubstituierten Formamid der Formel

5

10



15 worin R^3 und R^4 , die gleich oder verschieden sein können, Alkylgruppen oder Arylgruppen bedeuten oder zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom einen Stickstoff enthaltenden gesättigten heterocyclischen Ring bilden können, der zusätzlich zum Stickstoffatom ein Schwefel- oder ein Sauerstoffatom enthalten kann, mit
 20 einem anorganischen Halogenid der Gruppe Phosphorylhalogenide und Schwefelhalogenide, oder einem organischen Halogenid der Gruppe Carbonylhalogenide, Oxalylhalogenide und Dibromtriphenylphosphoran, umgesetzt, und man erforderlichenfalls die Carboxylschutzgruppe entfernt oder das erhaltene Produkt in ein Salz oder einen Ester überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^3 und R^4 Alkylgruppen darstellen.
- 25 3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß R^3 und R^4 Methylgruppen darstellen.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß X ein Fluoratom darstellt.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß R^{2b} eine Hydroxylgruppe oder
 30 eine gegebenenfalls substituierte Alkoxygruppe darstellt.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei einer Temperatur von 0 bis 150 °C durchgeführt wird.