



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT**

77862

C (45) Patenttihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(51) Kv.lk.⁴/Int.Cl.⁴ C 07 D 471/04
// (C 07 D 471/04, 221:00, 221:00)

SUOMI-FINLAND

(FI)

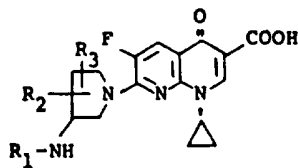
**Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

(21)	Patentihakemus - Patentansökning	842987
(22)	Hakemispäivä - Ansökningsdag	26.07.84
(23)	Alkupäivä - Giltighetsdag	26.07.84
(41)	Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	28.01.85
(44)	Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.01.89
(86)	Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32) (33) (31)	Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	27.07.83
	06.06.84 Japani-Japan(JP) 138000/83, 117266/84	
	Toteennäytetty-Styrkt	

- (71) Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd., 25, Doshomachi, 3-chome, Higashi-ku, Osaka, Japani-Japan(JP)
- (72) Jun-ichi Matsumoto, Nara-ken, Shinichi Nakamura, Osaka-fu, Teruyuki Miyamoto, Osaka-fu, Hitoshi Uno, Osaka-fu, Japani-Japan(JP)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä antibakteerisina aineina käyttökelpoisten 1-syklopropyyli-6-fluori-7-(substituoitu-1-pyrrolidinyyli)-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihapon johdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av såsom antibakteriella medel användbara 1-cyklopropyl-6-fluor-7-(substituerad-1-pyrrolidinyli)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylsydraderivat

(57) Tiivistelmä

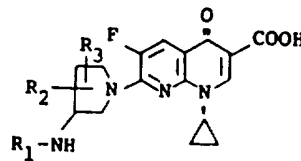
Tämä keksintö koskee uusia 1,8-naftyridiini-johdannaisia, joilla on kaava I



jossa R₁, R₂ ja R₃ ovat samoja tai erilaisia ja kukin on vety tai alempi alkyyli, jossa on 1-5 hiiliatomia; ja niiden estereitä ja suoloja sekä menetelmiä niiden valmistamiseksi. Näillä yhdisteillä on erinomainen bakteerien vastainen vaikutus ja ne ovat käyttökelpoisia bakteerien vastaisia aineita.

(57) Sammandrag

Föreliggande uppfinning hänför sig till nya 1,8-naftyridinderivat med formeln I



vari R₁, R₂ och R₃ är lika eller olika och betecknar var för sig väte eller lägre alkyl med 1-5 kolatomer; och till estrar och salt därav samt till förfaranden för framställning av desamma. Dessa föreningar uppvisar utmärkt antibakteriell aktivitet och de är användbara som antibakteriella medel.

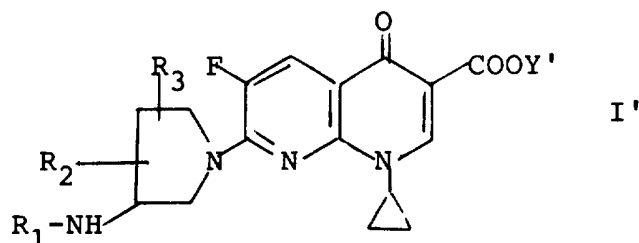
Menetelmä antibakteerisina aineina käyttökelpoisten 1-syklopropyyli-6-fluori-7-(substituoitu-1-pyrrolidinyyli)-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihapon johdannaisten valmistamiseksi

5

Tämä keksintö koskee menetelmää uusien 1,8-naftyridiiniyhdisteiden valmistamiseksi, joilla on erittäin arvokkaita bakteerienvastaaisia vaikutuksia.

Keksinnön mukaisesti valmistettavat yhdisteet 1-syklopropyyli-6-fluori-7-(substituoitu-1-pyrrolidinyyli)-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihapon johdannaisia, joilla on kaava (I')

15



jossa R_1 , R_2 ja R_3 ovat samoja tai erilaisia ja kukin on vety tai alempi alkyyli, jossa on 1-5 hiiliatomia, ja Y' on vety tai alempi alkyyli, jossa on 1-5 hiiliatomia; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

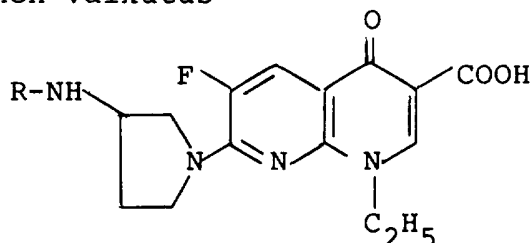
Kaavan I' mukaisen yhdisteen suola voi olla mikä tahansa suola, joka on muodostettu kaavan I' mukaisista yhdisteistä farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen tai emästen kanssa. Ne ovat suoloja, jotka ovat orgaanisten happojen kuten etikkahapon, maitohapon, metaanisulfonihapon, maleiinihapon, malonihapon, tai glukonihapon johdannaisia, aminohappojen kuten asparagiinihapon tai glutamiinihapon suoloja; epäorgaanisten happojen kuten kloorivetyhapon tai fosforihapon johdannaisia; metalli- (esim. natrium-, kalium-, sinkki-, hopea-, ym.) suoloja; tai orgaanisen emäksen suoloja.

Keksinnön mukaisesti valmistetuissa yhdisteissä on ainakin yksi asymmetrinen hiiliatomi pyrrolidiinirenkaassaan ja sen vuoksi ne esiintyvät optisesti aktiivisissa

muodoissa. D-isomeeri, L-isomeeri samoin kuin niiden seokset, raseeminen seos mukaan lukien, sisällytetään kaikki tämän keksinnön piiriin.

Näiden yhdisteiden joukkoon sisältyvät myös yhdisteet, joissa on kaksi asymmetristä hiiliatomia pyrrolidini-
nirenkaassa ja sen vuoksi ne voivat esiintyä konfiguraatioltaan erilaisina stereoisomeereina. Myöskin nämä stereoisomeerit sisältyvät tämän keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden joukkoon.

US-patentissa 4 341 784, julkaisut heinäkuun 27. päivänä 1982, kuvataan seuraavat yhdisteet, joilla on bakteerien vastainen vaikutus

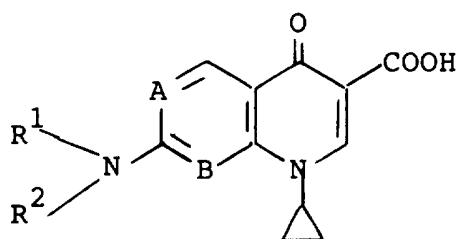


jossa R on metyyli, etyyli tai propyyli.

Tämän keksinnön yhdisteet ovat kuitenkin yllättäen bakteerien vastaisen vaikutuksensa puolesta ylivoimaisia edellä mainittuihin tunnettuihin yhdisteisiin verrattuna, kuten alempana osoitetaan.

Toisaalta US-patentissa 4 382 937 julkaistu touku-
kuun 10. päivänä 1983, esitetään, että yhdisteillä, joissa edellä esitetyn kaavan mukaisen 1,8-naftyriidin 1-aseman etyyli-ryhmä on muutettu vinyyliryhmäksi, on bakteerien vastainen vaikutus.

EP-patenttijulkaisussa 49 355 esitetään seuraava yleiskaava



Tässä kaavassa esitetyn ryhmä $\begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix} \rangle N$ -osalta julkai-

5 sussa ei kuitenkaan mainita, voiko tämä ryhmä olla amino-substituoitu pyrrolidinyyliryhmä tai amino- ja alkyyli-

10 tituoitu pyrrolidinyyliryhmä.
Keksinnön mukaisesti aikaansaadaan uusia 1,8-naftyri-diiniyhdisteitä (I'), joilla on voimakas bakteerienstai-

15 nen vaikutus sekä gram-positiivisa bakteereita että gram-negatiivisia bakteereita vastaan, samoin kuin niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.
Keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä voi-

20 daan käyttää bakteeri-infektiosairauksien hoitamiseen, joloin lämmenverisille eläimille annetaan bakteerienstai-
sesti tehoava määrä tämän keksinnön mukaisesti valmistet-
tua yhdistettä tai sitä sisältävää farmaseuttista koostu-

25 musta.
Tämän keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden kemoterapeuttiset aktiivisuudet on esitetty seuraavissa esimerkeissä I ja II tunnettuihin bakteerienstaisiin

30 aineisiin verrattuna. Näissä esimerkeissä tutkittiin seuraavien yhdisteiden bakteerien vastainen teho:
Yhdiste 1a: 7-(3-amino-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyyliahappo-hydrokloridi;

25 Yhdiste 2a: 1-syklopropyyli-6-fluori-7-(3-metyyliamino-1-pyrrolidinyyli)-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyyliahappo-hydrokloridi;
Yhdiste 3a: 7-(3-amino-4-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-

30 3-karboksyyliahappo-hydrokloridi, jota saatiin esimerkissä 4-(3);
Yhdiste 4a: 7-(3-amino-3-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyyliahappo-hydrokloridi;

Yhdiste A: 7-(3-amino-1-pyrrolidinyyli)-1-etyyli-6-

fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylim-
happo-hydrokloridi, joka on tunnettu US-patentin 4 341 784
esimerkistä 7; ja

Yhdiste B: 1-etyyli-6-fluori-7-(3-metyyliamino-1-pyrro-
5 lidinyyli)-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylim-
happo-hydrokloridi, joka on tunnettu US-patentin 4 341 784
esimerkistä 6.

Esimerkki I

Bakteerien vastainen aktiivisuus in vitro on esitetty
10 taulukossa 1. Taulukon numerot esittävät pienimpiä ehkäiseviä
konsentraatioita (MIC) ($\mu\text{g/ml}$), vapaaksi emäkseksi laskien.
Pienimmät inhibioivat konsentraatiot määritettiin aagari-
laimennusmenetelmällä, jota on suositellut Japan Society of
Chemotherapy (Chemotherapy. 29, 1, 76 (1981)).

Taulukko 1. Bakteerien vastainen aktiivisuus in vitro

Kannat	Yhdisteet	1a	2a	3a	4a	A	B
S. aureus 209P JC-1		0,05	0,2	0,05	0,05	0,2	0,78
S. aureus Terajima		0,05	0,1	0,05	0,05	0,2	0,78
S. pyogenes A65		0,2	0,39	0,2	0,2	1,56	12,5
S. pyogenes Cook		0,2	0,39	0,2	0,2	1,56	12,5
E. coli NIHJ JC-2		0,0063	0,0125	0,0063	0,0125	0,1	0,2
E. coli P-5101		0,0031	0,0125	0,0063	0,0125	0,05	0,2
S. typhi 901		0,0063	0,025	0,0063	0,025	0,1	0,39
S. paratyphi 1015		0,0063	0,0125	0,0125	0,0125	0,05	0,2
S. schottmuelleri 8006		0,0031	0,0125	0,0063	0,0063	0,05	0,1
S. sonnei EW 33		0,0031	0,0125	0,0063	0,0125	0,05	0,1
P. morganii IFO 3848		0,0063	0,0125	0,0125	0,0125	0,1	0,2
P. vulgaris OX-19		0,0125	0,05	0,025	0,025	0,1	0,2
P. mirabilis IFO 3849-4		0,2	0,78	0,39	0,39	0,39	1,56

jatkuu

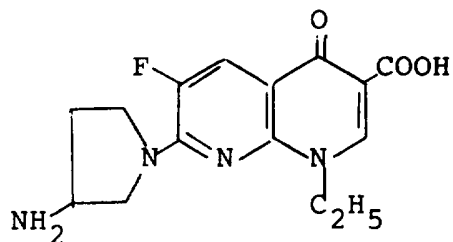
Taulukko 1. (jatkoa)

Kannat	Yhdisteet		1a	2a	3a	4a	A	B
P. rettgeri IFO 3850			0,025	0,1	0,025	0,05	0,2	0,78
K. pneumoniae PCI 602			0,0031	0,0063	0,0031	0,0063	0,05	0,78
E. aerogenes ATCC 13048			0,0125	0,05	0,025	0,05	0,2	0,39
E. cloacae 963			0,0125	0,05	0,025	0,05	0,2	0,39
S. marcescens IFO 3736			0,05	0,2	0,1	0,2	0,2	0,78
P. aeruginosa IFO 3445			0,1	0,39	0,2	0,39	0,39	3,13
P. aeruginosa NCTC 10490			0,1	0,39	0,2	0,2	0,39	3,13
P. aeruginosa 12			0,1	0,2	0,2	0,2	0,39	3,13

Edellä mainitun, keksinnön mukaisesti valmistetun yhdisteen la antibakteerinen aktiivisuus in vitro verrattuna muihin ennestään tunnettuihin yhdisteisiin on esitetty seuraavassa taulukossa 3. Esitetyt tulokset on saatu kokeissa, joissa tunnettuina yhdisteinä käytettiin seuraavia:

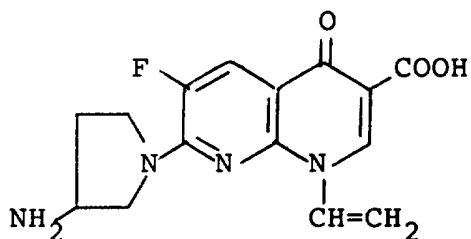
Yhdiste A

tunnettu FI-patenttijulkaisusta 70 216



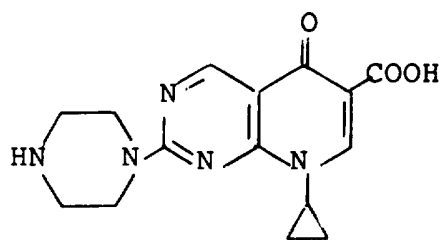
Yhdiste C

tunnettu US-patenttijulkaisusta 4 382 937



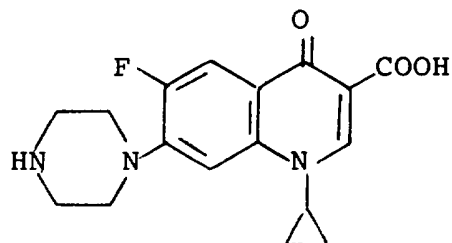
Yhdiste D

tunnettu FI-patenttijulkaisusta 68 823



Yhdiste E

tunnettu EP-patenttijulkaisusta 49 355



Taulukko 3

Antibakteerinen aktiivisuus in vitro (minimiestokonsentraatio, µg/ml)

Kanta	Yhdsite	1a	A	C	D	E
B. subtilis PCI 219 (Bacillus)		0,025	0,2	0,1	1,56	0,05
E. coli P-5101 (Escherichia)		0,0031	0,05	0,025	0,39	0,0063
S. flexneri 2a EW10 (Shigella)		0,0063	0,1	0,025	0,39	0,0125
P. morqanii IFO 3848 (Proteus)		0,0063	0,1	0,025	0,39	0,0063
P. rettgeri IFO 3850 (Proteus)		0,025	0,2	0,05	0,39	0,025
C. freundii P-6801 (Citrobactor)		0,0063	0,2	0,05	12,5	0,0125
S. marcescens S-9 (Serratia)		0,05	0,39	0,2	25	0,05
A. faecalis P-7001		0,1	1,56	0,39	25	0,78

Taulukosta käy ilmi keksinnön mukaisesti valmistetun yhdisteen yllättävän suuri aktiivisuus tunnettuihin yhdisteisiin verrattuna.

Esimerkki II

In vivo-tehokkuus systeemisiä infektioita vastaan hiirillä on esitetty taulukossa 2.

Kukin yhdisteistä liuotettiin deionoituun veteen.

- 5 Kutakin liuoksista annettiin suun kautta (po) tai laskimon-
sisäisesti (iv) hiirille, jotka oli infektoitu alla esitetyis-
sä olosuhteissa kullakin koeorganismeista, ja keskimääräinen
tehoava annos (ED_{50}) laskettiin todennäköisyysanalyysin avul-
la. Taulukossa olevat luvut esittävät ED_{50} -arvoa (mg/kg), va-
10 paaksi emäkseksi laskettuna.

Koeolosuhteet:

Hiiret: Uroshiiriä (ddY-S), joiden paino oli noin 20 g.

Tartutus:

Streptococcus pneumoniae 1

- 15 Vatsaontelonsisäinen tartus 3×10^7 solulla hiirtä
kohden, suspendoituna aivo-sydän-ruiskeliemeen.

Streptococcus pyogenes A65

Vatsaontelonsisäinen tartutus 3×10^7 solulla hiirtä
kohden, suspendoituna aivo-sydän-ruiskeliemeen.

- 20 Escherichia coli P-5101

Vatsaontelonsisäinen tartutus noin 9×10^6 solulla
hiirtä kohden suspendoituna trypto-soijaliemeen 4 %:n kanssa
musiinia.

Pseudomonas aeruginosa 12

- 25 Vatsaontelonsisäinen tartutus noin 5×10^3 solulla
hiirtä kohden suspendoituna trypto-soijaliemeen 4 %:n kanssa
musiinia.

Lääkitys

- 30 Neljä kertaa, heti, 6:n, 24 ja 30 tunnin kuluttua tar-
tutuksesta kun kyseessä oli Streptococcus pneumoniae 1.

Kahdesti, heti ja 6:n tunnin kuluttua tartutuksesta kun
kyseessä olivat muut organismit.

Havainnot

- 35 14 päivän osalta kun kyseessä oli Streptococcus pneumo-
niae 1.

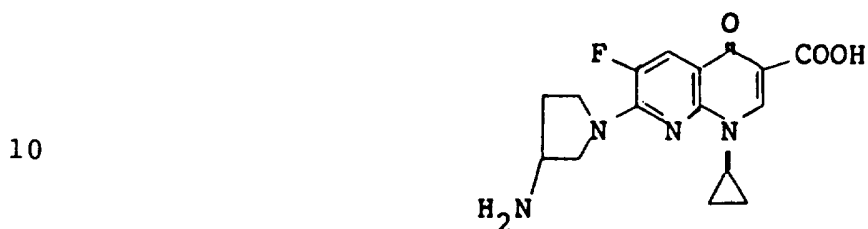
7 päivän osalta kun kyseessä olivat muut organismit.

Taulukko 2. In vivo-tehokkuus systeemisiä infektiota vastaan hiirillä

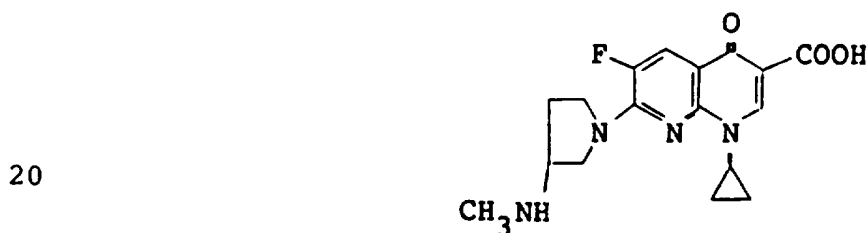
yhdisteet	Streptococcus pyogenes A65		Streptococcus pneumoniae 1		Escherichia coli P5101		Pseudomonas aeruginosa 12	
	po	iv	po	iv	po	iv	po	iv
1a	7,08	2,51	15,2	8,61	0,444	0,0355	1,85	0,516
2a	11,2	4,26	21,5	15,8	0,413	0,0968	2,02	0,902
3a	6,81	1,47	9,64	9,61	0,589	0,0986	2,01	1,05
4a	7,43	2,46	7,27	3,64	0,456	0,0801	1,70	0,968
A	25,4	>12,5	109	16,8	1,73	0,434	4,49	1,56
B	48,8	>25	67,3	33,6	1,54	0,605	6,25	4,61

Kaavan I' esittämien keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden joukkoon sisältyvät ensisijaisina yhdisteina seuraavat yhdisteet.

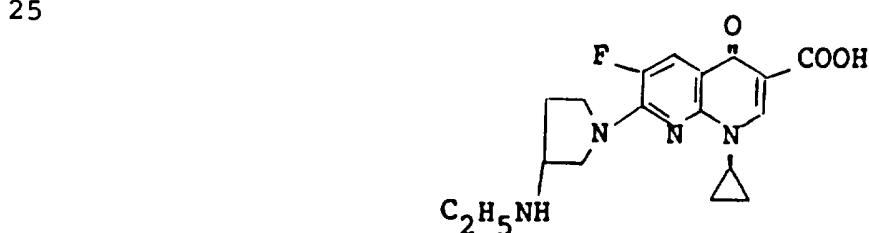
7-(3-amino-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappo (josta seuraavassa käytetään nimitystä yhdiste 1),



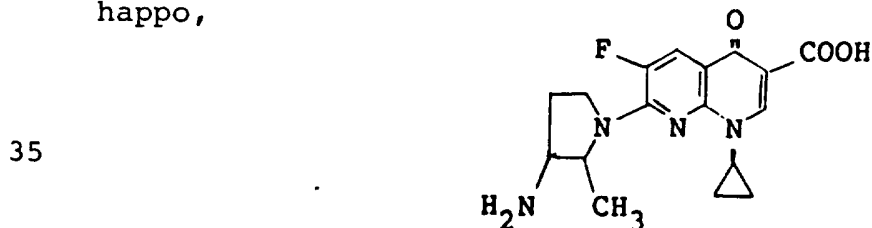
1-syklopropyyli-6-fluori-7-(3-metyyliamino-1-pyrrolidinyyli)-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappo (josta seuraavassa käytetään nimitystä yhdiste 2),



1-syklopropyyli-7-(3-etyyliamino-1-pyrrolidinyyli)-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappo,

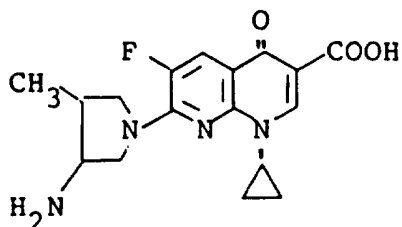


7-(3-amino-2-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappo,



7-(3-amino-4-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyli-
 happo (josta seuraavassa käytetään nimitystä yhdiste 3),

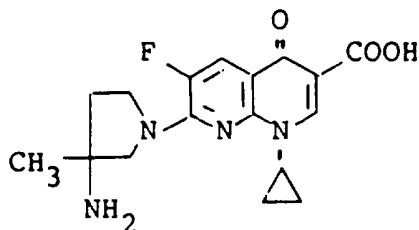
5



10

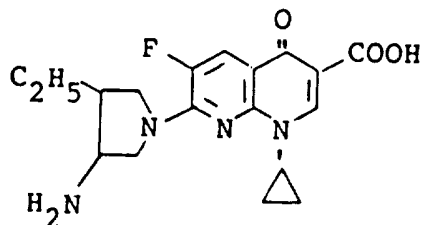
7-(3-amino-3-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyli-
 happo (josta seuraavassa käytetään nimitystä yhdiste 4),

15



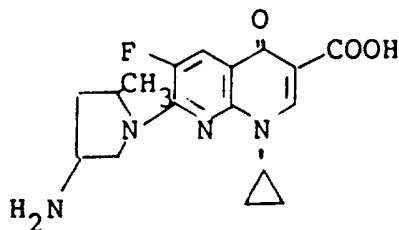
7-(3-amino-4-etyyli-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyli-
 happo

25



7-(4-amino-2-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyli-
 happo,

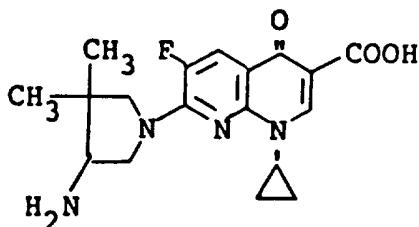
30



35

7-(3-amino-4,4-dimetyyli-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappo,

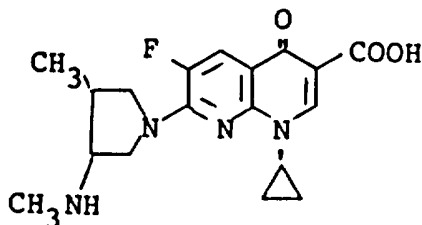
5



10

1-syklopropyyli-6-fluori-7-(3-metyyli-4-metyyli-amino-1-pyrrolidinyyli)-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappo,

15



Sopivia ovat myös edellä mainittujen yhdisteiden alem-
20 pialkyyli-esterit, joissa on 1-5 hiiliatomia ja näiden yhdis-
teiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat,
kuten hydroklorit ja metaanisulfonaatit. Näistä yhdisteitä
erityisen ensisijaisina pidettäviä ovat seuraavat yhdisteet:

7-(3-amino-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-
25 1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappo (yhdis-
te 1),

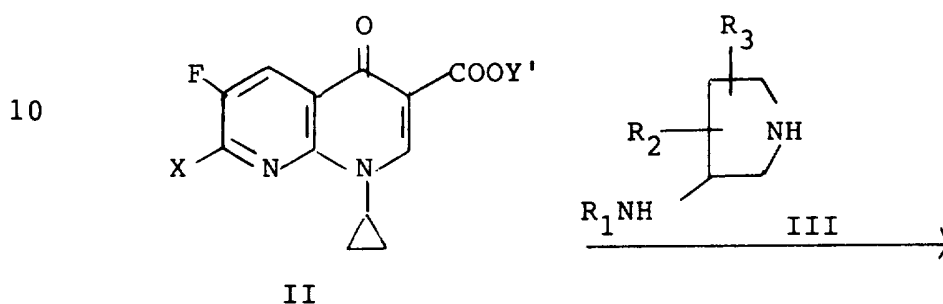
1-syklopropyyli-6-fluori-7-(3-metyyliamino-1-pyrrolidi-
nyyli)-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappo
(yhdiste 2),

30 7-(3-amino-4-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-
6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihap-
po (yhdiste 3),

7-(3-amino-3-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-
6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyyli-
35 happo (yhdiste 4), ja edellä mainittujen yhdisteiden hydro-
kloridit ja C₁₋₃-alkyyliesterit.

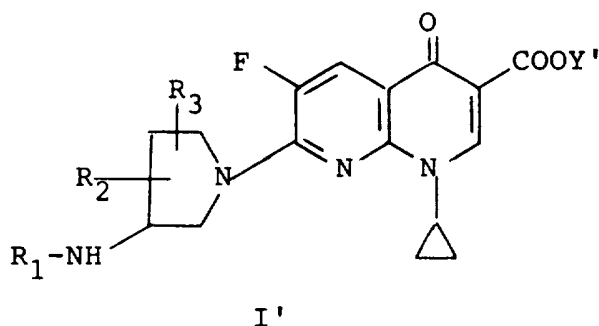
Kaavan I' mukaisia yhdisteitä valmistetaan keksinnön mukaisesti seuraavassa esitetyillä menetelmillä (i), (ii), (iii) ja (iv). Näitä menetelmiä esitetään reaktio-kaavojensa avulla.

- 5 i) Korvausreaktio pyrrolidiinijohdannaisilla (reaktio A)



15

20

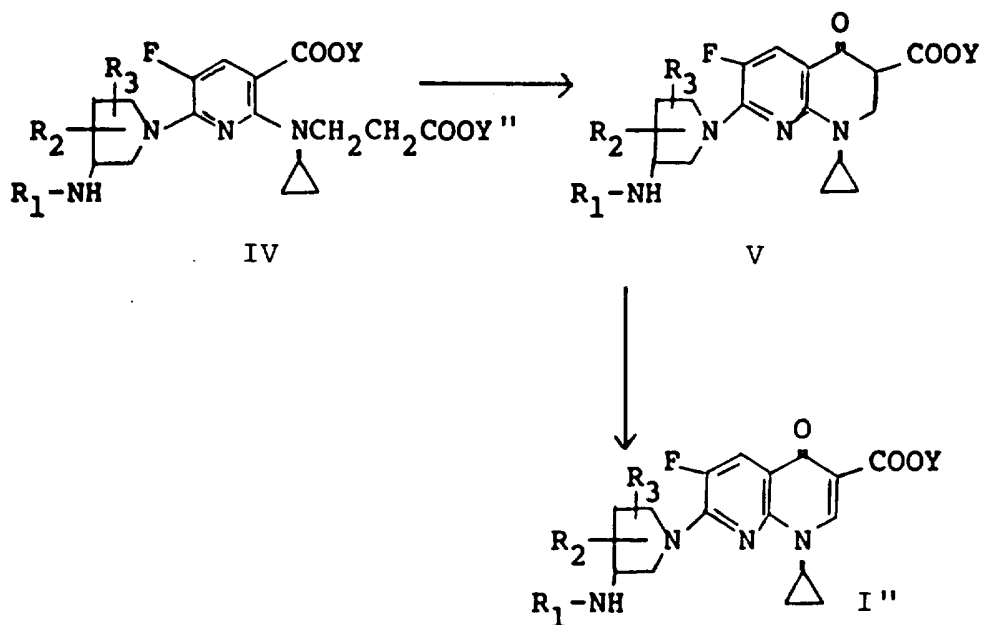


25

30

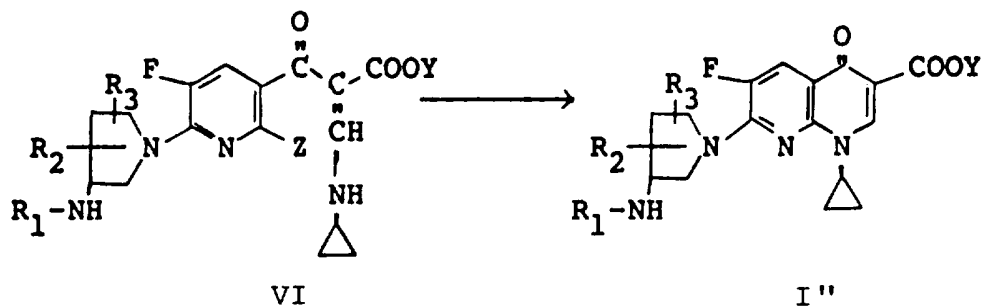
jossa X on aryyli-sulfonyyli, C₁₋₅-alkyyli-sulfonyyli, halogeeni, C₁₋₅-alkoksi, C₁₋₅-alkyyli-tio, C₁₋₅-alkyyli-sulfinyyli, aryyli-sulfonyylioksi, C₁₋₅-alkyyli-sulfonyylioksi, ja Y' on edellä määritelty.

ii) Menetelmä Dieckmann-reaktion kautta (reaktio B)



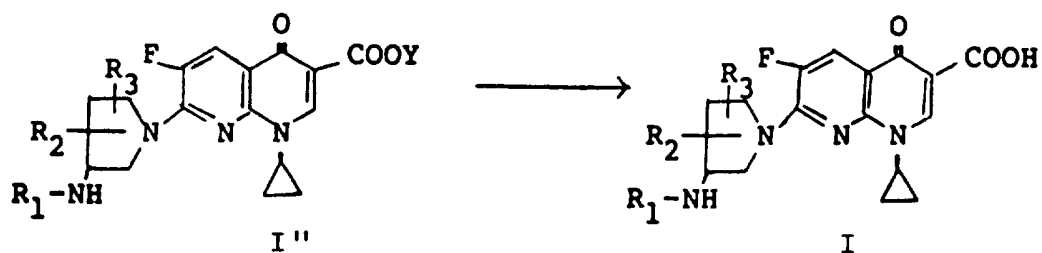
jossa R_1 , R_2 ja R_3 ovat edellä määritellyt ja Y ja Y'' ovat toisistaan riippumatta C_{1-5} -alkyyylejä,

iii) β -aminoakrylaattien syklisointi (reaktio C)



jossa Z on halogeeni ja R_1 , R_2 , R_3 ja Y ovat edellä määritellyt.

iv) Hydrolyysi (reaktio D)

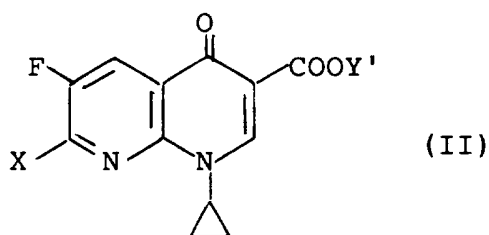


jossa R_1 , R_2 , R_3 ja Y ovat edellä määritellyt,

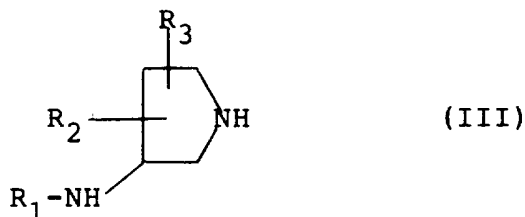
Näitä reaktioita A, B, C ja D selostetaan tämän jälkeen yksityiskohtaisemmin.

Menetelmä i): Korvaaminen pyrrolidiinijohdannaisilla
(Reaktio A)

Tämän keksinnön yhdisteitä voidaan valmistaa antamalla karboksyylihapon, jonka kaava on



jossa X on aryyylisulfonyyli, alkyyylisulfonyyli, jossa on 1-5 hiiliatomia, halogeeni, alkoksi, jossa on 1-5 hiiliatomia, alkyyylitio, jossa on 1-5 hiiliatomia, alkyyylisulfonyyli, jossa on 1-5 hiiliatomia, aryyylisulfonyylioksi, alkyyylisulfonyylioksi, jossa on 1-5 hiiliatomia, ja Y' on vety tai C₁₋₅-alkyyli reagoida pyrrolidiinijohdannaisen kanssa, jonka kaava on



Kaavan II mukaisen yhdisteen reaktio kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa suoritetaan inertissä liuottimessa, joka voi ainakin osittain liuottaa näitä yhdisteitä, 20-180°C:ssa, ensisijaisesti 30-150°C:ssa, 5-120 minuutin, tavallisesti 20-60 minuutin kuluessa sekoittaen.

Tässä reaktiossa käytettävä liuotin on valittava käytettävien lähtöaineiden ominaisuuksien mukaisesti. Esimerkkejä inerteistä liuottimesta ovat alifaattiset alkolit kuten etanoli tai propanoli, aromaattiset hiilivedyt kuten bentseeni tai tolueeni, halogeenialkaanit kuten dikloorietaani ja kloroformi, eetterit kuten tetrahydrofuraani, dioksaani tai difenyylietteri, asetonitriili, dimetyylisulfoksidi ja dimetyyliformamidi. Niitä voidaan käyttää joko yksinään tai toistensa yhteydessä.

Edellä mainittuja liuottimia voidaan käyttää myös myöhemmin selostettavissa menetelmissä ii), iii) ja iv), mikäli tarvitaan.

Kaavan III mukaista yhdistettä ekvivalenttimäärin tai hieman ylimäärin kaavan II mukaiseen yhdisteeseen nähdä. Kaavan II mukaisessa yhdisteessä olevan funktionaalisen ryhmän X tyyppistä riippuen reaktion tuloksena muodostuu sivutuotteena happoa kuten kloorivetyhappoa. Sellaisessa tapauksessa reaktio suoritetaan tavallisesti hapon sitovan aineen läsnäollessa, joskin kaavan III mukaista yhdistettä voidaan käyttää ylimäärin, jolloin se itse toimii hapon sitojana. Esimerkkejä hapon sitovasta aineesta ovat emäkset kuten natriumvetykarbonaatti, natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti, trietyyliamiini, pyridiini tai pikoliini.

Tässä reaktiossa voidaan käyttää kaavan III mukaista yhdistettä, jossa amiini-substituentti on suojaryhmän suojaama, jota tavallisesti käytetään β -laktaamiantibiottien, peptidien tai nukleiinihappojen kemian yhteydessä, ja reaktiotuotteen suojaryhmä poistetaan myöhemmin tavalliseen tapaan. Suojaryhmänä voidaan käyttää mitä tahansa suojaryhmää sikäli kun se on poistettavissa vaurioittamatta reaktion A aikana muodostettujen tämän keksinnön yhdisteiden rakennetta.

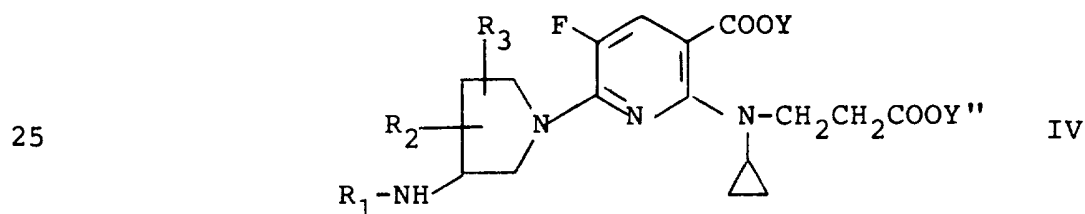
Spesifisiä esimerkkejä suojaryhmästä ovat asyylliryhmät kuten formyyli, asetyyli tai trifluoriasetyyli; substituoidut tai substituomattomat alkoksikarbonyyliryhmät kuten etoksikarbonyyli, β -jodietoksikarbonyyli, β , β , β -trikloorietoksikarbonyyli, t-butoksikarbonyyli, β -(p-tolueenisulfonyyli)-etoksikarbonyyli, bentsyylioksikarbonyyli tai p-metoksibentsyylioksikarbonyyli; vinyylioksikarbonyyli; metyylliryhmät, joissa on substituenttina fenyyli tai bentsyylioksi kuten bentsyyli, trityyli tai bentsyylioksimetyyli; alkyylisilyylliryhmät kuten trimetyylisilyyli tai t-butyylidimetyylisilyyli; aryyლისulfonyyli-ryhmät kuten p-tolueenisulfonyyli; o-nitrofenyyლისulfonyyli; tetrahydropyranyyli; difenyyლისfosfinyyli.

Kaavan II mukaisia lähtöaineita valmistetaan menetelmällä, joita on selostettu jäljempänä esitetyissä viite-esimerkeissä 1, 10 ja 11. Kaavan III mukaisia lähtöaineita, jotka ovat uusia, valmistetaan menetelmällä, joita on selostettu viite-esimerkeissä 2-9.

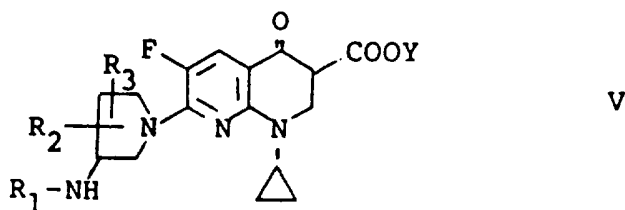
Menetelmä ii): Menetelmä Dieckmann-reaktion kautta

(Reaktio B)

Kaavan I' mukaisia estereitä valmistetaan myös sykloisoimalla pyriidijohdannainen, jonka kaava on



30 jossa Y ja Y'' ovat toisistaan riippumatta C₁₋₅-alkyylejä ja R₁, R₂ ja R₃ ovat edellä määriteltäviä, emäksen läsnäollessa, jota yleisesti käytetään Dieckmann-reaktiossa, yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on



5

jossa R_1 , R_2 , R_3 ja Y ovat edellä määriteltäviä ja sen jälkeen dehydrataan kaavan V mukainen yhdiste.

Valmistettaessa kaavan V mukaista yhdistettä suoritetaan lähtöaineen molekyyllinsisäinen sykloisointi liuottimes-
 10 sa emäksen kuten natriummetallin, natriumhydridin, natrium-
 etylaatin tai kalium-tert.-butylaatin läsnäollessa, jolloin
 saadaan kaavan V mukainen yhdiste. Reaktio edistyy tehok-
 kaammin lisättäessä pieni määrä alkoholia kuten metanolia,
 etanolia, tert.-butyylialkoholia, tai näiden kaltaista alko-
 15 holia. Ensisijaisia tämän reaktion liuottimia ovat aromaattiset
 hiilivedyt kuten bentseeni, tai tolueeni; eetterit
 kuten dioksaani, tetrahydrofuraani, 1,2-dimetoksietaani tai
 dietyleeniglykolidimetyylieetteri; ja alkoholit kuten tert.-
 butyylialkoholi. Vaikkakaan reaktiolämpötilan suhteen ei esi-
 20 tetä mitään erityistä rajoitusta, tavallisesti ensisijainen
 lämpötila on rajoissa 10-180°C.

Kaavan V mukaisen yhdisteen dehydraamiseksi sen annetaan reagoida lyhyen ajan yleisesti käytetyn vetyä poistavan
 reagenssin kuten 2,3-dikloori-5,6-disyaano-1,4-bentsokinonin (DDQ),
 25 tetrahydro-1,4-bentsokinonin (kloraniilin), tetra-
 rasyanoetyleenin, palladium-hiilen, bromin, N-bromisukkiini-
 imidin (NBS), mangaanidioksidin, tai seleenidioksidin
 kanssa inertissä liuottimessa (esim. aromaattisissa hiilive-
 dyissä kuten bentseenissä, tolueenissa tai ksyleenissä,
 30 etyyliasetaatissa, eettereissä kuten dioksaanissa, alifaattisissa
 alkoholeissa kuten etanolissa tai tert.-butyylialkoholissa,
 dimetyyliformamidissa, jne.) noin 20-200°C:ssa. Vaihtoehtoisesti
 kaavan V mukaisesti yhdisteestä voidaan poistaa vetyä myös
 lämmittämällä sitä suoraan sulamispisteensä yläpuolella
 35 tai vain lämmittämällä sitä 50-250°C:ssa inertissä liuottimessa
 kuten aromaattisissa hiilivedyissä kuten bentseenissä tai
 tolueenissa, alifaattisissa alko-

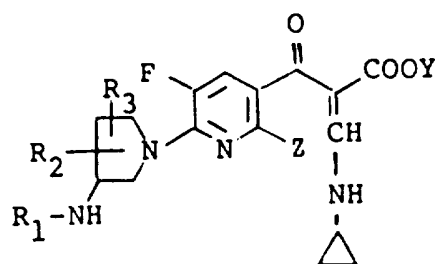
leissa kuten etanolissa, alifaattisissa hiilivedyissä kuten n-heksaanissa, halogeenialkaaneissa kuten hiilitetrakloridissa, dimetyyliformamidissa, eettereissä kuten dioksaanissa tai difenyyliettereissä, tai näiden kaltaisissa liuottimissa.

Tässä reaktiossa on edullista, että reaktion ensimmäisessä vaiheessa käytettävässä kaavan IV mukaisessa yhdisteessä sen pyrrolidiiniryhmän amiini-substituentti on suojattu edellä mainitussa menetelmässä i) mainitulla suojaryhmällä, ja reaktion tapahduttua loppuun tuotteen suojaryhmä poistetaan sitten tavalliseen tapaan.

Kaavan IV mukaisia lähtöaineita valmistetaan menetelmän mukaisesti, jota on selostettu viite-esimerkissä 12.

Menetelmä iii): β -aminoakrylaattien syklisointi (Reaktio C)

Kaavan I' mukaisia estereitä valmistetaan myös syklisoimalla β -aminoakrylaatti, jonka kaava on



VI

jossa Z on halogeeni ja R_1 , R_2 , R_3 ja Y ovat edellä määritettyjä, emäksen läsnäollessa.

Tämä reaktio suoritetaan syklisoimalla molekyylinsäisessä kaavan VI mukainen yhdiste inertissä liuottimessa kuten alifaattisissa alkoholeissa kuten etanolissa, isopropyylialkoholeissa tai tert.-butyylialkoholeissa, eettereissä kuten dioksaanissa, dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa, N-metyylipyrrolidonissa, jne. emäksen läsnäollessa (esim. metallihydroksidien kuten natrium- tai kaliumhydroksidin, metallikarbonaattien kuten natrium- tai kaliumkarbonaatin, metallivetykarbonaattien kuten natrium- tai kaliumvetykarbonaatin, natriumhydridin, natriumetylaatin, kalium-tert.-butylaatin, butyyllitiumin, trietyyliamiinin,

1,8-diatsabisyklo[5,4,0]undekeeni-7:n (DBU), tai näiden kaltaisen emäksen läsnäollessa). Reaktiolämpötila on tavallisesti rajoissa $-20 - +150^{\circ}\text{C}$, ensisijaisesti välillä $-10 - +100^{\circ}\text{C}$.

- 5 On edullista, että tässä reaktiossa C käytettävää kaavan IV mukaista yhdistettä käytetään muodossa, jossa pyrrolidiini-renkaan amiinisubstituentti on suojattuna edellä mainitussa reaktiossa B selostetulla tavalla, ja reaktion tapahduttua loppuun tuotteen suojaryhmä poistetaan sitten
10 tavalliseen tapaan.

Kaavan VI mukaisia lähtöaineita valmistetaan menetelmän mukaisesti, jota on selostettu viite-esimerkissä 13.

- Edellä mainituin menetelmin i), ii) ja iii) valmistetut kaavan I' mukaiset esterit voidaan muuttaa kaavan I
15 mukaisiksi vapaiksi karboksyylihapoiksi hydrolysoimalla alla selostetun reaktion D mukaisesti. Tarvittaessa kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan esteröidä tavallisella menetelmällä.
iv): Hydrolyysi (Reaktio D)

- Muodostettaessa kaavan I mukaisia yhdisteitä hydrolysoimalla niiden estereitä hydrolysointi voidaan suorittaa
20 saattamalla esterit kosketuksiin veden kanssa. Se suoritetaan yleensä hapon tai emäksen läsnäollessa reaktion nopeuttamiseksi ja loppuun saattamiseksi. Esimerkkejä sopivista hapoista ovat epäorgaaniset hapot kuten kloorivetyhappo,
25 bromivetyhappo, jodivetyhappo, rikkihappo ja fosforihappo, ja orgaaniset hapot kuten etikkahappo, oksaalihappo ja toluenisulfonihappo. Esimerkkejä sopivista emäksistä ovat metallihydroksidit kuten natrium- tai bariumhydroksidi, metallikarbonaatit kuten natrium- tai kaliumkarbonaatti, ja
30 natriumasetaatti. Hydrolyysi suoritetaan tavallisesti vedessä, mutta se voidaan suorittaa myös vesipitoisessa liuottimessa (esim. etanolissa, dioksaanissa, etyleeniglykolidime-
tyylieetterissä, bentseenissä, pyridiinissä, etikkahapossa, jne.). Reaktiolämpötila on ensisijaisesti rajoissa $20-150^{\circ}\text{C}$.
35 Kaavan I mukaisen yhdisteen (I) farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja tai sen esteritä valmistetaan käsittelemällä yhdistettä (I) tai sen esteritä hapon kanssa, tai yhdistettä (I)

emäksen tai metallisuolan kanssa. Esimerkkejä sopivista hapoista ovat kloorivetyhappo, fosforihappo, etikkahappo, maitohappo, meripihkahappo, metaanisulfonihappo, maleiinihappo, malonihappo, glukonihappo, aspargiinihappo ja glutamiinihappo. Esimerkkejä sopivista emäksistä tai metallisuoloista ovat metallihydroksidit kuten natrium- tai kaliumhydroksidi, metallikarbonaatit kuten natrium- tai kaliumkarbonaatti, sinkkikloridi, sinkkisulfaatti, sinkkinitraatti ja hopeanitraatti.

Näin valmistetut kaavan I' mukaiset yhdisteet eristetään ja puhdistetaan tavalliseen tapaan. Eristys- ja/tai puhdistusolosuhteista riippuen yhdisteitä saadaan suolan, vapaan karboksyylihapon tai vapaan amiinin muodossa. Nämä yhdisteet voidaan kuitenkin muuttaa muodosta toiseen riippuen tarkoituksesta, johon niitä on ajateltu käyttää. Täten näitä yhdisteitä valmistetaan keksinnön mukaisesti muodossa, joka vastaa niiden aiottua käyttöä. Kuten edellä on mainittu, eräät näistä yhdisteistä esiintyvät konfiguraatioltaan erilaisina stereoisomeereina. Nämä stereoisomeerit (cis- ja trans-muodot) voidaan erottaa tavallisella tavalla kuten fratiokiteyttämällä tai kromatografoimalla. Käyttämällä lähtöaineena kaavan III mukaisten yhdisteiden cis- tai trans-muotoja ja antamalla niiden reagoida tämän keksinnön menetelmän i) mukaisesti, voidaan saada kaavan I' mukaisia yhdisteitä, joilla on vastaavat konfiguraatiot. Näiden stereoisomeerien bakteerienvastaisilla vaikutuksilla ei ole käytännöllisesti katsoen mitään eroa.

Keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet voivat esiintyä myös optisesti aktiivisissa muodoissa, jotka voidaan saada erillisinä alalla tunnetun optisen erotusmenetelmän avulla. Näin saadut kaavan I' mukaiset vapaat hapot, niiden esterit ja niiden suolat ovat kaikki uusia tuotteita. Erityisesti kaavan I' mukaisilla vapailla hapoilla on erinomainen bakteerien vastainen vaikutus ja sen vuoksi ne ovat arvokkaita bakteerien vastaisina aineina. Näitä yhdisteitä ja niiden suoloja voidaan käyttää, ei ainoastaan ihmisten ja eläinten lääkkeinä, vaan myös kalalääkkeinä, maanvilje-

lysrohdoiksina ja ravintoaineiden suoja-aineina. Toisaalta kaavan I' mukaiset esterit ovat käyttökelpoisia lähtöaineina valmistettaessa kaavan I' mukaisia vapaita happoja. Ne ovat hyödyllisiä myös bakteerien vastaisina aineina,

- 5 koska niillä itselläänkin on voimakas bakteerien vastainen vaikutus ja, siinä tapauksessa, että esteri muuttuu eläväs-
sä olennossa helposti vapaaksi hapoksi, sillä on sama bak-
teerien vastainen vaikutus kuin vastaavalla vapaalla hapolla.

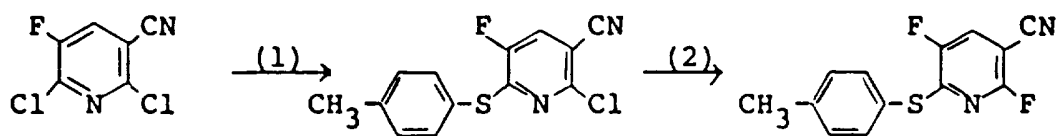
- Ihmiselle annettaessa keksinnön mukaisten yhdistei-
10 den annostus on säädettävä ottaen huomioon hänen ikänsä,
kehon painonsa, oireistot, antotie, antojen lukumäärä jne.
Suositeltavaa on, että yhdistettä annetaan annoksena
5 mg - 5 g päivää kohden kerralla tai usean kerran päivän
kuluessa. Yhdistettä voidaan antaa suun kautta tai parente-
15 raalisesti ja sitä voidaan antaa jauheen muodossa, jollai-
sena sitä saadaan, mutta tavallisesti sitä annetaan farma-
seuttisen valmisteen muodossa yhdessä farmaseuttisesti hy-
väksyttävien apuaineiden kanssa. Spesifisiä esimerkkejä
ovat tabletit, kapselit, rakeet, hienojakoiset rakeet, jau-
20 heet, siirapit, ruiskeet jne. Näitä farmaseuttisia valmis-
teita valmistetaan tavalliseen tapaan. Apuaineina suun kaut-
ta tapahtuvaa antoa varten ovat aineet, joita yleisesti
käytetään farmaseuttisten valmisteiden yhteydessä ja jotka
eivät reagoi keksinnön yhdisteiden kanssa, kuten tärkkelys,
25 manniitti, kiteinen selluloosa, CMC-Na, jne. Ruiskeisiin
soveltuvia apuaineita ovat aineet, joita tavallisesti käy-
tetään ruiskevalmisteissa kuten vesi, isotooninen natrium-
kloridiliuos, glukoosiliuos, transfuusioliuos, jne. Kun tä-
män keksinnön yhdistettä on käytettävä ruiskeena, sitä voi-
30 daan käyttää kaikkiin ruisketarkoituksiin kuten laskimonsi-
säisinä, lihaksensisäisinä ja ihonalaisina ruiskeina.

Seuraavien esimerkkien 1-16 ja viite-esimerkkien
1-13 tarkoituksena on valaista keksintöä yksityiskohtai-
semmin.

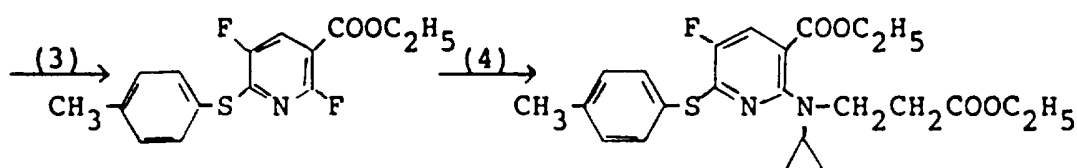
Viite-esimerkki 1

Reaktiossa A käytettävän kaavan (II) mukaisen lähtö-
yhdisteen valmistus

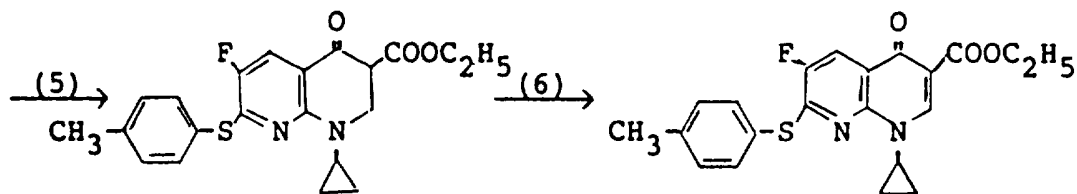
5 Etyyli-7-(p-tolyylisulfonyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-
1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylaatti



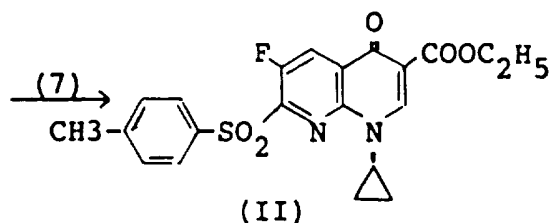
10



15



20



25

Alla selostettujen reaktiovaiheiden numerot vastaavat
edellä olevan reaktiokaavan numeroita.

(1) 2,6-dikloori-5-fluorinikotiinonitriiliä (32,5 g), joka
30 oli etanolissa (400 ml), käsiteltiin huoneen lämpötilassa p-
tiokresolin kaliumsuolan kanssa, jota oli valmistettu p-tiokre-
solista (23,2 g), ja kaliumhydroksidista (12,2 g), jolloin saa-
tiin 2-kloori-6-(p-tolyylitio)-5-fluori-nikotiinonitriiliä
(42,2 g), sp. 124-125°C.

35 (2) Liuokseen, jossa oli edellä mainittua yhdistettä (36 g)

- kuivassa dimetyylisulfoksidissa (180 ml), lisättiin kuivaa kaliumfluoridia (22,2 g), ja seosta lämmitettiin 130-135°C:ssa tunnin ajan sekoittaen. Liuotin haihdutettiin pois vakuuissa ja jäännökseen lisättiin vettä. Muodostuneet raa'at kiteet kiteytettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin 2,5-difluori-6-(p-tolyylitio)nikotiininotriiliä (30 g), sp. 120-121°C.
- 5 (3) Edellä mainittua yhdistettä (4 g), joka oli absoluutissa etanolissa, käsiteltiin kuivan kloorivedyn kanssa, jolloin saatiin etyyli-2,5-difluori-6-(p-tolyylitio)nikotinaattia (3 g).
- 10 (4) Edellä esitetyllä tavalla valmistettua etyyli-2,5-difluori-6-(p-tolyylitio)nikotinaattia (25 g) liuotettiin dimetyyliformamidiin (400 ml). Tähän liuokseen lisättiin etyyli-N-syklopropyyliaminopropionaattia (25,4 g) ja natrium-
- 15 vetykarbonaattia (14 g), ja seosta lämmitettiin 100-110°C:ssa 10 tuntia sekoittaen. Liuotin haihdutettiin pois vakuuissa, jäännökseen lisättiin vettä, ja seos uutettiin tolueenilla. Uutteet pestiin laimealla suolahapolla ja sitten vedellä, ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Sen jälkeen kun
- 20 tolueeni oli haihdutettu pois vakuuissa, saatiin etyyli-6-(p-tolyylitio)-2-N-syklopropyyli-N-(2-etoksikarbonyyli-etyyli)amino-7-5-fluorinikotinaattia (32 g) viskoosisena öljynä.
- (5) Liuokseen, jossa oli edellä mainittua yhdistettä (3,2 g) kuivassa tolueenissa (50 ml), lisättiin 65-prosenttista natrium-
- 25 hydriidiä (0,32 g) huoneen lämpötilassa ja seosta sekoitettiin 10 minuuttia. Seokseen lisättiin katalyyttinen määrä absoluutista etanolia ja sekoittamista jatkettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia, minkä jälkeen seosta lämmitettiin tunninajan 50-60°C:ssa. Veden lisäämisen jälkeen seos neutraloitiin
- 30 10-prosenttisella etikkahapon vesiliuoksella. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, ja tolueeni haihdutettiin pois vakuuissa. Muodostuneet raa'at kiteet kiteytettiin uudelleen n-heksaani-isopropyylieetteristä, jolloin saatiin etyyli-7-(p-tolyyli-tio)-1-syklopropyyli-6-
- 35 fluori-1,2,3,4-tetrahydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksy-

laattia (2,5 g), sp. 124-125°C.

- (6) Liuokseen, jossa oli edellä mainittua yhdistettä (2,0 g) tolueenissa (50 ml), lisättiin 2,3-dikloori-5,6-disyaano-p-bentsokinonia (1,25 g), ja seosta sekoitettiin 5 huoneen lämpötilassa 2 tuntia ja sitten tunnin ajan 50-60°C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen muodostuneet kiteet suodatettiin erilleen ja liuotettiin kloroformiin. Liuos pestiin 1-norm. natriumhydroksidilla ja vedellä, ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Kloroformi haihdutettiin pois ja muodostuneet 10 raa'at kiteet kiteytettiin uudelleen etanoli-isopropyylieetteristä, jolloin saatiin etyyli-7-(p-tolyyli-tio)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylaattia (1,7 g), sp. 186-187°C.
- (7) Edellä mainittua yhdistettä (1,59 g) ja m-klooripetbentsoehappoa (80 %) (1,90 g) liuotettiin kloroformiin (50 ml) ja 15 liuosta kiehutettiin 30 minuuttia. Jäähdyttämisen jälkeen liuos pestiin 2-norm. natriumkarbonaatilla ja sitten vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Kloroformi haihdutettiin pois ja muodostuneet raakakiteet kiteytettiin uudelleen 20 etyyliasetaatista, jolloin saatiin etyyli-7-(p-tolyylisulfonyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylaattia (1,55 g), sp. 216-218°C.

- Myös lähtöaineita (II), joissa on naftyridiinirenkaasaan 3-asemassa jokin muu (-COOY')-substituenteista kuin 25 -COOC₂H₅, voidaan valmistaa samalla tavalla kuin edellä on selostettu.

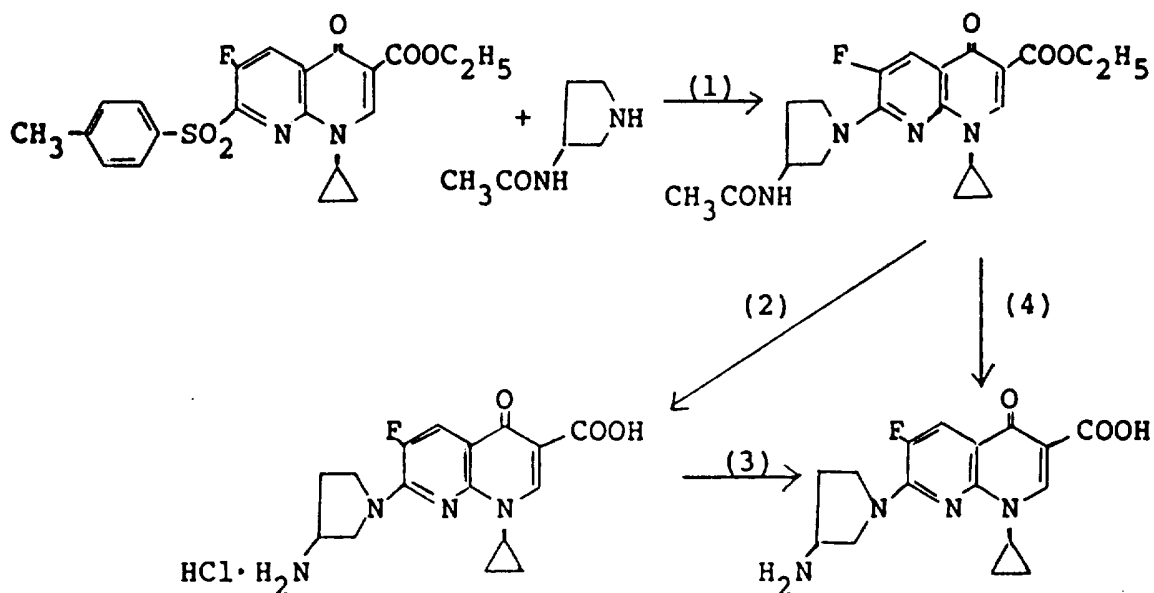
Esimerkki 1

7-(3-amino-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylihapon valmistus (korvausreaktion A mukaisesti)

5

10

15



Alla selostettujen reaktiovaiheiden numerot vastaavat edellä olevan reaktiokaavan numeroita.

(1) Seosta, jossa oli etyyli-7-(p-tolyylisulfonyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylaattia (800 mg), 3-asetyyliaminopyrrolidiinia (300 mg), trietyyliamiinia (236 mg), ja etanolia (25 ml), kiehutettiin 2 tuntia. Liuottimen vakuuissa tapahtuneen haihduttamisen jälkeen jäljelle jääneet raakakiteet kiteytettiin uudestaan etanoli/isopropyylietteri-seoksesta, jolloin saatiin etyyli-7-(3-asetyyliamino-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylaattia (600 mg), sp. 246-248°C.

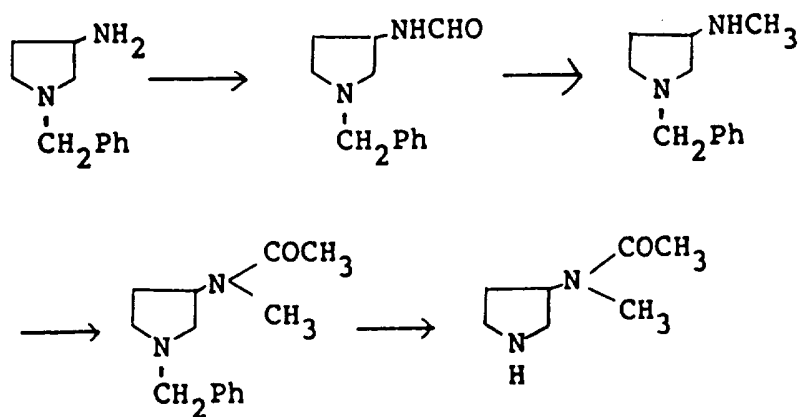
(2) Seosta, jossa oli kohdassa (1) valmistettua yhdistettä (600 mg) ja 20-prosenttista suolahappoa (10 ml), kiehutettiin 10 tuntia. Liuotin haihdutettiin pois vakuuissa ja jäännökseen lisättiin etanolia. Saadut kiteet suodatettiin erilleen, jolloin saatiin 7-(3-amino-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-

6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylis-
happo-hydrokloridia (460 mg), sp. 275-280°C (hajoten), vesi-
etanoli-seoksesta uudelleen kiteytettynä.

- (3) Edellä mainittu hydrokloridi (370 mg) liuotettiin
5 veteen (10 ml). Seokseen lisättiin kuivaa natriumasetaattia
(870 mg), ja muodostuneet kiteet suodatettiin erilleen, pes-
tiin vedellä ja sitten etanolilla, minkä jälkeen ne kuivat-
tiin noin 110°C:ssa, jolloin saatiin 7-(3-amino-1-pyrrolidinyy-
li)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyri-
10 diini-3-karboksyylis-
happoa (320 mg), sp. 266-267°C (hajoten).
- (4) Seosta, jossa oli kohdassa (1) saatua esterää (402 mg)
ja 10-prosenttista natriumhydroksidiliuosta (10 ml), lämmi-
tettiin sekoittaen 2 tuntia 90-110°C:ssa. Etikkahapon vesi-
liuoksella neutraloinnin jälkeen muodostuneet kiteet suodatet-
15 tiin erilleen. Kiteet liuotettiin 1-norm. suolahappoon (10 ml),
liuosta käsiteltiin aktiivihiekin kanssa ja pH säädettiin vä-
lille 7-8 1-norm. natriumhydroksidiliuoksella. Muodostuneet
kiteet suodatettiin erilleen, pestiin vedellä ja sitten eta-
nolilla, minkä jälkeen ne kuivatettiin noin 110°C:ssa. jolloin
20 saatiin 7-(3-amino-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-
1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylis-
happoa (272 g),
sp- 266-267°C (hajoten).

Viite-esimerkki 2

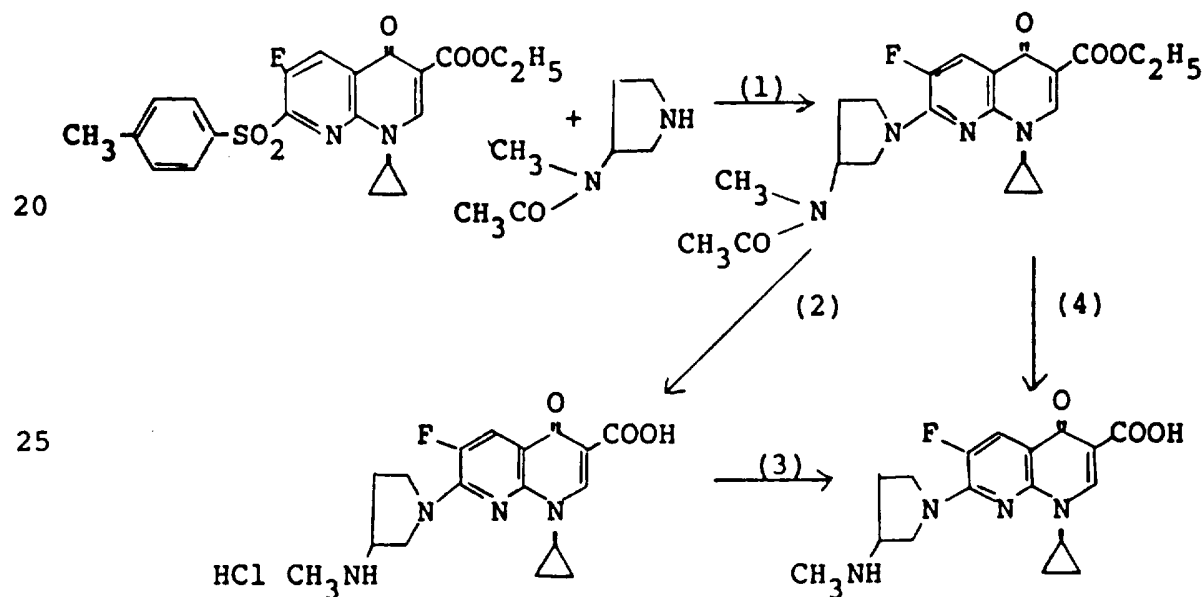
- Kaavan (III) mukaisen lähtöyhdisteen 3-(N-asetyyli-N-
25 metyyliamino)pyrrolidiinin valmistus



3-amino-1-bentsyylipyrrolidiinin [J. Med. Chem., 11, 1034 (1968)] annettiin reagoida muurahaishapon ja formamidin kanssa, jolloin saatiin 1-bentsyyli-3-formyyliaminopyrrolidiinia. Tämä yhdiste pelkistettiin natrium-bis(2-metoksietoksi)-alumiiniumhydridillä, jolloin saatiin 1-bentsyyli-3-metyyliamino-pyrrolidiinia, kp. 134-136°C/5-6 mmHg. Tätä yhdistettä käsiteltiin etikkahappoanhydridin kanssa, jolloin saatiin 3-(N-asetyyli-N-metyyliamino)-1-bentsyylipyrrolidiinia, kp. 144-147°C/0,5 mmHg. Tätä yhdistettä hydrattiin katalyyttisesti 5-prosenttisen palladiumhiilen läsnäollessa, jolloin saatiin 3-(N-asetyyli-N-metyyliamino)pyrrolidiinia öljynä.

Esimerkki 2

1-syklopropyyli-6-fluori-7-(3-metyyliamino-1-pyrrolidiinyyli)-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylihapon
15 valmistus (korvausreaktion A mukaisesti)



30 Alla selostettujen reaktiovaiheiden numerot vastaavat edellä olevan kaavan numeroita.

(1) Seosta, jossa oli etyyli-7-(p-tolyyylisulfonyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylaattia (1,72 g), N-asetyyli-N-metyyliaminopyrrolidiinia (740 mg), trietyyliamiinia (522 mg), ja asetonitriiliä
35

(40 ml), kiehutettiin 1,5 tuntia. Liuottimen vakuuissa tapah-
tuneen haihduttamisen jälkeen jäännökseen lisättiin etanolia
ja, jäädyttämisen jälkeen, muodostuneet kiteet suodatettiin
erilleen, jolloin saatiin etyyli-1-syklopropyyli-6-fluori-
5 7-[3-(N-asetyyli-metyyliamino)-1-pyrrolidinyyli]-1,4-dihydro-
4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylaattia (1,44 g), sp. 203-
204°C, etanolista uudelleen kiteytettynä.

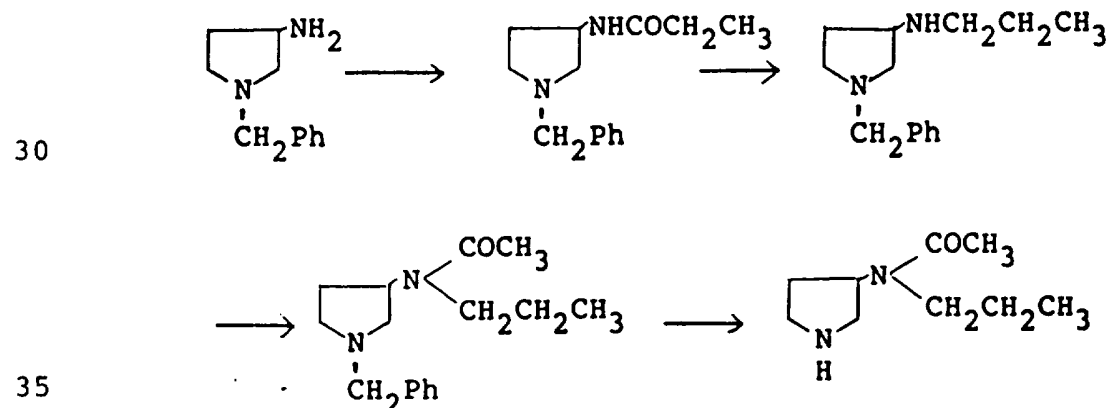
(2) Edellä mainittua esterä (1,34 g) käsiteltiin samalla
tavalla kuin on selostettu esimerkissä 1-(2), jolloin saatiin
10 1-syklopropyyli-6-fluori-7-(3-metyyliamino-1-pyrrolidinyyli)-
1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylihappo-hydro-
kloridia (900 mg), sp. 284-289°C (hajoten), vesi/etanoli-
seoksesta uudelleen kiteytettynä.

(3) Edellä mainittua hydrokloridia (900 mg) käsiteltiin
15 samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 1-(3), jolloin
saatiin 1-syklopropyyli-6-fluori-7-(3-metyyliamino-1-pyrrolidi-
nyyli)-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylihappoa
(800 mg), sp. 233-235°C (hajoten).

(4) Kohdassa (1) saatua esterä (833 mg) käsiteltiin samal-
20 la tavalla kuin on selostettu esimerkissä 1-(4), jolloin saa-
tiin 1-syklopropyyli-6-fluori-7-(3-metyyliamino-1-pyrrolidi-
nyyli)-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylihappoa
(593 mg), sp. 233-235°C (hajoten).

Viite-esimerkki 3

25 Kaavan (III) mukaisen lähtöyhdisteen 3-(N-asetyyli-N-
n-propyyliamino)-pyrrolidiinin valmistus

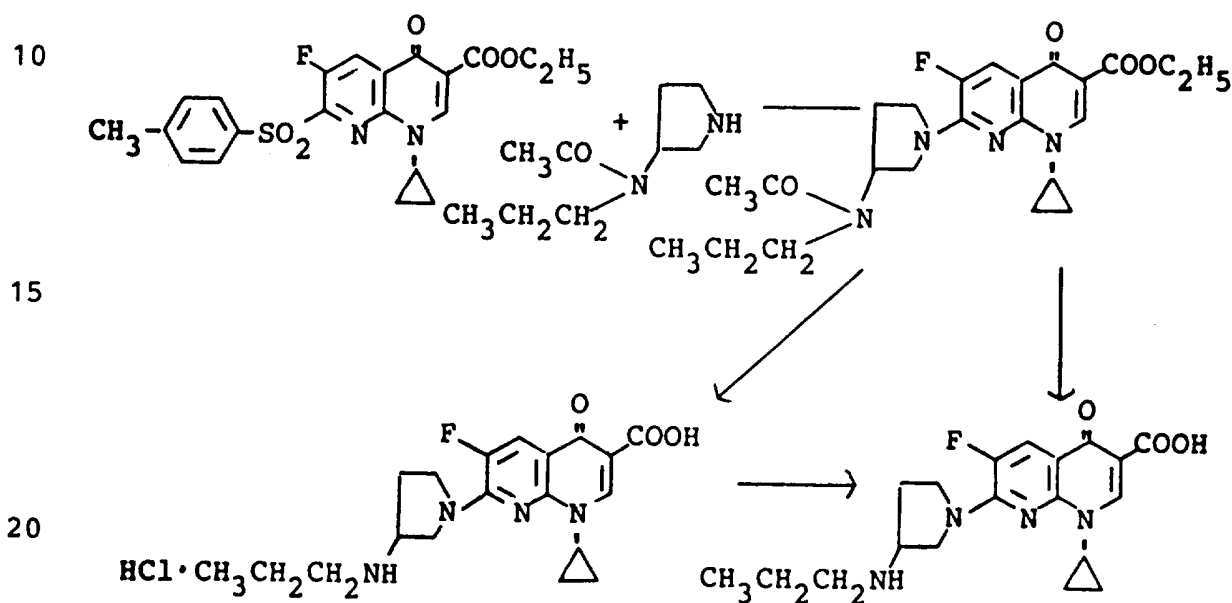


Samalla tavalla kuin on selostettu viite-esimerkissä 2, käyttämällä kuitenkin muurahaishapon ja formamidin asemesta n-propionihappoanhydridiä, voidaan valmistaa 3-(N-asetyyli-N-n-propyyliamino)pyrrolidiinia.

5

Esimerkki 3

1-syklopropyyli-6-fluori-7-(3-n-propyyliamino-1-pyrrolidinyyli)-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyyl-hapon valmistus

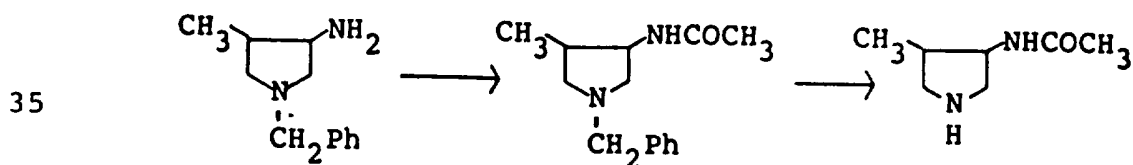


Samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 2-(1), käyttämällä kuitenkin N-asetyyli-N-metyyliaminopyrrolidiinin asemesta N-asetyyli-N-n-propyyliaminopyrrolidiinia, voidaan valmistaa 1-syklopropyyli-6-fluori-7-(3-n-propyyliamino-1-pyrrolidinyyli)-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyyl-happoa.

30

Viite-esimerkki 4

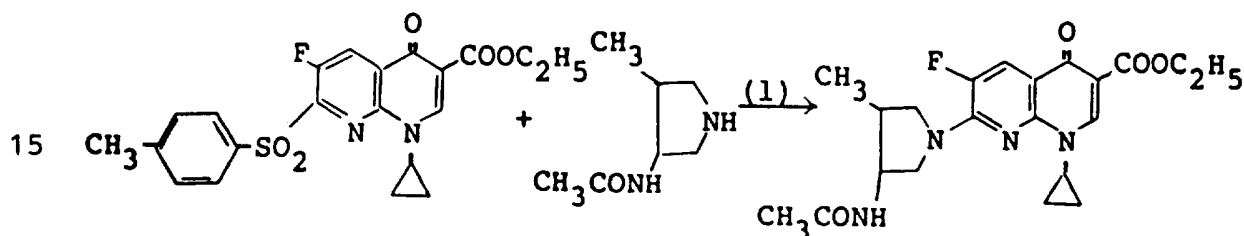
Kaavan (III) mukaisen lähtöyhdisteen 3-asetyyliamino-4-metyylipyrrolidiinin valmistus



3-amino-1-bentsyyli-4-metyylipyrrolidiinin (japanilainen julkistettu patenttikuulutus nro 22699/1980) annettiin reagoida etikkahappoanhydridin kanssa, jolloin saatiin 3-asetyyliamino-1-bentsyyli-4-metyylipyrrolidiinia; IR 3300, 1650 cm^{-1} . Tätä yhdistettä hydrattiin katalyyttisesti 5-prosenttisen palladiumhiilen läsnäollessa, jolloin saatiin 3-asetyyliamino-4-metyylipyrrolidiinia öljynä.

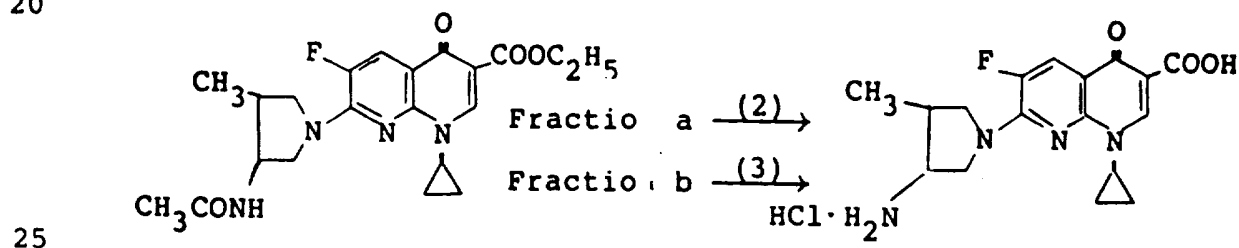
Esimerkki 4

7-(3-amino-4-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappo-hydrokloridin valmistus (korvausreaktion A mukaisesti)



Fractiot a, b, c

20



Alla selostettujen reaktiovaiheiden numerot vastaavat edellä olevan kaavan numeroita.

(1) Seosta, jossa oli etyyli-7-(p-tolyylisulfonyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylaattia (4,3 g), 3-asetyyliamino-4-metyylipyrrolidiiniä (cis- ja trans-muotojen seosta) (1,85 g), natriumvetykarbonaattia (1,26 g) ja asetonitriiliä (60 ml), kiehutettiin tunnin ajan. Liuottimen vakuuissa tapahtuneen haihduttamisen jälkeen jäännökseen lisättiin vettä ja seos uutettiin kloro-

formilla. Uutteet pestiin laimealla suolahapolla ja sitten vedellä, ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuot-timen haihduttamisen jälkeen jäännös kromatografioitiin sili-kageelillä, jolloin saatiin kolme seuraavaa fraktiota.

5 Fraktio (a): stereoisomeeri A, 1,1 g

Fraktio (b): seos, jossa oli stereoisomeereja B ja
pieni määrä stereoisomeeria A, 2,9 g.

Fraktio (c): stereoisomeeri B, 0,1 g.

Fraktiot (a) ja (c) kiteytettiin kumpikin uudelleen
10 etanoli-isopropyylieetteri-seoksesta, jolloin saatiin vas-taavasti etyyli-7-(3-asetyyliamino-4-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylaatin stereoisomeeria A, sp. 280-282,5°C ja stereoisomeeria B, sp. 209-210°C.

15 (2) Seosta, jossa oli esterää, stereoisomeeria A (0,97 g), ja 20-prosenttista suolahappoa (10 ml), kiehutettiin 3 tuntia. Vakuumissa tapahtuneen haihduttamisen jälkeen jäännökseen li-sättiin etanolia, ja muodostuneet kiteet suodatettiin erilleen ja kiteytettiin uudelleen vesi/etanoli-seoksesta, jolloin
20 saatiin karboksyylihappo-hydrokloridia, se on stereoisomeeria A vastaavaa 7-(3-amino-4-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-1-syklo-propyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappo-hydrokloridia (0,57 g), sp. 234-238°C (hajot-ten). NMR (D_2O): δ 1,32 (3H, d, J=7 Hz, CH_3), 7,42 (1H, d, J=

25 13 Hz, C_5-H), 8,40 (1H, s, C_2-H).

(3) Kohdassa (1) saatua fraktiota (b) (2,9 g) käsiteltiin samalla tavalla kuin on selostettu kohdassa (2), jolloin saa-tiin 7-(3-amino-4-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyyli-
30 happo-hydrokloridia (2,02 g), sp. 270-278°C (hajoten). NMR (D_2O): δ 1,32 (3H, d, J=7 Hz, CH_3), 7,38 (1H, d, J=13 Hz, C_5-H), 8,41 (1H, s, C_2-H).

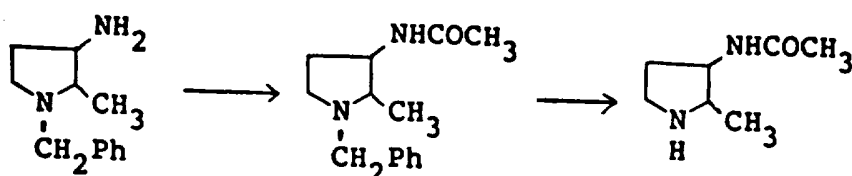
Tämän yhdisteen todettiin HPLC-analyysin tuloksen perusteella olevan seosta, jossa on 6 % ja 94 % stereois-
35 meereja A ja, vastaavasti, B:tä vastaavia karboksyylihappo-

hydroklorideja.

Viite-esimerkki 5

Kaavan (III) mukaisen lähtöyhdisteen 3-asetyyliamino-2-metyylipyrrolidiinin valmistus

5

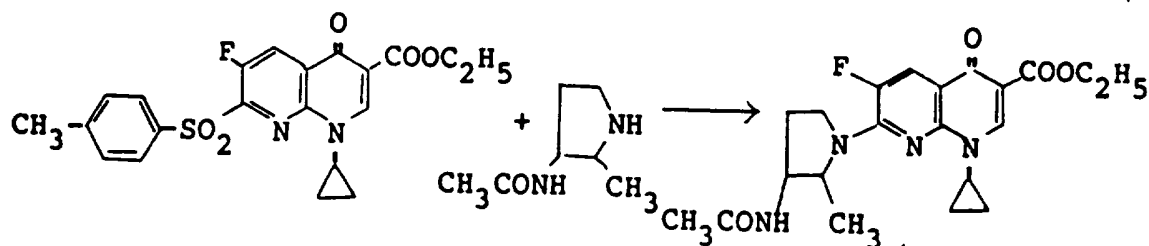


- 10 3-amino-1-bentsyyli-2-metyylipyrrolidiinin (japanilainen jul-
kistettu patenttikuulutus nro 22699/1980) annettiin reagoida
etikkahappoanhydridin kanssa, jolloin saatiin 3-asetyyliamino-
1-bentsyyli-2-metyylipyrrolidiinia, sp. 51-54°C. Tätä yhdis-
tettä hydrattiin katalyyttisesti siten, että läsnä oli 5-pro-
15 senttista palladiumhiiltä, jolloin saatiin 3-asetyyliamino-2-
metyylipyrrolidiiniä öljynä.

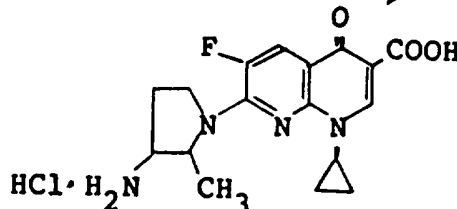
Esimerkki 5

- 7-(3-amino-2-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-
6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyyli-
20 happo-hydrokloridin valmistus (korvausreaktion A mukaisesti)

25



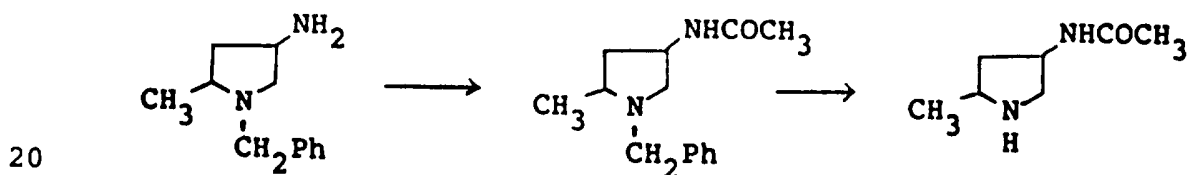
30



Samalla tavalla kuin esimerkissä 4-(1) on selostettu, käyttämällä kuitenkin 2-asetyyliamino-4-metyylipyrrolidiinin asemesta 3-asetyyliamino-2-metyylipyrrolidiinia, valmistettiin 7-(3-amino-2-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-
 5 6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyli-happo-hydrokloridia. Stereoisomeeri A (3/2-hydraatti), sp. 215-217°C, NMR (NaOD-D₂O): δ 1,03 (3H, d, J=6Hz, CH₃), 7,63 (1H, d, J=13Hz, C₅-H), 8,32 (1H, s, C₂-H) ja stereoisomeerien A ja B seos (3/2-hydraatti), sp. 276-280°C (hajoten) (A:B= 10 1:4 HPLC-analyysin perusteella). Stereoisomeerin B NMR (NaOD-D₂O): δ 1,17 (3H, d, J=6Hz, CH₃), 7,75 (1H, d, J=13Hz, C₅-H), 8,33 (1H, s, C₂-H).

Viite-esimerkki 6

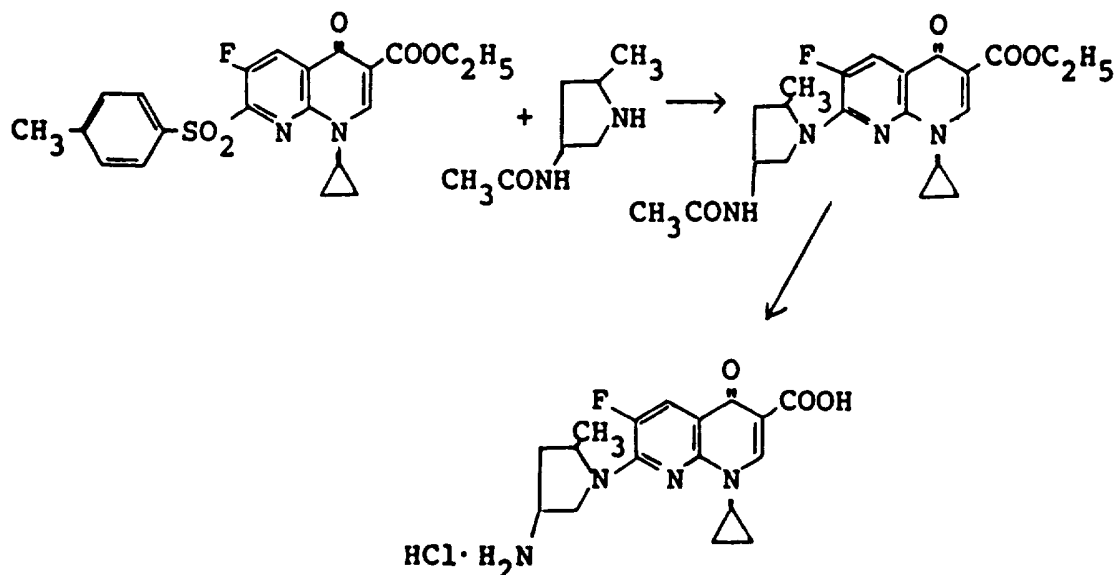
Kaavan (III) mukaisen lähtöyhdisteen 4-asetyyliamino-
 15 2-metyylipyrrolidiinin valmistus



Samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 4 on selostettu, käyttämällä kuitenkin 3-amino-1-bentsyyli-4-metyylipyrrolidiinin asemesta 4-amino-1-bentsyyli-2-metyylipyrrolidiinia, valmistettiin 4-asetyyliamino-2-metyylipyrrolidiinia.
 25

Esimerkki 6

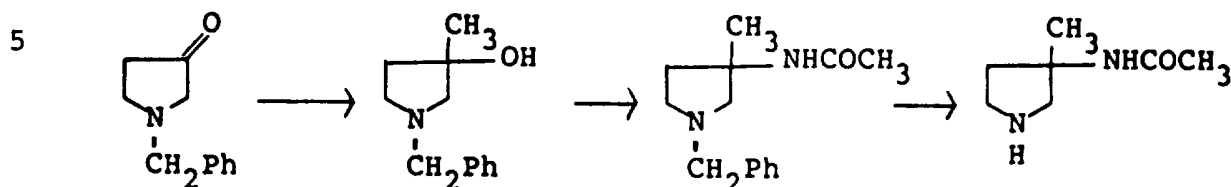
7-(4-amino-2-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylis-
 happo-hydrokloridin valmistus (korvausreaktion A mukaisesti)



Samalla tavalla kuin esimerkissä 4-(1) on selostettu, käyttämällä kuitenkin 3-asetyyliamino-4-metyylipyrrolidiinin asemesta 4-asetyyliamino-2-metyylipyrrolidiinia, valmistettiin 7-(4-amino-2-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylis-
 happo-hydrokloridia. Stereoisomeeri A (5/4-hydraatti). sp. 263-267°C (hajoten) NMR (NaOD-D₂O): δ 1,29 (3H, d, j=6Hz, CH₃), 7,74 (1H, d, j=13 ha, C₅-H), 8,39 (1H, s, C₂-H) ja stereoisomeerien A ja B seos (2-hydraatti), sp. 205-208°C ja 241-244°C (hajoten). A:B = 3:2 HPLC-analyysin perusteella). Stereoisomeerin B NMR (NaOD-D₂O): δ 1,28 (3H, d, J=6Hz, CH₃), 7,70 (1H, d, J=13Hz, C₅-H), 8,39 (1H, s, C₂-H).

Viite-esimerkki 7

Kaavan (III) mukaisen lähtöyhdisteen 3-asetyyliamino-3-metyylipyrrolidiinin valmistus

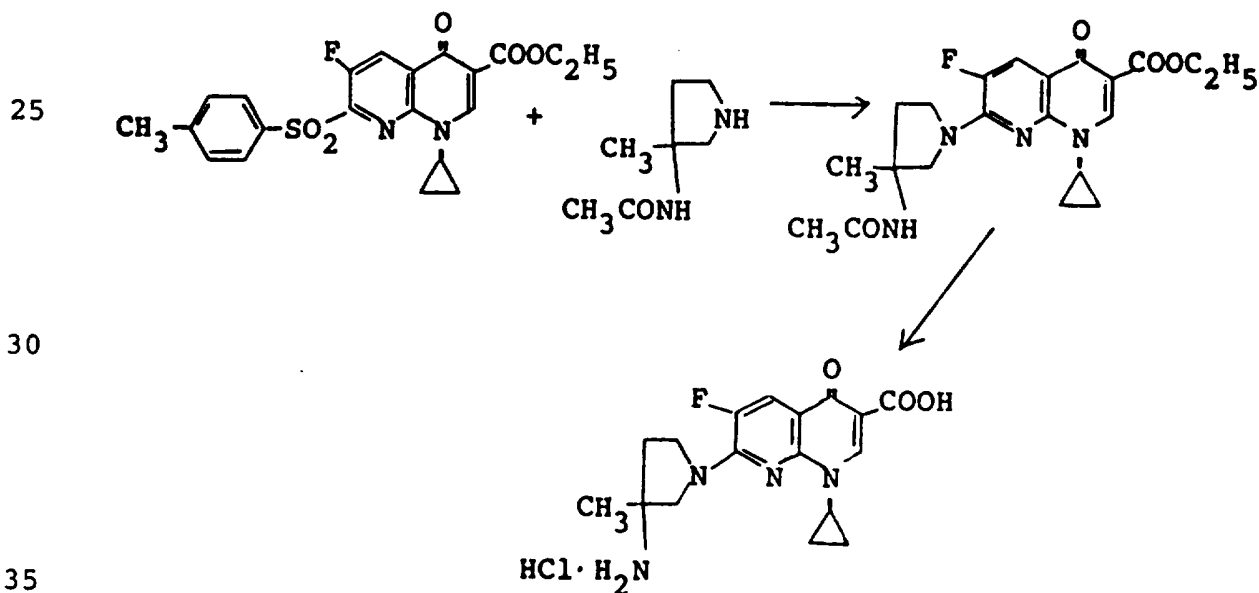


10 1-bentsyyli-3-pyrrolidonin [J. Org. Chem., 30, 740 (1965)] annettiin reagoida metyylimagnesiumjodidin kanssa, jolloin saatiin 1-betnsyyli-3-hydroksi-3-metyylipyrrolidiinia öljynä, kp. 106°C/0,5 mmHg. Tätä yhdistettä käsiteltiin ase-

15 tonitriilin ja väkevän rikkihapon seoksen kanssa jäällä jäähdyttäen, jolloin saatiin 3-asetyyliamino-1-betnsyyli-3-metyylipyrrolidiinia, sp. 105-106°C. Tätä yhdistettä hydrattiin katalyyttisesti 5-prosenttisen palladiumhiilen läsnäollessa, jolloin saatiin 3-asetyyliamino-3-metyylipyrrolidiinia öljynä.

Esimerkki 7

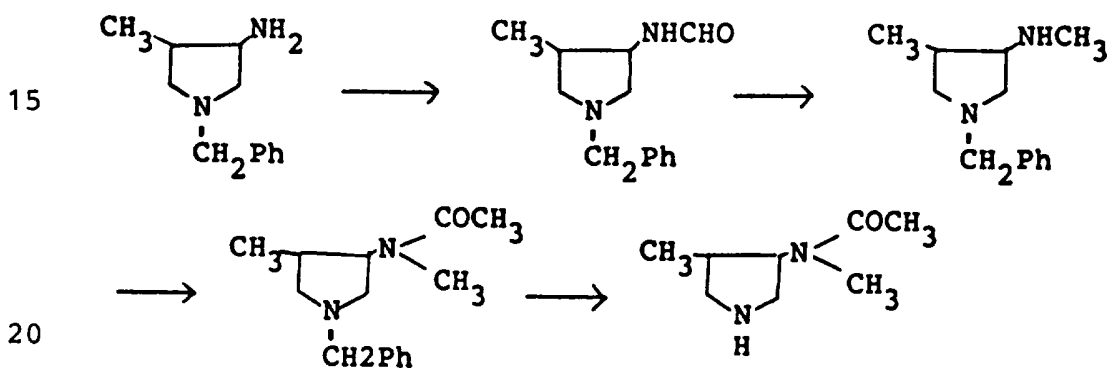
20 7-(3-amino-3-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappo-hydrokloridin valmistus (korvausreaktion A mukaisesti)



Samalla tavalla kuin esimerkissä 4-(1) on selostettu, käyttämällä kuitenkin 3-asetyyliamino-4-metyylipyrrolidiinin asemesta 3-asetyyliamino-3-metyylipyrrolidiinia, valmistettiin 7-(3-amino-3-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylihappo-hydrokloridia (5/4-hydraattia), sp. 285-287°C (hajoten).
 5 NMR (D₂O): δ 1,74 (3H, s, CH₃), 7,45 (1H, d, J=13Hz, C₅-H), 8,42 (1H, s, C₂-H).

Viite-esimerkki 8

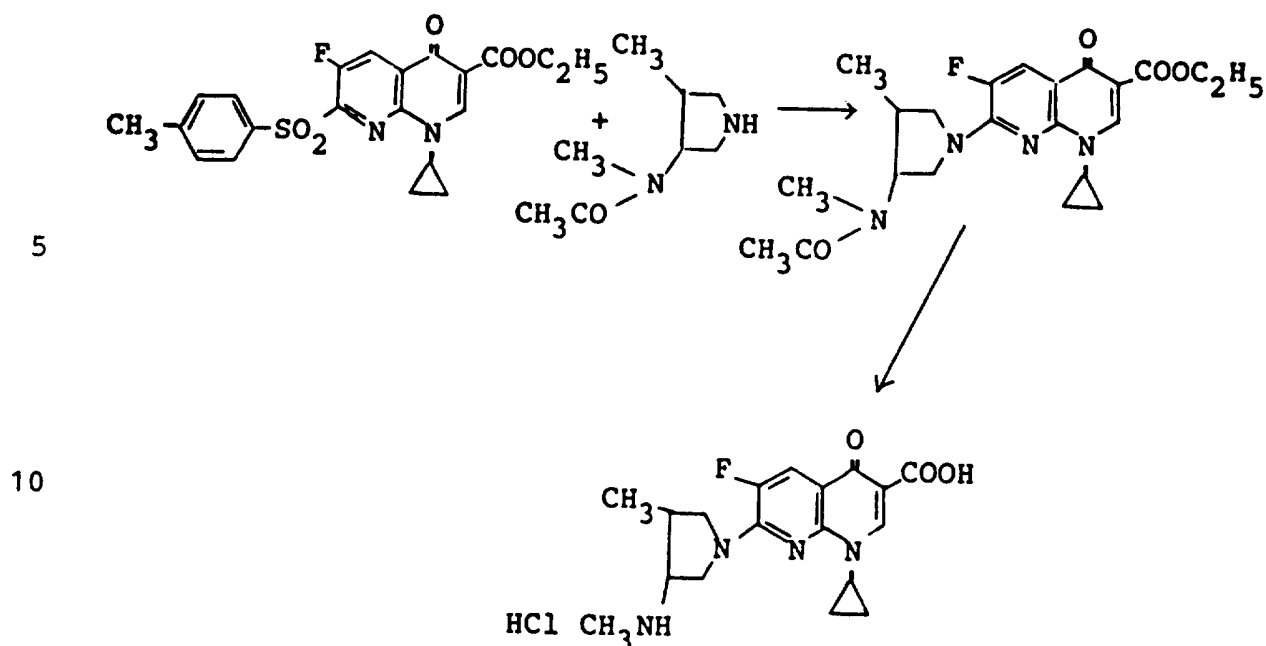
10 Kaavan (III) mukaisen lähtöyhdisteen 3-(N-asetyyli-N-metyyliamino)-4-metyylipyrrolidiinin valmistus



Samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 2 on selostettu, käyttämällä kuitenkin 3-amino-1-bentsyylipyrrolidiinin asemesta
 25 3-amino-1-bentsyyli-4-metyylipyrrolidiinia [katso japanilaista julkistettua patenttikuulutusta nro 22699/1980], valmistettiin 3-(N-asetyyli-N-metyyliamino)-4-metyylipyrrolidiinia.

Esimerkki 8

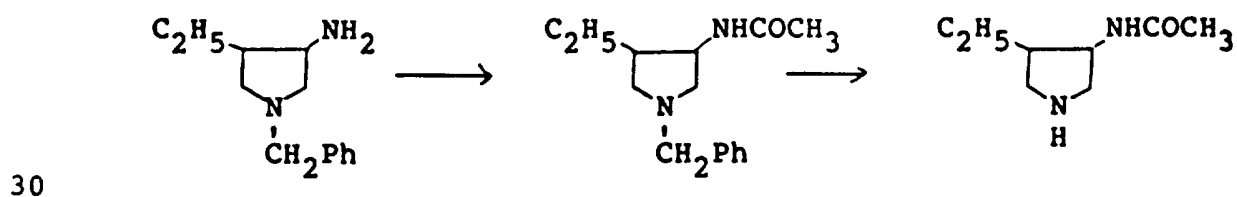
30 1-syklopropyyli-6-fluori-7-(4-metyyli-3-metyyliamino-1-pyrrolidinyyli)-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylihappo-hydrokloridin valmistus (korvausreaktion A mukaisesti)



15 Samalla tavalla kuin esimerkissä 4-(1) on selostettu, käyttämällä kuitenkin 3-asetyyliamino-4-metyylipyrrolidiinin asemesta 3-(N-asetyyli-N-metyyliamino)-4-metyylipyrrolidiinia, valmistettiin 1-syklopropyyli-6-fluori-7-(4-metyyli-3-metyyliamino-1-pyrrolidinyyli)-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylihappo-hydrokloridia (5/4-hydraatti), sp. 258-277°C (hajoten). NMR (NaOD-D₂O): δ 1,07 (3H, d, J=6Hz, CH₃), 2,34 (3H, s, N-CH₃), 7,52 (1H, d, J=13Hz, C₅-H), 8,27 (1H, s, C₂-H).

Viite-esimerkki 9

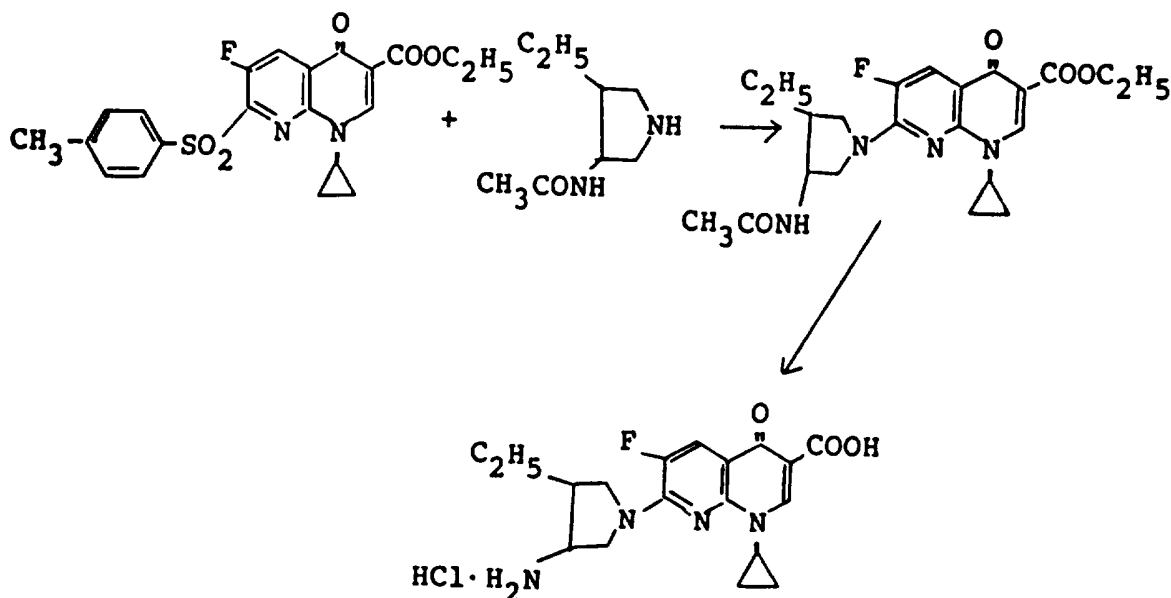
25 Kaavan (II) mukaisen lähtöyhdisteen 3-asetyyliamino-4-etyylipyrrolidiinin valmistus



35 Samalla tavalla kuin on selostettu viite-esimerkissä 4, käyttämällä kuitenkin 3-amino-1-bentsyyli-4-metyylipyrrolidiinin asemesta 3-amino-1-bentsyyli-4-etyylipyrrolidiinia, valmistettiin 3-asetyyliamino-4-etyylipyrrolidiinia.

Esimerkki 9

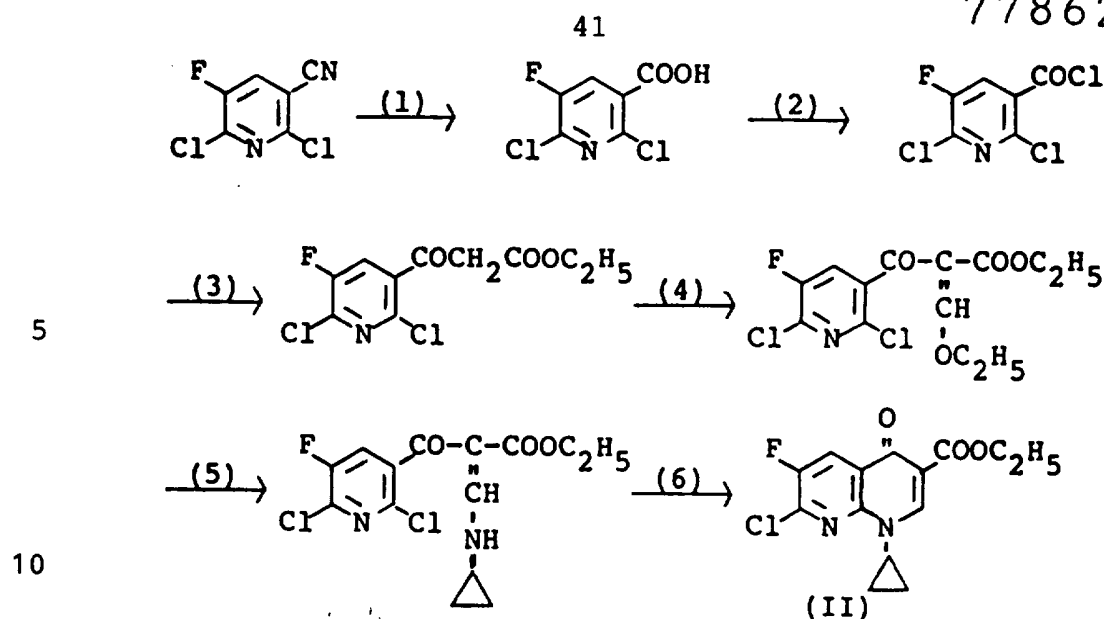
7-(3-amino-4-etyyli-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylisä-
 happo-hydrokloridin valmistus (korvausreaktion A mukaisesti)



Samalla tavalla kuin esimerkissä 4-(1) on selostettu,
 käyttämällä kuitenkin 3-asetyyliamino-4-metyylipyrrolidiinin
 asemesta 3-asetyyliamino-4-etyylipyrrolidiinia, valmistet-
 tiin 7-(3-amino-4-etyyli-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-
 6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylisä-
 happo-hydrokloridia, sp. 232-237°C (hajoten). NMR (NaOD-D₂O):
 δ 0,95 (3H, t, J=7Hz, -CH₂CH₃), 1,66 (2H, q, J=7Hz, -CH₂CH₃),
 7,55 (1H, d, J=13Hz, C₅-H), 8,33 (1H, s, C₂-H).

Viite-esimerkki 10

Kaavan (II) mukaisen lähtöyhdisteen etyyli-7-kloori-1-
 syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-
 karboksylaatin valmistus



Alla selostettujen reaktiovaiheiden numerot vastaavat edellä esitetyn kaavan numeroita.

- 15 (1) Tunnettua yhdistettä 2,6-dikloori-5-fluorinikotiinonitriiliä (60 g) lämmitettiin väkevässä rikkihapossa 65-75°C:ssa tunninajan. Reaktioseokseen lisättiin vettä, jota seosta lämmitettiin sitten 100-120°C:ssa 2 tuntia, jolloin saatiin 2,6-dikloori-5-fluorinikotiinihappoa (59,8 g), sp. 155-156°C.
- 20 (2) Edellä mainittua yhdistettä käsiteltiin tionyylikloridin kanssa, jolloin saatiin 2,6-dikloori-5-fluorinikotinoyylikloridia (47,5 g) öljynä.
- (3) Edellä mainitun yhdisteen annettiin reagoida kuivassa eetterissä dietyylietoksimagnesiummalonaatin kanssa, jolloin
- 25 saatiin dietyyli-2,6-dikloori-5-fluorinikotinoyylimalonaattia öljynä. Tähän lisättiin vettä ja katalyyttinen määrä p-tolueenisulfonihappoa, ja sitten seosta lämmitettiin 140°C:ssa 2 tuntia, jolloin saatiin etyyli-3-(2,6-dikloori-5-fluoripyridin-3-yyli)-3-oksopropionaattia (46 g), sp. 69-70°C.
- 30 (4) Edellä mainittua yhdistettä (40 g) käsiteltiin etyyliortoformiaatin ja etikkahappoanhydridin kanssa, jolloin saatiin etyyli-2-(2,6-dikloori-5-fluorinikotinoyyli)-3-etoksiakrylaattia (42 g) öljynä.
- (5) Edellä mainitun yhdisteen annettiin reagoida etanolissa
- 35 syklopropyyliamiinin kanssa, jolloin saatiin etyyli-2-(2,6-

dikloori-5-fluorinikotinoyyli)-3-syklopropyyliaminoakrylaattia (42,2 g), sp. 129-130°C.

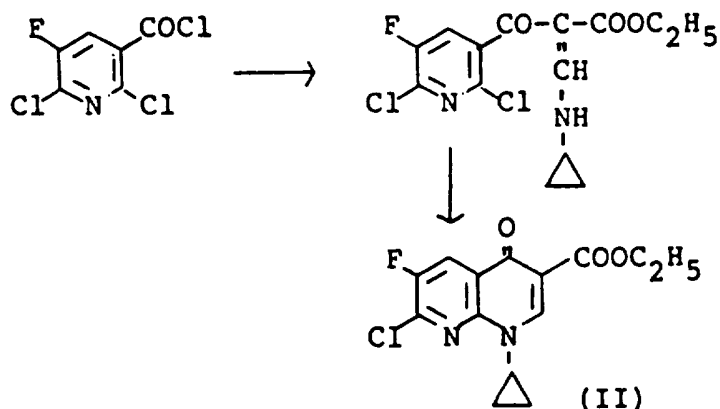
(6) Edellä mainitun yhdisteen (21 g) annettiin reagoida kuivassa dioksaanissa kalium-tert.-butylaatin kanssa, jolloin
5 saatiin etyyli-7-kloori-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylaattia (17,5 g), sp. 176-178°C.

Myös lähtöaineita (II), joissa naftyridiini-renkaansa 3-asemassa on muita substituentteja (-COOY') kuin -COOC₂H₅,
10 voidaan valmistaa samalla tavalla kuin edellä on selostettu.

Viite-esimerkki 11

Kaavan (II) mukaisen lähtöyhdisteen etyyli-7-kloori-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylaatin valmistus

15



20

25

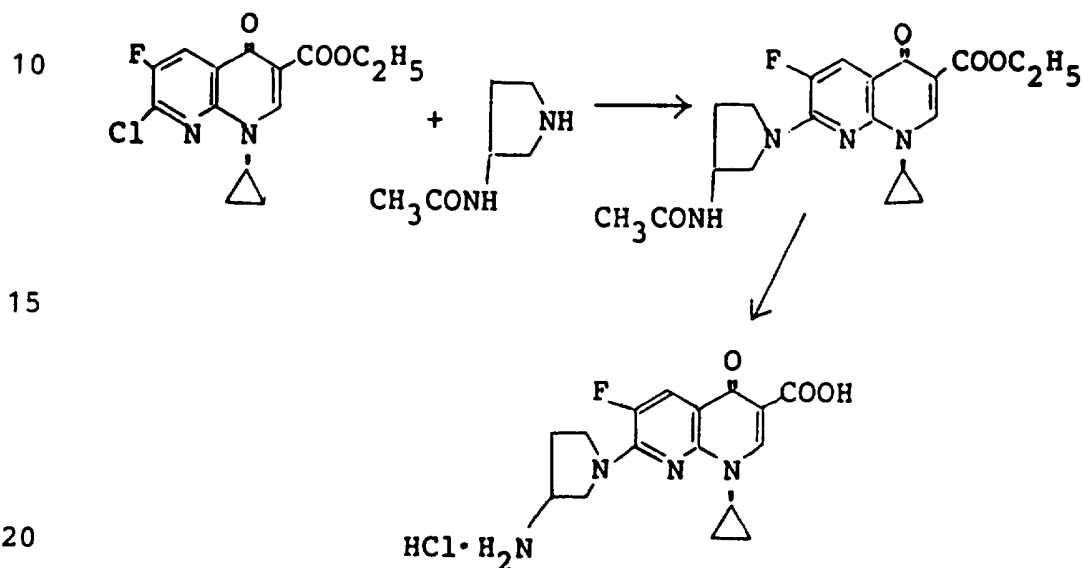
Viite-esimerkissä 10-(2) valmistetun 2,6-dikloori-5-fluorinikotinoyylikloridin annettiin reagoida kuivassa dioksaanissa etyyli- β -syklopropyyliaminoakrylaatin kanssa tri-
etyyliamiinin läsnäollessa, jolloin saatiin etyyli-2-(2,6-
30 dikloori-5-fluorinikotinoyyli)-3-syklopropyyliaminoakrylaattia, sp. 129-130°C.

Tätä yhdistettä käsiteltiin kuivassa dioksaanissa kalium-tert.-butylaatin kanssa, jolloin saatiin etyyli-7-kloori-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylaattia, sp. 176-178°C. Myös lähtöaineita
35

(II), joissa naftyridiinirenkaansa 3-asemassa on muita substituentteja (-COOY') kuin $\text{-COOC}_2\text{H}_5$, voidaan valmistaa samalla tavalla kuin edellä on selostettu.

Esimerkki 10

5 7-(3-amino-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylihappo-hydrokloridin valmistus (korvausreaktion A mukaisesti)



Seosta, jossa oli etyyli-7-kloori-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylaattia (1,24 g), 3-asetyyliaminopyrrolidiinia (563 mg), natriumvetykarbonaattia (437 mg) ja asetonitriiliä (40 ml), kiehutettiin 30 minuuttia. Vakuumissa tapahtuneen kuiviin haihduttamisen jälkeen jäännökseen lisättiin vettä. Muodostuneet kiteet suodatettiin erilleen ja kiteytettiin uudelleen etanoli/isopropyylietteri-seoksesta, jolloin saatiin etyyli-7-(3-asetyyliamino-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylaattia (1,50 g), sp. 246-248°C.

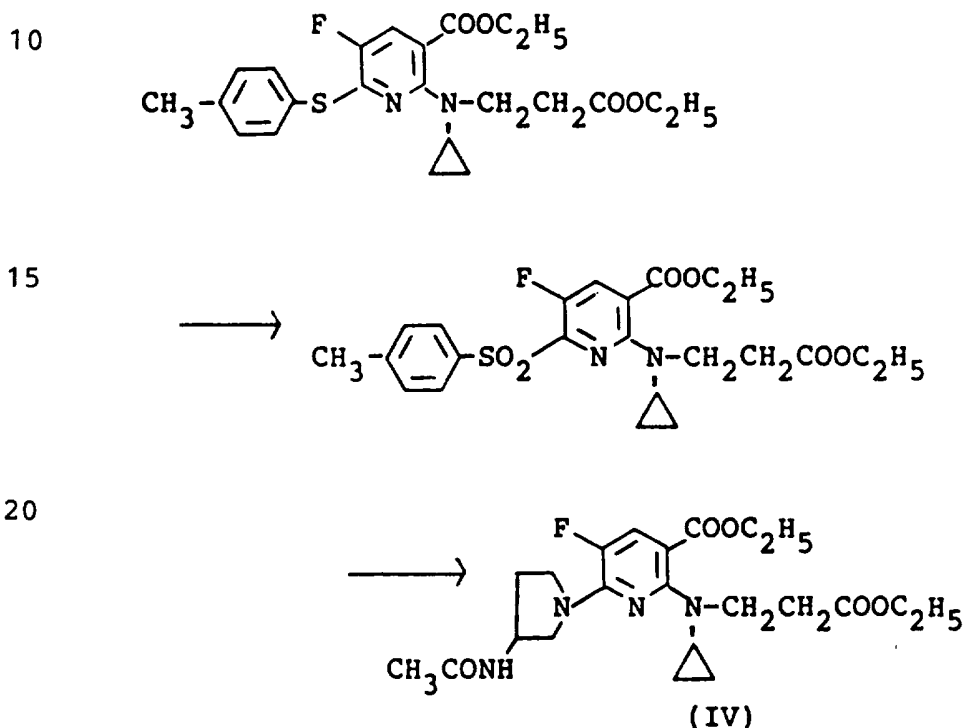
Tämä yhdiste hydrolysoitiin samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 1-(2), jolloin saatiin 7-(3-amino-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-

1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappo-hydrokloridia (1,15 mg),
sp. 275-280°C (hajoten).

Viite-esimerkki 12

Kaavan (IV) mukaisen lähtöyhdisteen valmistaminen
5 käytettäväksi reaktiossa B

Etyyli-6-(3-asetyyliamino-1-pyrrolidinyyli)-2- $\bar{N}$ -
syklopropyyli-N-(2-etoksikarbonyylietyyli)amino]-5-fluoriniko-
tinaatti

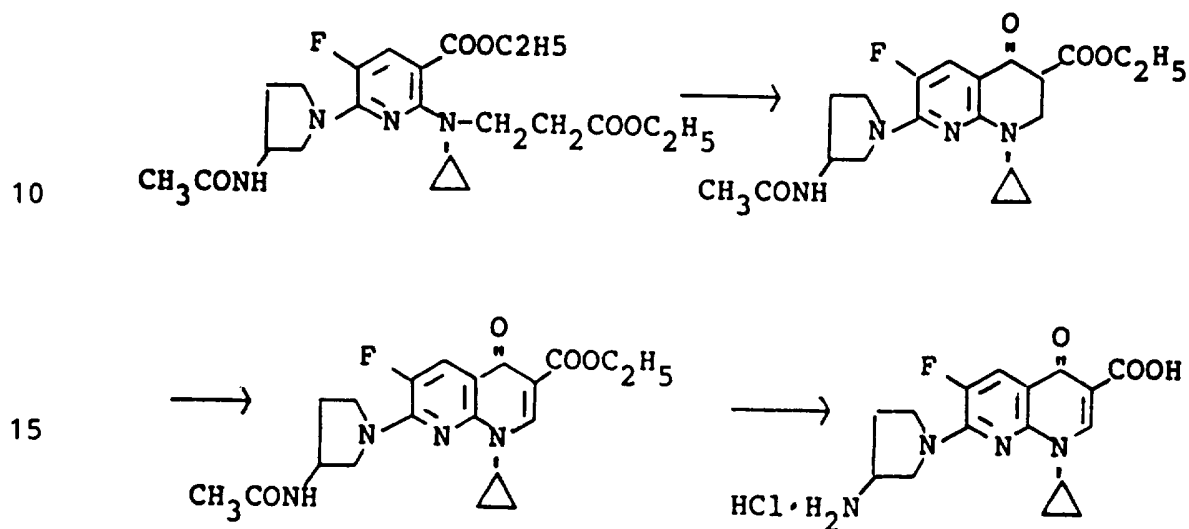


Viite-esimerkissä 1-(4) valmistettua etyyli-6-(p-
tolyyliitio)-2- $\bar{N}$ -syklopropyyli-N-(2-etoksikarbonyylietyyli)-
amino]-5-fluorinikotinaattia (16,0 g) hapetettiin m-kloori-
perbentsoehapolla, jolloin saatiin etyyli-6-(p-tolyylisulfo-
nyyli)-2- $\bar{N}$ -syklopropyyli-N-(2-etoksikarbonyylietyyli)amino]-
5-fluorinikotinaattia (17,0 g). Tätä yhdistettä (9,56 g) läm-
mitettiin 120°C:ssa 2 tuntia dimetyyliformamidissa 3-asetyyli-
aminopyrrolidiinin (3,84 g) kanssa natriumvetykarbonaatin
(2,52 g) läsnäollessa, jolloin saatiin etyyli-6-(3-asetyyliami-
35 no-1-pyrrolidinyyli)-2- $\bar{N}$ -syklopropyyli-N-(2-etoksikarbonyyli-

etyyli)-amino/-5-fluorinikotinaattia (8,0 g) öljynä.

Esimerkki 11

7-(3-amino-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-
1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappo-hydro-
5 kloridin valmistus (Dieckmannreaktion B mukaisesti)



Etyyli-6-(3-asetyyliamino-1-pyrrolidinyyli)-2- $\overline{N}$ -
syklopropyyli-N-(2-etoksykarbonyylietyyli)amino]7-5-fluori-
20 nikotinaattia (5,0 g) liuotettiin kuivaan tert.-butyylialkoho-
liin (60 ml). Tähän liuokseen lisättiin kalium-tert.-butylaatt-
tia (3,1 g), ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1,5
tuntia. Liuottimen vakuumissa tapahtuneen haihduttamisen jäl-
keen jäännöksen neutraloimiseksi lisättiin etikkahapon vesi-
25 liuosta, minkä jälkeen seurasi sen uuttaminen kloroformilla
(70 ml). Uute kuivattiin sitten vedettömällä natriumsulfaa-
tilla. Todettiin, että tässä liuoksessa oleva reaktiotuote oli
NMR-spektrinsä perusteella etyyli-7-(3-asetyyli-amino-1-pyrro-
lidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,2,3,4-tetrahydro-4-okso-
30 1,8-naftyridiini-3-karboksylaattia.

Tähän kloroformiliuokseen lisättiin huoneen lämpötilas-
sa sekoittaen tiputtamalla bromia (1,8 g). Tunnin sekoittami-
sen jälkeen reaktioseos pestiin peräkkäin natriumsulfaatin
vesiliuoksella, natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella, ja
35 vedellä, minkä jälkeen seurasi kuivaus vedettömällä natrium-

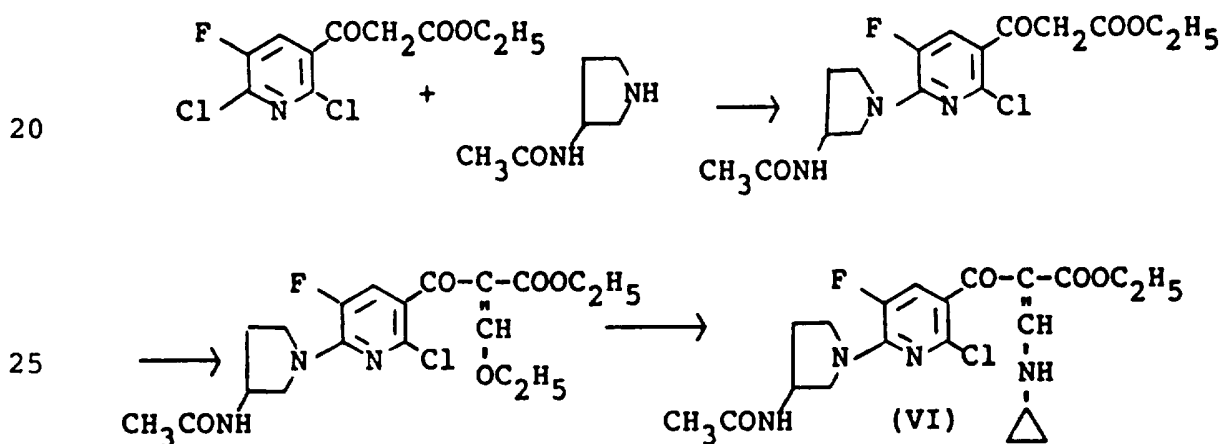
sulfaatilla. Kloroformi haihdutettiin pois, jäännökseen lisät-
tiin etyyliasetaattia, ja muodostuneet kiteet jäähdytettiin ja
suodatettiin erilleen, jolloin saatiin etyyli-7-(3-asetyyli-
amino-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-
5 4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylaattia (3,2 g), sp. 246-
248°C.

Tämä yhdiste hydrolysoitiin samalla tavalla kuin on
selostettu esimerkissä 1-(2), jolloin saatiin 7-(3-amino-1-
pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-
10 1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappo-hydrokloridia (2,4 g),
sp. 275-280°C (hajoten).

Viite-esimerkki 13

Kaavan (VI) mukaisen lähtöyhdisteen valmistus käytettä-
väksi reaktiossa C

15 Etyyli-2-[6-(3-asetyyliamino-1-pyrrolidinyyli)-2-kloori-
5-fluori-nikotinoyyli]-3-syklopropyyliaminoakrylaatti



Viite-esimerkissä 10-(3) valmistetun etyyli-3-(2,6-
dikloori-5-fluoripyridin-3-yyli)-3-okso-propionaatin (1,4 g)
30 annettiin reagoida 3-asetyyliaminopyrrolidiinin kanssa, jolloin
saatiin etyyli-3-[6-(3-asetyyliamino-1-pyrrolidinyyli)-2-kloori-
5-fluoripyridin-3-yyli]-3-okso-propionaattia (0,78 g) öljynä.
Tätä yhdistettä (0,74 g) käsiteltiin etyyliortoformiaatin ja
etikkahappoanhydridin kanssa, ja saadun öljyn, etyyli-2-[6-
35 (3-asetyyliamino-1-pyrrolidinyyli)-2-kloori-5-fluorinikotino-

yyli7-3-etoksiakrylaatin, annettiin reagoida syklopropyyli-
amiinin kanssa, jolloin saatiin etyyli-2-/[6-(3-asetyyliamino-
1-pyrrolidinyyli)-2-kloori-5-trifluorinikotinoyyli7-3-syklo-
propyyliaminoakrylaattia (0,43 g) amorfisena jauheena, sp.
5 71-75°C.

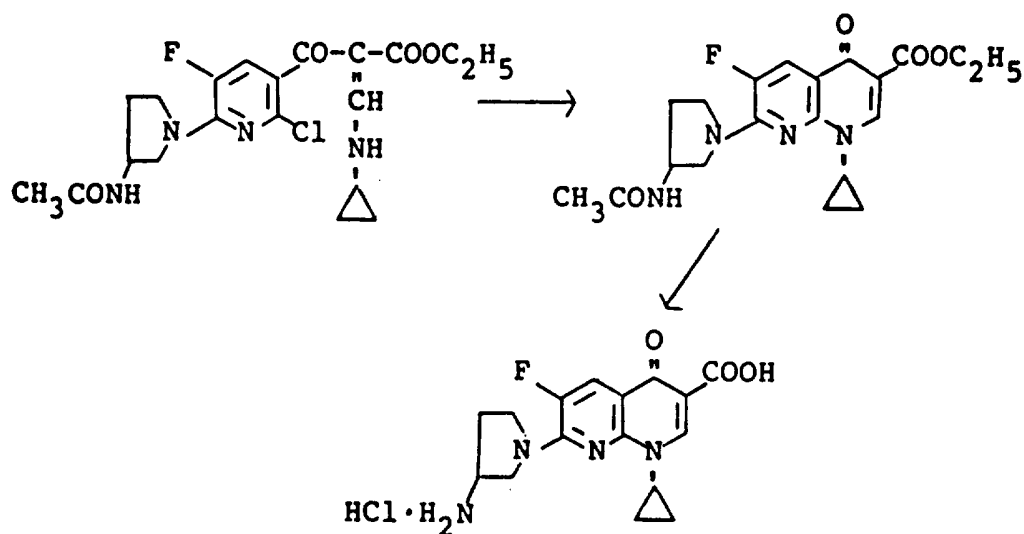
Esimerkki 12

7-(3-amino-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-
1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylihappo-hydro-
kloridin valmistus (syklosointireaktion C mukaisesti)

10

15

20

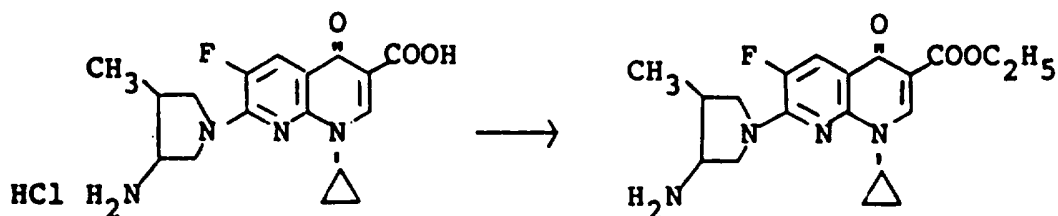


Etyyli-2-/[6-(3-asetyyliamino-1-pyrrolidinyyli)-2-
kloori-6-fluorinikotinoyyli7-3-syklopropyyliaminoakrylaattia
25 (0,4 g) käsiteltiin dioksaanissa 60-prosenttisen natriumhyd-
ridin kanssa, jolloin saatiin etyyli-7-(3-asetyyliamino-1-
pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-
1,8-naftyridiini-3-karboksylaattia (0,25 g), sp. 246-248°C.

Tämä yhdiste hydrolysoitiin samalla tavalla kuin on
30 selostettu esimerkissä 1-(2), jolloin saatiin 7-(3-amino-1-
pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-
1,8-naftyridiini-3-karboksylihappo-hydrokloridia (0,19 g),
sp. 275-280°C (hajoten).

Esimerkki 13

Etyyli-7-(3-amino-4-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylaatin valmistus



7-(3-amino-4-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyyl-happo-hydrokloridia (6,6 g) suspendoitiin absoluuttiseen etanoliiin. Suspensioon lisättiin rikkihappoa (7 g) ja seosta kiehutettiin tunnin ajan sekoittaen. Etanolin haihduttamisen jälkeen (noin 20 ml) lisättiin absoluuttista etanolia (20 ml) ja seosta kiehutettiin uudelleen. Tämä menettely toistettiin kolme kertaa ja sitten seosta kiehutettiin 15 tuntia sekoittaen. Etanolin haihduttamisen jälkeen jäännökseen lisättiin kloroformia ja 20-prosenttista natriumhydroksidin vesiliuosta, ja seoksen pH säädettiin arvoon pH>9. Orgaaninen kerros erotettiin, kloroformi haihdutettiin pois vakuuissa, ja jäännös kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista, jolloin saatiin etyyli-7-(3-amino-4-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-1-pysklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylaattia (4,3 g), sp. 148-150,5°C.

15

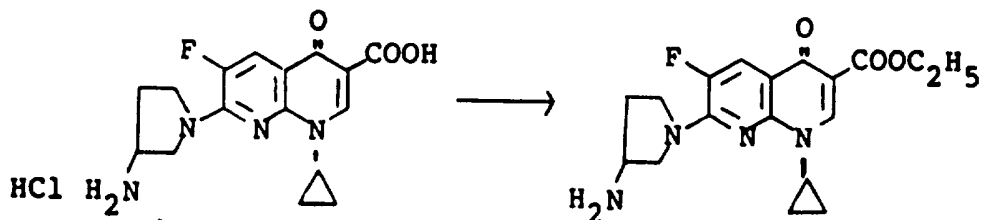
20

25

Esimerkki 14

Etyyli-7-(3-amino-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylaatin valmistus

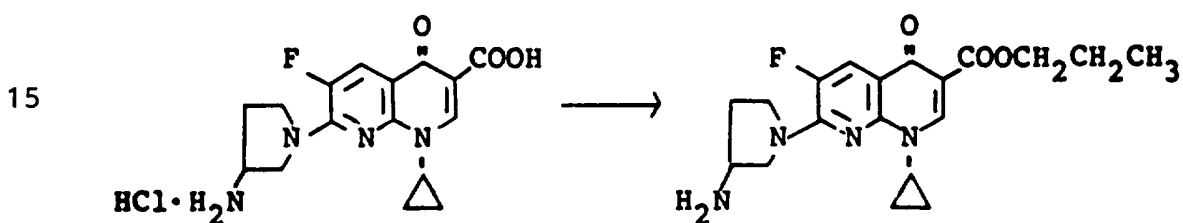
30



Samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 13, käyttämällä kuitenkin 7-(3-amino-4-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappo-hydrokloridin asemesta 7-(3-amino-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappo-hydrokloridia, valmistettiin etyyli-7-(3-amino-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylaattia, sp. 144-146°C.

Esimerkki 15

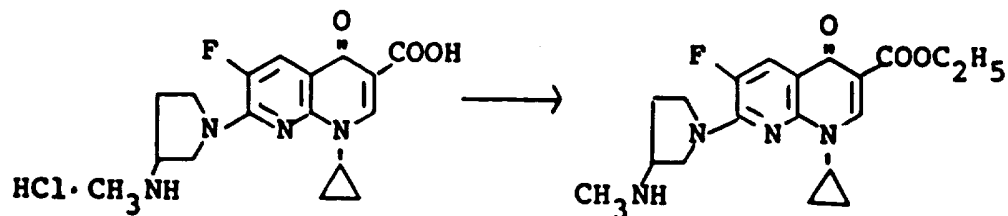
10 n-Propyyli-7-(3-amino-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylaatin valmistus



20 Samalla tavalla kuin esimerkissä 13 on selostettu, käyttämällä kuitenkin 7-(3-amino-4-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappo-hydrokloridin ja absoluuttisen etanolin asemesta 7-(3-amino-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihappohydrokloridia ja n-propyylialkoholia, valmistettiin n-propyyli-7-(3-amino-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylaattia, sp. 125-126°C.

Esimerkki 16

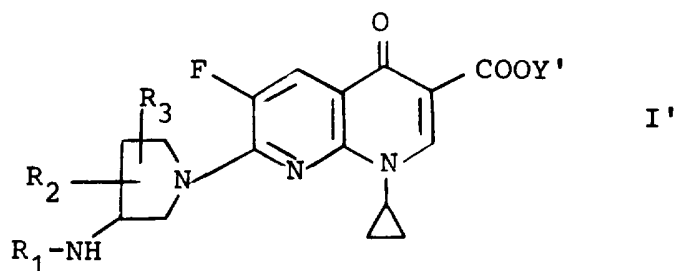
Etyyli-1-syklopropyyli-6-fluori-7-(3-metyyliamino-1-pyrrolidinyyli)-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylaatin valmistus



15 Samalla tavalla kuin on selostettu esimerkissä 13, käyttämällä kuitenkin 7-(3-amino-4-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylihappo-hydrokloridin asemesta 1-syklopropyyli-6-fluori-7-(3-metyyliamino-1-pyrrolidinyyli)-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylihappo-hydrokloridia, valmistettiin etyyli-1-syklopropyyli-6-fluori-7-(3-metyyliamino-1-pyrrolidinyyli)-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylaattia, sp. 164-165,5°C.

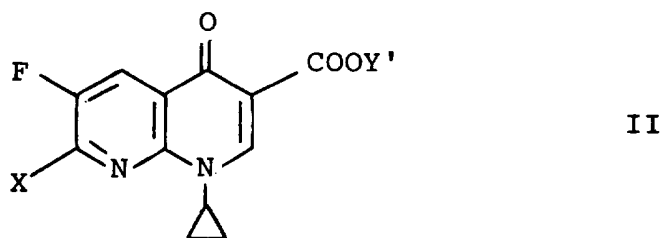
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä antibakteerisina aineina käyttökel-
poisten, kaavan I' mukaisten 1-syklopropyyli-6-fluori-7-
(substituoitu-1-pyrrolidinyyli)-1,4-dihydro-4-okso-1,8-
naftyridiini-3-karboksyylihapon johdannaisten valmistami-
seksi

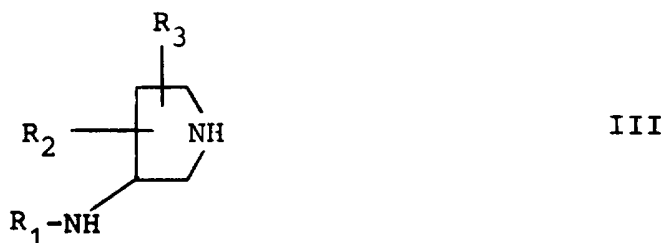


jossa R_1 , R_2 ja R_3 ovat samoja tai erilaisia ja kukin on
vety tai alempi alkyyli, jossa on 1-5 hiiliatomia, ja Y'
on vety tai alempi alkyyli, jossa on 1-5 hiiliatomia; tai
niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmista-
miseksi, t u n n e t t u siitä, että

i) kaavan II mukaisen yhdisteen

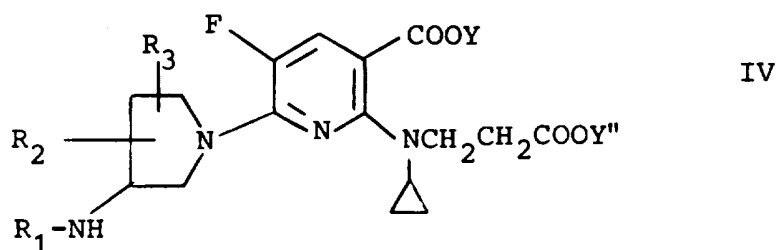


jossa X on aryyliisulfonyyli, C_{1-5} -alkyyliisulfonyyli, halo-
geeni, C_{1-5} -alkoksi, C_{1-5} -alkyyliitio, C_{1-5} -alkyyliisulfi-
nyyli, aryyliisulfonyylioksi, C_{1-5} -alkyyliisulfonyylioksi,
ja Y' on edellä määriteltä; annetaan reagoida kaavan III
mukaisen pyrrolidiinijohdannaisen kanssa

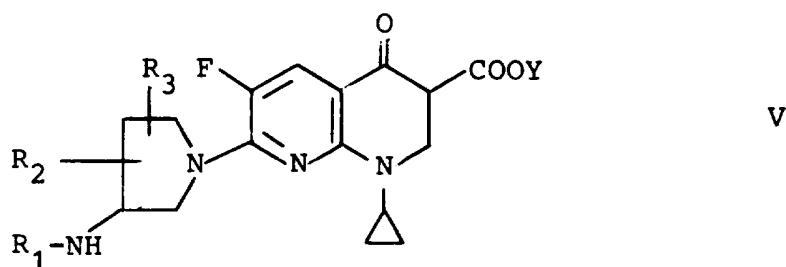


jossa R_1 , R_2 ja R_3 ovat edellä määriteltäviä;

ii) syklisoidaan kaavan IV mukainen pyridiinijohdannainen

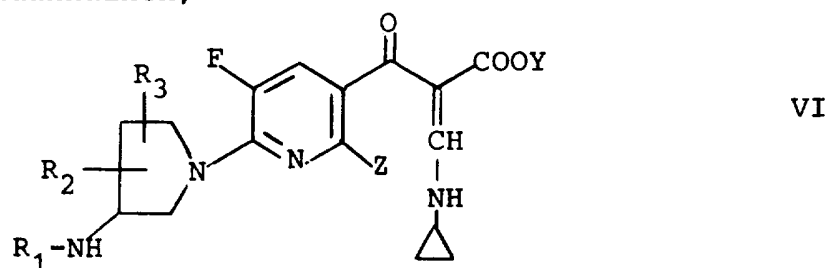


10 jossa Y ja Y'' ovat toisistaan riippumatta alempi alkyyli, jossa on 1-5 hiiliatomia, R_1 , R_2 ja R_3 ovat edellä määriteltäviä; emäksen läsnäollessa kaavan V mukaisen yhdisteen valmistamiseksi



20 jossa R_1 , R_2 , R_3 ja Y ovat edellä määriteltäviä; ja dehydrataan syklisoitu yhdiste;

iii) syklisoidaan kaavan VI mukainen β -aminoakrylaattijohdannainen,



30 jossa Z on halogeeni ja R_1 , R_2 , R_3 ja Y ovat edellä määriteltäviä; emäksen läsnäollessa, tai

35 iv) sellaisen kaavan I' mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa Y' on vety, hydrolysoidaan sellainen kaavan Y' mukainen yhdiste, jossa Y' on alempi alkyyli,

2. Patenttivaatimuksen 1, kohtien i), ii), iii) tai iv) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että

3. Patenttivaatimuksen 1, kohtien i), ii), iii) tai iv) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, ett

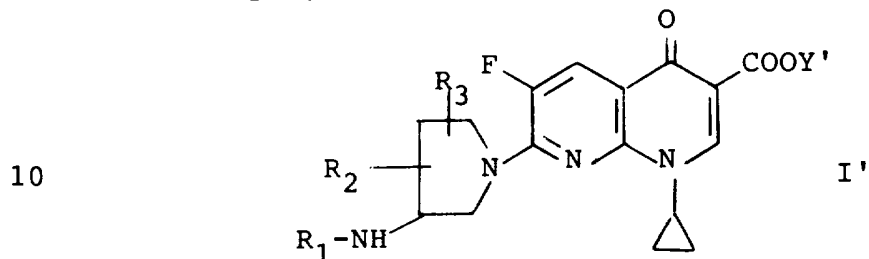
4. Patenttivaatimuksen 1, kohtien i), ii), iii) tai iv) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, ett

5. Patenttivaatimuksen 1, kohtien i), ii), iii) tai iv) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siit tä, ett

20 valmistetaan 7-(3-amino-3-metyyli-1-pyrrolidinyyli)-1-syk-
lopropyyli-6-fluori-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridiini-
3-karboksyylihappo.

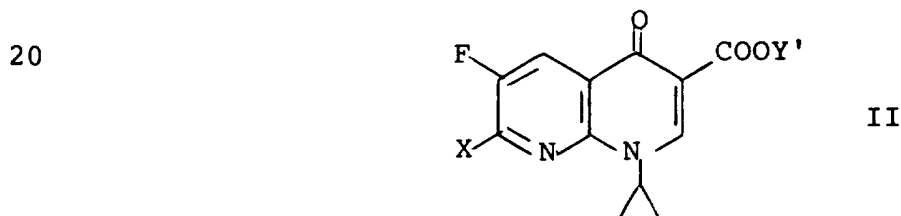
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av såsom antibakte-
 riella medel användbara 1-cyklopropyl-6-fluor-7-(substi-
 5 tuerad-1-pyrrolidinyll)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-
 3-karboxylsyra-derivat med formeln I'

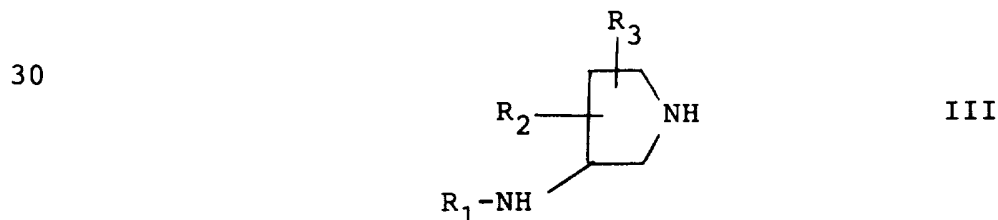


vari R_1 , R_2 och R_3 är lika eller olika och är var för sig
 väte eller lägre alkyl med 1 - 5 kolatomer och Y' är väte
 15 eller lägre alkyl med 1 - 5 kolatomer; eller farmaceutiskt
 godtagbara salter därav, k ä n n e t e c k n a t därav,
 att man

i) omsätter en förening med formeln II



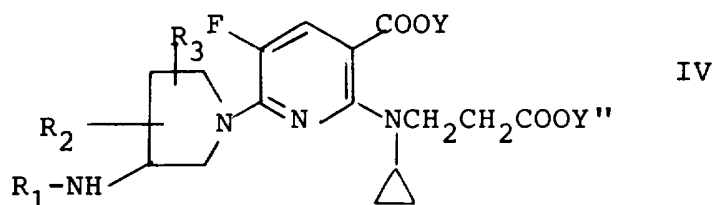
25 vari X är arylsulfonyl, C_{1-5} -alkylsulfonyl, halogen, C_{1-5} -
 alkoxi, C_{1-5} -alkyltio, C_{1-5} -alkylsulfinyl, arylsulfonyl-
 oxi, C_{1-5} -alkylsulfonyloxi, och Y' är som ovan definierats;
 med ett pyrrolidinderivat med formeln III



vari R_1 , R_2 och R_3 är som ovan definierats;

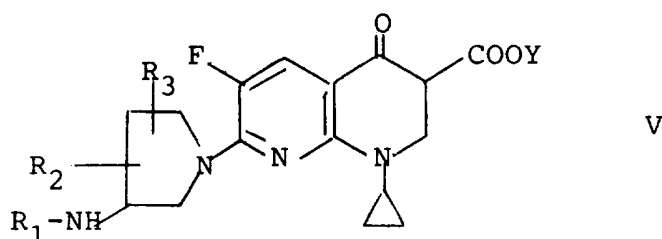
ii) cykliserar ett pyridinderivat med formeln IV

5



vari Y och Y'' oberoende av varandra är lägre alkyl med
1 - 5 kolatomer och R₁, R₂ och R₃ är som ovan definierats,
i närvaro av en bas för bildande av en förening med for-
meln V

15

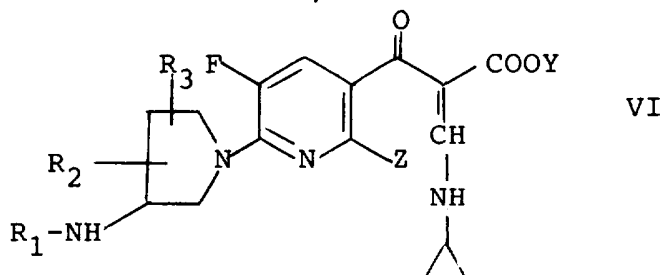


vari R₁, R₂ och R₃ och Y är som definierats; och sedan
dehydrerar den cykliserade föreningen, eller

20

iii) cykliserar ett β -aminoakrylatderivat med
formeln VI

25



vari Z är halogen, och R₁, R₂, R₃ och Y är som ovan angi-
vits, i närvaro av en bas, eller

iv) för erhållande av en förening med formeln I',
vari Y' är väte, hydrolyserar en förening med formeln I',
vari Y' är lägre alkyl,
och ifall önskvärt, överför den sålunda framställda för-
eningen i ett farmaceutiskt godtagbart salt därav.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, punkterna i), ii), iii) eller iv), k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 7-(3-amino-1-pyrrolidiny1)-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylsyra.

5 3. Förfarande enligt patentkravet 1, punkterna i), ii), iii) eller iv), k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 1-cyklopropyl-6-fluor-7-(3-metylamino-1-pyrrolidiny1)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylsyra.

10 4. Förfarande enligt patentkravet 1, punkterna i), ii), iii) eller iv), k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 7-(3-amino-4-metyl-1-pyrrolidiny1)-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylsyra.

15 5. Förfarande enligt patentkravet 1, punkterna i), ii), iii) eller iv), k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 7-(3-amino-3-metyl-1-pyrrolidiny1)-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylsyra.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: EP 49355 (C 07 D 471/04). Suomi-Finland(FI) 70 216 (C 07 D 471/04), 68 823 (C 07 D 471/04). USA(US) 4 382 937 (A 61 K 31/44).