



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

(11) DD 291 557 A5

5(51) C 07 D 471/04
A 61 K 31/44

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 337 074 0	(22)	12.01.90	(44)	04.07.91
(31)	8900430	(32)	16.01.89	(33)	FR
	8910220		16.07.89		

(71)	siehe (73)
(72)	Antoine, Michel; Barreau, Michel; Desconclois, Jean-Francois; Girard, Philippe; Picaut, Guy, FR
(73)	Laboratoire Roger Bellon, 92201 Neuilly Sur Seine, FR

(54) Verfahren zur Herstellung neuer 1,8-Benzo/b/naphthyridin-Derivate

(55) 1,8-Benzo/b/naphthyridin-Derivate-Herstellung; Zwischenprodukte; biologisch aktiv

(57) Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung neuer 1,8-Benzo/b/naphthyridin-Derivate der allgemeinen Formel

(I) (siehe Formelblatt), worin

– R ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-Radikal, ein Fluoralkyl-Radikal, ein Cycloalkyl-Radikal mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, ein Alkyloxy-Radikal, ein Alkylamino-Radikal oder ein geschütztes Alkylamino-Radikal bedeutet,

– Hal ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom darstellt, wenn

– R' ein Wasserstoffatom ist, oder die Symbole Hal und R' gleichzeitig Fluoratome bedeuten, und

– Alk ein Alkyl-Radikal darstellt

sowie ihre Herstellung. Diese neuen Produkte sind nützlich als Zwischenprodukte für die Herstellung von biologisch aktiven Verbindungen.

Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung eines neuen 1,8-Benzo/b/naphthyridin-Derivates der a'-gemeinen Formel (I) (siehe Formelblatt), worin

- R ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-Radikal, ein Fluoralkyl-Radikal, ein Cycloalkyl-Radikal mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, ein Alkyloxy-Radikal, ein Alkylamino-Radikal oder ein geschütztes Alkylamino-Radikal bedeutet,
 - Hal ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom darstellt, wenn
 - R' ein Wasserstoffatom ist, oder die Symbole Hal und R' gleichzeitig Fluoratome bedeuten, und
 - Alk ein Alkyl-Radikal darstellt,
- mit der Maßgabe, daß die oben genannten Alkyl-Radikale 1 bis 4 Kohlenstoffatome in gerader oder verzweigter Kette enthalten, **dadurch gekennzeichnet**, daß man entweder 3-Amino-1,2,4-triazin, (wenn man ein Produkt erhalten will, worin R ein Wasserstoffatom ist), oder ein Produkt der allgemeinen Formel (II) (siehe Formelblatt), in der R Alkyl, Fluoralkyl, Cycloalkyl, Alkyloxy, Alkylamino oder geschütztes Alkylamino bedeutet, mit einem Chinolin-Derivat der allgemeinen Formel (III) (siehe Formelblatt) zur Reaktion bringt, in der Hal und R' wie vorstehend definiert sind, und man anschließend das erhaltene Produkt cyclisiert.

Hierzu 2 Seiten Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung neuer 1,8-Benzo/b/naphthyridin-Derivate der allgemeinen Formel (I) (siehe Formelblatt), die als Wirkstoffe in Pharmazeutika verwendet werden.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

In den Patenten US-4229456 und US-4133885 wurden Naphthyridin-Derivate der Struktur (a) (siehe Formelblatt) beschrieben, in der X Sauerstoff sein kann und zwei der anhängenden Radikale R₁ bis R₆ einen Benzen-Ring bilden können. Diese Produkte sind als Inhibitoren der Magensäure-Sekretion einsetzbar. Die Patentanmeldung DE-3302126 beschreibt hypotensive Mittel der allgemeinen Formel (B) (siehe Formelblatt), in der die Radikale X, Y und Z Null sein können oder auch ein NR₄-Radikal oder ein CR₅=CR₆-Radikal bedeuten können, worin die R₅-Teile einen Benzen-Ring bilden können.

Ziel der Erfindung

Durch das erfindungsgemäße Verfahren werden neue Verbindungen mit pharmazeutischer Wirksamkeit zur Verfügung gestellt.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, antibakteriell wirksame Verbindungen aufzufinden und Verfahren zu deren Herstellung bereitzustellen.

Erfindungsgemäß werden Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) (siehe Formelblatt) in der

- R ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-Radikal, ein Fluoralkyl-Radikal, ein Cycloalkyl-Radikal mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, ein Alkyloxy-Radikal, ein Alkylamino-Radikal oder ein geschütztes Alkylamino-Radikal bedeutet
- Hal stellt ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom dar, wenn
- R' ein Wasserstoffatom ist, oder die Symbole Hal und 'r' bedeuten gleichzeitig Fluoratome, und
- Alk stellt ein Alkyl-Radikal dar,

mit der Maßgabe, daß die genannten Alkyl-Radikale 1 bis 4 Kohlenstoffatome in gerader oder verzweigter Kette enthalten, bereitgestellt.

Das Ester-Derivat des 1,8-Benzo/b/naphthyridins der allgemeinen Formel (I) kann durch Reaktion von 3-Amino-1,2,4-triazin (un- ein Produkt zu erhalten, in dem R ein Wasserstoffatom ist) oder eines Produktes der allgemeinen Formel (II) (siehe Formelblatt), worin R Alkyl, Fluoralkyl, Cycloalkyl, Alkyloxy, Alkylamino oder geschütztes Alkylamino ist, mit einem Chinolin-Derivat der allgemeinen Formel (III) (siehe Formelblatt) hergestellt werden, in der R', Hal und Alk wie vorstehend definiert sind, gefolgt von der Cyclisierung durch Einwirkung eines Säure-Akzeptors.

Im allgemeinen wird die Reaktion des 3-Amino-1,2,4-triazins oder des Produktes der allgemeinen Formel (II) in einem organischen Lösungsmittel wie einem Alkohol (beispielsweise Ethanol oder Methanol) oder in einem chlorierten Lösungsmittel (beispielsweise Trichlormethan) bei einer Temperatur zwischen 10 und 25°C durchgeführt.

Die Cyclisierung erfolgt im allgemeinen in Anwesenheit von 1,8-Diaza-bicyclo/5.4.0/-7-undecen oder in einer Stickstoffbase

(wie beispielsweise Triethylamin, oder auch in einem Überschuß des verwendeten Amins) in einem Alkohol mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in gerader oder verzweigter Kette, bei einer Temperatur zwischen 20°C und der Rückflußtemperatur der Reaktionsmischung.

Das Chinolin-Derivat der allgemeinen Formel (III) (siehe Formelblatt) kann ausgehend vom Ketoester der allgemeinen Formel (IV) (siehe Formelblatt) erhalten werden, in der R', Hal und Alk wie vorstehend definiert sind, durch Einwirkung eines N,N-Dimethylformamid-acetals der allgemeinen Formel (V) (siehe Formelblatt), in der Alk₁ ein Alkyl-Radikal mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in gerader oder verzweigter Kette ist.

Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem organischen Lösungsmittel wie einem Ester (beispielsweise Ethylacetat) bei einer Temperatur zwischen 60 und 75°C.

Der Ketoester der allgemeinen Formel (IV), worin R' ein Wasserstoffatom bedeutet, kann ausgehend von der 2,7-Dichlor-6-fluor-chinolin-3-carbonsäure oder der 2-Chlor-6,7-difluor-chinolin-3-carbonsäure erhalten werden, wie nachfolgend in den Beispielen 1 und 8 beschrieben, oder ausgehend von der 7-Brom-2-chlor-6-fluor-chinolin-3-carbonsäure in Analogie zu dieser Methode. In diesem Fall kann das als Ausgangsprodukt verwendete 3-Brom-4-fluor-anilin gemäß der von W. B. AUSTIN et coll. J. Org. Chem., 46 (11), 2280 (1981) beschriebenen Methode hergestellt werden.

Der Ketoester der allgemeinen Formel (IV), worin R' ein Fluoratom ist, kann ausgehend von der 2-Chlor-6,7,8-trifluor-chinolin-β-carbonsäure, wie nachfolgend in Beispiel 12 beschrieben, erhalten werden.

Die neuen Produkte der allgemeinen Formel (I) sind nützlich als Zwischenverbindungen für die Herstellung von 1,8-Benzonaphthyridin-Derivaten der allgemeinen Formel (VI) (siehe Formelblatt), worin

- R₁ ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-Radikal oder ein Hydroxyalkyl-Radikal darstellt,
- R₂ ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-Radikal, ein Fluoralkyl-Radikal, ein Cycloalkyl-Radikal mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, ein Alkyloxy-Radikal oder ein Alkylamino-Radikal bedeutet,
- R₃ ein Wasserstoffatom oder ein Alkyl-Radikal ist und
- R₄ und R₅ verschieden sind und ein Wasserstoffatom oder ein Alkyl-Radikal darstellen,

oder

- R₃ ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-Radikal oder ein Cycloalkyl-Radikal bedeutet,
- R₄ und R₅ Wasserstoffatome sind,
- R' ein Wasserstoff- oder ein Fluoratom bedeutet,

wobei die Alkyl-Radikale 1 bis 4 Kohlenstoffatome in gerader oder verzweigter Kette enthalten, sowie ihren Salzen und gegebenenfalls ihren Isomeren, die eine besonders interessante antibakterielle Aktivität aufweisen.

Die Produkte der allgemeinen Formel (VI) können in hydratisierter Form existieren und es ist selbstverständlich, daß diese Hydrate auch ausgehend von den Produkten der allgemeinen Formel (I) erhalten werden können.

Die Benzonaphthyridin-Derivate der allgemeinen Formel (VI) können ausgehend von den Produkten der allgemeinen Formel (I) hergestellt werden, indem man in der folgenden Art und Weise vorgeht.

Man stellt eine Säure der allgemeinen Formel (VII) (siehe Formelblatt) her, in der R', R₂ und Hal wie vorstehend definiert sind, nach jeder Methode zur Herstellung einer Säure aus einem Ester, ohne den Rest des Moleküls anzugreifen.

Im allgemeinen erfolgt die Herstellung der Säure aus dem Ester durch saure Hydrolyse. Man arbeitet vorteilhafterweise in einer Mischung von Essigsäure und Chlorwasserstoffsäure, in Schwefelsäure oder in Methansulfonsäure bei einer Temperatur zwischen 60 und 100°C. Es ist ebenfalls möglich, mittels Verseifung in Anwesenheit von Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, im wäßrig-alkoholischen Medium bei einer Temperatur zwischen 20 und 80°C zu arbeiten.

Wenn das Radikal R des Benzonaphthyridin-Derivates der allgemeinen Formel (I) ein geschütztes Alkylamino-Radikal ist, so kann die Schutzgruppe entweder gleichzeitig mit der Hydrolyse des Esters (beispielsweise Formyl) oder davon getrennt vor oder nach der Hydrolyse entfernt werden.

Man setzt somit ein Piperazin der allgemeinen Formel (VIII) (siehe Formelblatt), in der R₁, R₃, R₄ und R₅ wie vorstehend definiert sind, mit einem vorstehend erhaltenen Säurederivat des 1,8-Benzo/b/naphthyridins der allgemeinen Formel (VII) um und anschließend wandelt man gegebenenfalls, wenn R₁ Wasserstoff ist und man ein 1,8-Benzo/b/naphthyridin-Derivat erhalten will, worin R₁ Methyl ist, das erhaltene Produkt in ein 8-(4-Methyl-1-piperazinyl)-benzo/b/-naphthyridin um.

Die Einwirkung des Piperazin-Derivates der allgemeinen Formel (VIII) erfolgt im allgemeinen in Anwesenheit eines Überschusses dieses Derivates als Säure-Akzeptor oder in Anwesenheit eines organischen oder mineralischen Säure-Akzeptors in geeigneten organischen Lösungsmitteln. Es ist möglich, mit oder ohne Lösungsmittel zu arbeiten und bei einer Temperatur zwischen 30 und 120°C. Wenn man in Anwesenheit eines Lösungsmittels arbeitet, erfolgt die Reaktion vorteilhafterweise in Lösungsmitteln wie Pyridin, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Acetonitril.

Es ist selbstverständlich, daß es in dem Fall, wo man ein Produkt der allgemeinen Formel (VII) mit R₂ als Wasserstoffatom erhalten will, vorteilhaft ist, dieses Produkt vorher zu schützen. Die Einführung der Schutzgruppe und deren Abspaltung nach der Reaktion erfolgen nach üblichen Methoden.

Der Schutz kann durch jede kompatible Gruppe erfolgen, deren Einführung und Entfernung den Rest des Moleküls nicht in Mitleidenschaft zieht, insbesondere kommen die von T. W. GREENE, Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication (1981), oder von McOMIE, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973) beschriebenen Gruppen infrage.

Beispielsweise können die Schutzgruppen ausgewählt werden unter folgenden Radikalen: Trimethylsilyl, Methoxymethyl, Ethoxymethyl, Benzhydryl, Trityl, Tetrahydropyranyl, Formyl, Acetyl, Chloracetyl, Trichloracetyl, Trifluoracetyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, tert. Butoxycarbonyl, Trichlorethoxycarbonyl.

Gegebenenfalls erfolgt die nachfolgende Operation der Methylierung des Piperazinyl-Radikals vorteilhafterweise durch Reaktion des Formols in Anwesenheit von Ameisensäure. Man arbeitet im allgemeinen im wäßrigen Medium bei einer Temperatur zwischen 90 und 100°C.

Die 1,8-Benzo/b/naphthyridin-Derivate der allgemeinen Formel (VI) (siehe Formelblatt) können auch erhalten werden, indem man den entsprechenden Ester der allgemeinen Formel (IX) (siehe Formelblatt) worin R, R', R₁, R₃, R₄, R₅ und Alk wie vorstehend definiert sind, ausgehend von dem Benzo/b/naphthyridin der allgemeinen Formel (I) durch Substitution mit einem Piperazin-Derivat der allgemeinen Formel (VIII) herstellt.

Man arbeitet vorteilhafterweise unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen zur Herstellung eines Produktes der allgemeinen Formel (VI), ausgehend von einem Piperazin der allgemeinen Formel (VIII) und einem 1,8-Benzo/b/naphthyridin der allgemeinen Formel (VII).

Der Ester der allgemeinen Formel (IX) wird daher in eine Säure der allgemeinen Formel (VI) durch jede bekannte Methode zur Herstellung einer Säure aus einem Ester umgewandelt, ohne den Rest des Moleküls in Mitleidenschaft zu ziehen, und anschließend wird gegebenenfalls die Schutzgruppe des Alkylamino-Radikals R entfernt und/oder, wenn man ein Produkt der allgemeinen Formel (VI) erhalten hat, in dem R₁ ein Wasserstoffatom ist und wenn man das entsprechende Produkt erhalten will, worin R₁ Methyl ist, Umwandlung des erhaltenen Produktes in ein 8-(4-Methyl-1-piperazinyl)-benzo/b/naphthyridin. Man arbeitet insbesondere unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen zur Herstellung einer Säure der allgemeinen Formel (VII) aus einem Ester der allgemeinen Formel (I).

Gegebenenfalls erfolgt die Methylierung des Piperazinyl-Radikals wie vorstehend beschrieben.

Die erfindungsgemäßen neuen Produkte sowie die Produkte der allgemeinen Formel (VI) können gegebenenfalls nach physikalischen Methoden, wie Kristallisation oder Chromatographie, gereinigt werden.

Die Produkte der allgemeinen Formel (VI) können in Metallsalze oder in Additionssalze mit Stickstoffbasen nach an sich bekannten Methoden umgewandelt werden. Diese Salze können durch Einwirkung einer Metallbase (beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkali-Metalls), von Ammoniak oder einem Amin auf ein Produkt der allgemeinen Formel (VI) in einem geeigneten Lösungsmittel, wie einem Alkohol, einem Ether oder Wasser oder durch Austausch-Reaktion mit dem Salz einer organischen Säure erhalten werden. Das gebildete Salz fällt gegebenenfalls nach Konzentrieren seiner Lösung aus, es wird durch Filtration, Dekantieren oder Lyophilisierung abgetrennt.

Die Produkte der allgemeinen Formel (VI) können auch in Additionssalze mit Säuren umgewandelt werden. Die in Form dieser Salze erhaltenen Produkte der allgemeinen Formel (VI) können nach üblichen Methoden freigesetzt oder in Salze anderer Säuren überführt werden.

Als Beispiele für pharmazeutisch akzeptable Salze können die Salze mit Alkalimetallen (Natrium, Kalium, Lithium) oder mit Erdalkalimetallen (Magnesium, Calcium), das Ammoniumsalz, die Salze von Stickstoffbasen (Ethanolamin, Diethanolamin, Trimethylamin, Triethylamin, Methylamin, Propylamin, Diisopropylamin, N,N-Dimethylethanolamin, Benzylamin, Dicyclohexylamin, N-Benzyl-β-phenethylamin, N,N'-Dibenzylethylendiamin, Diphenylendiamin, Benzhydrolamin, Chinin, Cholin, Arginin, Lysin, Leucin, Dibenzylamin) sowie die Additionssalze mit Mineralsäuren (Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Nitrate, Phosphate) oder mit organischen Säuren (Succinate, Fumarate, Maleate, para-Toluensulfonate) genannt werden.

Die 1,8-Benzo/b/naphthyridin-Derivate der allgemeinen Formel (VI) und ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze weisen besonders interessante antibakterielle Eigenschaften auf. Sie besitzen eine bemerkenswerte Aktivität in vitro und in vivo bei gram-positiven Keimen und eine allgemeine Wirkung auf Keime, die für eine Vielzahl von Infektionen des hohen und tiefen Luftweges verantwortlich sind.

In vitro zeigen sie sich aktiv bei einer Konzentration zwischen 0,12 und 50 µg/cm³ auf staphylococcus aureus IP 8203.

In vivo erweisen sie sich aktiv bei Versuchs-Infektionen an der Maus von staphylococcus aureus IP 8203 in Dosierungen zwischen 2 und 150 mg/kg auf oralem oder subkutanem Weg.

Eine andere Bedeutung der erfindungsgemäßen Produkte liegt in ihrer geringen Toxizität. Ihre DL₅₀ liegt im allgemeinen höher als 500 mg/kg auf subkutanem Weg bei der Maus.

Von besonderem Interesse sind die Produkte der allgemeinen Formel (I) (siehe Formelblatt), in der

- R ein Wasserstoffatom, ein gerades oder verzweigtes Alkyl-Radikal mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ein Fluorethyl-Radikal, ein Cyclopropyl-Radikal, ein Methoxy-Radikal oder ein geschütztes Methylamino-Radikal bedeutet,
- Hal ein Fluor- oder Chloratom darstellt, wenn
- R' ein Wasserstoffatom ist, oder
- die Symbole Hal und R' gleichzeitig Fluoratome bedeuten, und
- Alk ein Ethyl-Radikal darstellt.

Unter diesen Produkten sind besonders interessant:

- 8-Chlor-7-fluor-1-methyl-3-ethoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naphthyridin-3-carbonsäure;
- 7,8-Difluor-1-methyl-3-ethoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naphthyridin-3-carbonsäure;
- 7,8-Difluor-1-methoxy-3-ethoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naphthyridin-3-carbonsäure;
- 7,8-Difluor-1-cyclopropyl-3-ethoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naphthyridin-3-carbonsäure;
- 7,8,9-Trifluor-1-methyl-3-ethoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naphthyridin-3-carbonsäure.

Ausführungsbeispiele

Die folgenden als nicht einschränkend angegebenen Beispiele veranschaulichen die vorliegende Erfindung.

Beispiel 1

In eine Suspension von 19,3 g 2-(2,7-Dichlor-6-fluor-3-chinolin-carbonyl)-3-dimethylamino-acrylsäure-ethylester in 250 cm³ auf eine Temperatur zwischen 10 und 15°C gehaltenes Ethanol leitet man unter Rühren Methylamin bis zur Absorption von 16 g Gas ein. Man läßt die Temperatur auf etwa 20°C ansteigen, setzt 0,8 g 1,8-Diaza/5,4.0./bicyclo-7-undecen (DBU) hinzu und erhitzt 2 Stunden lang auf eine Temperatur von nahe 75°C. Nach Abkühlung auf etwa 20°C wird das Produkt zentrifugiert, zweimal mit 150 cm³ Ethanol und zweimal mit 100 cm³ Ethylether gewaschen. Man erhält 15 g 8-Chlor-3-ethoxycarbonyl-7-fluor-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naphthyridin in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 360–362°C.

Der 2-(2,7-Dichlor-6-fluor-3-chinolin-carbonyl)-3-dimethylamino-acrylsäure-ethylester wird auf die folgende Art und Weise hergestellt:

Eine Suspension von 16,5 g 3-(2,7-Dichlor-6-fluor-3-chinoly)-3-oxo-propionsäure-ethylester in 160 cm³ Ethylacetat und 19 cm³ N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal wird unter Rühren 2 Stunden lang auf eine Temperatur von nahe 75°C erhitzt. Dann wird die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von 50°C bis zur Trockne konzentriert. Der

trockene Extrakt wird in 50 cm³ Isopropylether aufgenommen, zentrifugiert und zweimal mit 10 cm³ Isopropylether gewaschen. Man erhält 16,57 g 2-(2,7-Dichlor-6-fluor-3-chinolin-carbonyl)-3-dimethylamino-acrylsäure-ethylester in Form eines orangefarbenen Feststoffes vom Schmelzpunkt 122°C. Dieses Produkt wird ohne weitere Reinigung in den späteren Stufen eingesetzt.

Der 3-(2,7-Dichlor-6-fluor-3-chinoly)-3-oxo-propionsäure-ethylester wird auf die folgende Art und Weise hergestellt:

Eine Suspension von 38,75 g 2,7-Dichlor-6-fluor-chinolin-3-carbonsäure in 410 cm³ Trichlormethan und 24 cm³ Thionylchlorid wird unter Rühren 6 Stunden lang auf eine Temperatur von nahe 60°C erhitzt. Die erhaltene Lösung wird unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von 50°C konzentriert. Der trockene Extrakt wird zweimal mit insgesamt 200 cm³ Toluol aufgenommen und von neuem unter vermindertem Druck und den gleichen Bedingungen wie zuvor konzentriert. Der erhaltene gelbe Feststoff vom Schmelzpunkt 124°C wird in 230 cm³ wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Die erhaltene Lösung wird unter Rühren tropfenweise und innerhalb von 30 Minuten bei einer Temperatur zwischen 5 und 10°C in 200 cm³ einer Lösung von

Magnesium-Chelat in Tetrahydrofuran eingetragen, deren Herstellung weiter unten beschrieben wird. Man läßt die Temperatur wieder auf 20°C ansteigen und rührt 90 Minuten lang bei dieser Temperatur. Dann wird die erhaltene Lösung tropfenweise unter starkem Rühren und bei einer Temperatur von nahe 5°C in 1 Liter 0,5 N-Schwefelsäure eingetragen. Man läßt die Temperatur der erhaltenen Suspension auf 20°C ansteigen und rührt noch 2 Stunden lang bei dieser Temperatur. Dann extrahiert man mit 1 Liter Ethylacetat, filtriert die organische und die wäßrige Phase über Diatomeen-Erde zur Filtration, was die Entfernung eines leichten unlöslichen Antelles gestattet und extrahiert die wäßrige Phase noch zweimal mit 500 cm³ Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte werden zweimal mit 500 cm³ Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von 40°C konzentriert. Der Rückstand wird in 100 cm³ Isopropylether bei 20°C aufgenommen, zentrifugiert und zweimal mit 30 cm³ Isopropylether gewaschen. Man erhält 40,55 g 3-(2,7-Dichlor-6-fluor-3-chinoly)-3-oxo-propionsäure-ethylester in Form eines beigefarbenen Feststoffes vom Schmelzpunkt 112–114°C. Dieses Produkt wird ohne weitere Reinigung in den späteren Stufen eingesetzt.

Herstellung des Magnesium-Chelats vom Monomalonsäure-ethylester:

Zu 6,9 g Magnesiumspänen gibt man nacheinander 5 cm³ absolutes Ethanol, 0,2 cm³ Tetrachlormethan und 2 g Monomalonsäure-ethylester. Nach Erhitzen gibt man innerhalb von 15 Minuten eine Lösung von 23,8 g Monomalonsäure-ethylester in 450 cm³ Ethanol hinzu. Die Mischung wird 20 Stunden lang auf eine Temperatur von nahe 78°C erhitzt und unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von 50°C konzentriert. Der Rückstand wird zweimal in 100 cm³ Toluol aufgenommen und unter vermindertem Druck bei den gleichen Bedingungen wie zuvor konzentriert. Das erhaltene graue Pulver wird durch Zugabe von wasserfreiem Tetrahydrofuran aufgelöst, so daß man ein Gesamtvolumen von 200 cm³ erhält. Der Monomalonsäure-ethylester wurde gemäß der von D. S. BRESLOW, E. BAUMGARTEN, C. R. HAUSER, J. Am. Chem. Soc., 66, 1287 (1944) beschriebenen Methode hergestellt und unter vermindertem Druck destilliert (Kp = 132°C/2,7 kPa).

Die 2,7-Dichlor-6-fluor-chinolin-3-carbonsäure wird auf die folgende Art und Weise hergestellt:

Zu einer Suspension von 69,5 g 2,7-Dichlor-6-fluor-3-formyl-1,4-dihydro-chinolin in 282 cm³ 2 N-Kalilauge und 282 cm³ Wasser, gekühlt auf eine Temperatur von 10°C, gibt man unter Rühren innerhalb von einer Stunde eine Lösung von 89,3 g Kaliumpermanganat in 1,4 Liter Wasser, wobei die Temperatur zwischen 10 und 14°C gehalten wird. Man läßt die Temperatur wieder auf etwa 20°C ansteigen und rührt noch 30 Minuten lang bei dieser Temperatur. Dann setzt man 26 g Natriumdithionit hinzu, rührt 10 Minuten lang bei einer Temperatur von nahe 20°C, filtriert über Diatomeen-Erde zur Filtration und wäscht zweimal mit 250 cm³ Wasser. Das Filtrat und die wäßrigen Waschphasen werden vereinigt und 90 cm³ 35%ige Salzsäure zugegeben. Der gebildete Niederschlag wird viermal mit 500 cm³ Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden dreimal mit 500 cm³ Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von 50°C konzentriert. Der Rückstand wird in 350 cm³ Ethylether aufgenommen, zentrifugiert und zweimal mit 200 cm³ Ethylether gewaschen. Man erhält 45 g 2,7-Dichlor-6-fluor-chinolin-3-carbonsäure in Form eines beigefarbenen Feststoffes vom Schmelzpunkt 230°C, der ohne weitere Reinigung in den späteren Stufen eingesetzt wird.

Das 2,7-Dichlor-6-fluor-3-formyl-1,4-dihydro-chinolin wurde auf die folgende Art und Weise hergestellt:

Zu einer Mischung von 250 cm³ Trichlormethan und 54 cm³ Dimethylformamid gibt man innerhalb von 30 Minuten unter Rühren bei einer Temperatur zwischen 10 und 15°C 55,6 cm³ Phosphorylchlorid und rührt eine Stunde lang bei einer Temperatur von nahe 20°C. Zu der erhaltenen Lösung gibt man innerhalb von 10 Minuten bei etwa 20°C nacheinander unter starkem Rühren 52 g 7-Chlor-6-fluor-3,4-dihydro-carbostyryl. Die erhaltene Suspension wird auf eine Temperatur von nahe 60°C erhitzt und noch 2 Stunden lang unter Rühren bei dieser Temperatur gehalten. Dann wird die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von 50°C solange konzentriert, bis eine pastöse Mischung vorliegt. Anschließend gibt man unter starkem Rühren eine Mischung von 250 cm³ Wasser und 250 g gestoßenem Eis hinzu. Der erhaltene Feststoff wird bei etwa 5°C zentrifugiert und viermal mit 125 cm³ Wasser von 5°C gewaschen. Das erhaltene feuchte Produkt und 58 g Natriumacetat werden gleichzeitig innerhalb von 1 Stunde zu 500 cm³ Wasser von 90°C in der Weise gegeben, daß der pH-Wert auf etwa 6 gehalten wird. Man rührt noch 15 Minuten lang bei 90°C, läßt die Temperatur auf etwa 50°C absinken, zentrifugiert bei dieser Temperatur und wäscht dreimal mit 250 cm³ Wasser von etwa 20°C. Man erhält 54,3 g 2,7-Dichlor-6-fluor-3-formyl-1,4-dihydro-chinolin in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 260°C, der so wie er ist in den späteren Stufen eingesetzt wird.

Das 7-Chlor-6-fluor-3,4-dihydro-carbostyryl wird auf die folgende Art und Weise hergestellt:

Zu 174,4 g 3'-Chlor-4'-fluor-3-N-chlor-propionanilid gibt man unter starkem Rühren innerhalb von 5 Minuten 350 g Aluminiumchlorid. Die feste Mischung wird innerhalb von 30 Minuten auf etwa 60°C erhitzt. Dann steigt die Temperatur von selbst auf etwa 80°C an und die Reaktionsmischung verflüssigt sich. Man erhitzt danach 15 Minuten lang auf 110°C und hält die Temperatur dann 3 Stunden lang zwischen 110 und 120°C. Anschließend wird die Reaktionsmischung (bei etwa 110°C) innerhalb von 10 Minuten und unter starkem Rühren in eine Mischung von 550 cm³ 35%iger Salzsäure und 500 g gestoßenem Eis gegossen. Man läßt die Temperatur auf 20°C ansteigen, zentrifugiert und wäscht sechsmal mit 500 cm³ Wasser. Das feuchte Produkt wird in 1,2 Liter Ethanol rekristallisiert. Man erhält 108 g 7-Chlor-6-fluor-3,4-dihydro-carbostyryl in Form eines beigefarbenen Feststoffes vom Schmelzpunkt 215°C.

Das 3'-Chlor-4'-fluor-3-N-chlor-propionanilid wurde auf die folgende Art und Weise hergestellt:

Zu einer Lösung von 291 g 3-Chlor-4-fluor-anilin in 500 cm³ Aceton gibt man bei einer Temperatur von nahe 55°C unter Rühren innerhalb von 35 Minuten eine Lösung von 127 g 3-Chlor-propionsäurechlorid in 200 cm³ Aceton und hält diese Temperatur noch

2 Stunden lang aufrecht. Nach Abkühlung auf etwa 20°C wird der unlösliche Anteil durch Filtration entfernt und zweimal mit 200 cm³ Aceton gewaschen. Das Filtrat und die vereinigten Waschlösungen werden unter Rühren in 2 Liter Wasser und 1 kg Eis gegossen. Man läßt die Temperatur auf 20°C ansteigen und extrahiert viermal mit 500 cm³ Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte werden dreimal mit 500 cm³ Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, 15 Minuten lang mit 6 g Norit-Pflanzkohle gerührt, über Diatomeen-Erde zur Filtration filtriert und unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von 50°C konzentriert. Der erhaltene Feststoff wird in einer Mischung von 133 cm³ Cyclohexan und 67 cm³ Isopropylether rekrystallisiert. Man erhält 176 g 3'-Chlor-4'-fluor-3-N-chlor-propionanilid in Form eines beigefarbenen Feststoffes vom Schmelzpunkt 94°C, der so wie er ist in den späteren Stufen eingesetzt wird.

Beispiel 2

In eine Suspension von 13,1 g 2-(2,7-Dichlor-6-fluor-3-chinolin-carbonyl)-3-dimethylamino-acrylsäure-ethylester in 135 cm³ Ethanol gibt man innerhalb von 5 Minuten bei einer Temperatur zwischen 10 und 15°C Ethylamin, läßt die Temperatur wieder auf etwa 20°C ansteigen, gibt 0,5 g DBU zu und erhitzt 2 Stunden lang unter Rühren auf eine Temperatur von nahe 75°C. Nach Abkühlung auf eine Temperatur von nahe 20°C wird der Niederschlag zentrifugiert, zweimal mit 100 cm³ Ethanol und zweimal mit 100 cm³ Ethylether gewaschen. Man erhält 10,4 g 8-Chlor-7-fluor-1-ethyl-3-ethoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naphthyridin in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 300–301°C.

Beispiel 3

Das 8-Chlor-7-fluor-3-ethoxycarbonyl-1-(N-formyl-N-methyl-amino)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naphthyridin wird unter den Bedingungen von Beispiel 1 hergestellt, jedoch ausgehend von 19,25 g 2-(2,7-Dichlor-6-fluor-3-chinolincarbonyl)-3-dimethylamino-acrylsäure-ethylester, 4,05 g N-Formyl-N-methyl-hydrazin und 1,6 g DBU in 200 cm³ Ethanol. Man erhält 16,4 g 8-Chlor-7-fluor-3-ethoxycarbonyl-1-(N-formyl-N-methyl-amino)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naphthyridin in Form eines farblosen Feststoffes vom Schmelzpunkt 296–298°C.

Das N-Formyl-N-methyl-hydrazin kann gemäß der von Carl Th. Pedersen Acta Chem. Scand., 18 (9), 2199 (1964) beschriebenen Methode hergestellt werden.

Beispiel 4

Eine Lösung von 20,6 g 2-(2,7-Dichlor-6-fluor-3-chinolincarbonyl)-3-dimethylamino-acrylsäure-ethylester und 6 g Cyclopropylamin in 100 cm³ Trichlormethan wird 24 Stunden lang bei einer Temperatur von 20°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von 50°C konzentriert. Der Rückstand wird in 180 cm³ Ethanol und 10 g DBU aufgenommen und die erhaltene Lösung 4 Stunden lang auf eine Temperatur von nahe 78°C erhitzt. Nach Abkühlung auf eine Temperatur von nahe 20°C wird der erhaltene Niederschlag zentrifugiert und zweimal mit 60 cm³ Ethanol gewaschen. Man erhält 13,65 g 8-Chlor-7-fluor-1-cyclopropyl-3-ethoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naphthyridin in Form eines blaßgelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 256°C, der ohne weitere Reinigung in den späteren Stufen eingesetzt wird.

Beispiel 5

Das 8-Chlor-7-fluor-1-tert.-butyl-3-ethoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naphthyridin wird unter den Bedingungen von Beispiel 4 hergestellt, jedoch ausgehend von 8,86 g 2-(2,7-Dichlor-6-fluor-3-chinolincarbonyl)-3-dimethylamino-acrylsäure-ethylester, 4,03 g tert.-Butylamin in 45 cm³ Trichlormethan und danach 4,53 g DBU und 45 cm³ Ethanol. Man erhält 5 g 8-Chlor-7-fluor-1-tert.-butyl-3-ethoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naphthyridin in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 239°C.

Beispiel 6

Eine Mischung von 11,3 g 2-(2,7-Dichlor-6-fluor-3-chinolincarbonyl)-3-dimethylamino-acrylsäure-ethylester und 5,65 g 3-Amino-1,2,4-triazin in 60 cm³ Trichlormethan wird 16 Stunden bei einer Temperatur von nahe 20°C gerührt. Dann wird die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von nahe 30°C bis zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird in 60 cm³ Ethanol und 5,6 g DBU aufgenommen und 20 Stunden lang auf eine Temperatur von nahe 75°C erhitzt. Nach Abkühlung auf 20°C wird der unlösliche Anteil zentrifugiert und zweimal mit 40 cm³ Ethanol gewaschen. Man erhält 6,1 g 8-Chlor-7-fluor-3-ethoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naphthyridin in Form eines braunen Feststoffes, der sich bei 378–380°C zersetzt und ohne weitere Reinigung in den späteren Stufen eingesetzt wird.

Beispiel 7

Einer Suspension von 1,9 g 2-Fluor-ethylamin-Hydrochlorid in 25 cm³ Trichlormethan werden 2,7 cm³ Triethylamin zugegeben. Zu der erhaltenen Lösung gibt man bei etwa 20°C 3,5 g 2-(2,7-Dichlor-6-fluor-3-chinolincarbonyl)-3-dimethylamino-acrylsäure-ethylester. Nach 16 Stunden Rühren bei dieser Temperatur wird die Lösung unter vermindertem Druck (20 kPa) bei etwa 50°C bis zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird in 20 cm³ Ethanol und 3 cm³ Triethylamin aufgenommen und 2 Stunden lang unter Rühren auf etwa 75°C erhitzt. Nach Abkühlung auf etwa 20°C wird der unlösliche Anteil zentrifugiert, zweimal mit 10 cm³ Ethanol und zweimal mit 10 cm³ Isopropylether gewaschen. Man erhält 1,9 g 8-Chlor-7-fluor-3-ethoxycarbonyl-1-(2-fluor-ethyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naphthyridin in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 268°C, der ohne weitere Reinigung in den späteren Stufen eingesetzt wird.

Beispiel 8

Eine Suspension von 5,27 g 2-(2-Chlor-6,7-difluor-3-chinolincarbonyl)-3-cyclopropylamino-acrylsäure-ethylester in 2,22 g 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]-7-undecen (DBU) und 120 cm³ Ethanol wird 35 Minuten lang unter Rühren auf eine Temperatur von nahe 75°C erhitzt. Nach Abkühlung auf etwa 20°C wird die Reaktionsmischung in 100 cm³ Wasser aufgenommen, einmal mit 100 cm³ und zweimal mit 50 cm³ Trichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden dreimal mit 50 cm³ Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von nahe

20°C konzentriert. Der trockene Extrakt wird in 30 cm³ Isopropylether aufgenommen, zentrifugiert und in einer Mischung von 75 cm³ Ethanol und 75 cm³ Dimethylformamid rekristallisiert. Man erhält 3,57 g 7,8-Difluor-1-cyclopropyl-3-ethoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 229–230°C.

Der 2-(2-Chlor-6,7-difluor-3-chinolincarbonyl)-3-cyclopropylamino-acrylsäure-ethylester wird auf die folgende Art und Weise hergestellt:

Eine Lösung von 6,25 g 2-(2-Chlor-6,7-difluor-3-chinolincarbonyl)-3-dimethylamino-acrylsäure-ethylester in 2,91 g Cyclopropylamin und 25 cm³ Trichlormethan wird 3 Stunden lang bei einer Temperatur von 20°C gerührt. Dann wird die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von nahe 50°C konzentriert. Der trockene Extrakt wird in 50 cm³ Isopropylether aufgenommen, zentrifugiert und anschließend mit 20 cm³ des gleichen Lösungsmittels gewaschen. Man erhält 5,27 g 2-(2-Chlor-6,7-difluor-3-chinolincarbonyl)-3-cyclopropylamino-acrylsäure-ethylester in Form eines orangefarbenen Feststoffes vom Schmelzpunkt 116–117°C. Dieses Produkt wird ohne weitere Reinigung in den späteren Stufen eingesetzt.

Der 2-(2-Chlor-6,7-difluor-3-chinolincarbonyl)-3-dimethylamino-acrylsäure-ethylester wird auf die folgende Art und Weise hergestellt:

Eine Suspension von 6,17 g 3-(2-Chlor-6,7-difluor-3-chinoly)-3-oxo-propionsäure-ethylester in 7,15 g N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal und 60 cm³ Ethylacetat wird 1 Stunde 15 Minuten lang auf eine Temperatur von nahe 75°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C bis zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird in 50 cm³ Isopropylether aufgenommen, zentrifugiert und dreimal mit 25 cm³ des gleichen Lösungsmittels gewaschen. Man erhält 6,65 g 2-(2-Chlor-6,7-difluor-3-chinolincarbonyl)-3-dimethylamino-acrylsäure-ethylester in Form eines orangefarbenen Feststoffes vom Schmelzpunkt 140°C.

Der 3-(2-Chlor-6,7-difluor-3-chinoly)-3-oxo-propionsäure-ethylester wird auf die folgende Art und Weise hergestellt:

Eine Suspension von 14,13 g 2-Chlor-6,7-difluor-chinolin-3-carbonsäure in 29 cm³ Thionylchlorid und 220 cm³ Trichlormethan wird 4 Stunden lang auf eine Temperatur von nahe 60°C erhitzt. Dann wird die erhaltene Lösung unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C bis zur Trockne konzentriert. Der erhaltene Rückstand wird in 75 cm³ n-Hexan aufgenommen, zentrifugiert und zweimal mit 60 cm³ des gleichen Lösungsmittels gewaschen. Die erhaltenen 14,4 g gelber Feststoff werden in 115 cm³ Tetrahydrofuran in Lösung gebracht. Diese Lösung wird tropfenweise unter Rühren und innerhalb von 35 Minuten bei einer Temperatur zwischen 5 und 10°C in 70 cm³ einer Lösung von Monomalonsäure-ethylester-Magnesiumchelate in Tetrahydrofuran eingetragen, hergestellt unter den nachfolgend beschriebenen Bedingungen. Man läßt die Temperatur wieder auf etwa 20°C ansteigen und rührt noch 2 Stunden lang bei diesen Bedingungen. Die erhaltene Lösung wird nun tropfenweise unter Rühren und innerhalb von 30 Minuten bei einer Temperatur von nahe 5°C in 560 cm³ 0,5 N-Schwefelsäure eingetragen. Man läßt die Temperatur der erhaltenen Suspension auf 20°C ansteigen und rührt noch 1½ Stunden lang bei dieser Temperatur. Dann extrahiert man dreimal mit 250 cm³ Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte werden zweimal mit 250 cm³ Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von 50°C bis zur Trockne konzentriert. Der erhaltene Rückstand wird in 50 cm³ n-Hexan, das 20% Isopropylether enthält, aufgenommen, zentrifugiert, mit 10 cm³ der gleichen Mischung gewaschen und in 60 cm³ Isopropanol, das 30% n-Hexan enthält, rekristallisiert. Man erhält 11,84 g 3-(2-Chlor-6,7-difluor-3-chinoly)-3-oxo-propionsäure-ethylester in Form eines cremefarbenen Feststoffes vom Schmelzpunkt 107°C.

Herstellung des Monomalonsäure-ethylester-Magnesiumchelates:

Zu 2,78 g Magnesium-Spänen gibt man nacheinander 2 cm³ absolute Ethanol, 0,1 cm³ Tetrachlormethan und 1 g Monomalonsäure-ethylester. Nach Erhitzen fügt man innerhalb von 15 Minuten eine Lösung von 9 g Monomalonsäure-ethylester in 180 cm³ Ethanol hinzu. Die Mischung wird 20 Stunden lang auf eine Temperatur von nahe 75°C erhitzt und unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von 50°C konzentriert. Der Rückstand wird zweimal in 100 cm³ Toluol aufgenommen und unter vermindertem Druck und den gleichen Bedingungen wie zuvor konzentriert. Das erhaltene graue Pulver wird durch Zugabe von wasserfreiem Tetrahydrofuran in Lösung gebracht, so daß man ein Gesamtvolumen von 70 cm³ erhält.

Die 2-Chlor-6,7-difluor-chinolin-3-carbonsäure wurde auf die folgende Art und Weise hergestellt:

Zu einer Suspension von 70,18 g 2-Chlor-6,7-difluor-3-formyl-1,4-dihydro-chinolin in 970 cm³ N-Kalilauge, gekühlt auf eine Temperatur von 10°C, gibt man innerhalb von einer Stunde unter Rühren eine Lösung von 115 g Kaliumpermanganat in 1215 Liter Wasser, wobei man die Temperatur zwischen 10 und 14°C hält. Dann läßt man die Temperatur auf 20°C ansteigen und rührt noch 30 Minuten lang bei dieser Temperatur. Man fügt 38,5 g Natriumdithionit hinzu, rührt 10 Minuten lang bei einer Temperatur von nahe 20°C, filtriert über Diatomeen-Erde und wäscht dreimal mit 200 cm³ Wasser. Das Filtrat und die wäßrigen Waschphasen werden vereinigt und 140 cm³ 35%ige Salzsäure zugegeben. Dann wird der gebildete Niederschlag viermal mit 800 cm³ Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden zweimal mit 500 cm³ Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von 50°C konzentriert. Der Rückstand wird in 400 cm³ Ethylether aufgenommen, zentrifugiert und zweimal mit 200 cm³ des gleichen Lösungsmittels gewaschen. Man erhält 49,2 g 2-Chlor-6,7-difluor-chinolin-3-carbonsäure in Form eines beigefarbenen Feststoffes vom Schmelzpunkt 232°C, der ohne weitere Reinigung in den späteren Stufen eingesetzt wird.

Das 2-Chlor-6,7-difluor-3-formyl-1,4-dihydro-chinolin wurde auf die folgende Art und Weise hergestellt:

Zu einer Mischung von 800 cm³ Trichlormethan und 74,35 cm³ Dimethylformamid gibt man innerhalb von 30 Minuten unter Rühren und bei einer Temperatur zwischen 10 und 15°C 76,9 cm³ Phosphorylchlorid und rührt noch eine Stunde lang bei einer Temperatur von nahe 20°C. Zu der erhaltenen Lösung gibt man innerhalb von 10 Minuten bei etwa 20°C unter starkem Rühren 65,8 g 6,7-Difluor-3,4-dihydro-carbostyryl. Die erhaltene Suspension wird auf eine Temperatur von nahe 60°C erhitzt und 2 Stunden lang bei dieser Temperatur gehalten. Dann wird die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von 50°C solange konzentriert, bis eine pastöse Mischung vorliegt. Unter starkem Rühren gibt man eine Mischung von 500 g Eis und 500 cm³ Wasser hinzu. Der erhaltene Feststoff wird bei einer Temperatur von etwa 5°C zentrifugiert und dreimal mit 300 cm³ Wasser von 5°C gewaschen. Das erhaltene feuchte Produkt und 60 g Natriumacetat werden gleichzeitig innerhalb von einer Stunde zu 1,5 Liter Wasser von 90°C gegeben, und zwar in der Weise, daß der pH-Wert bei etwa 6 gehalten wird. Man

rührt noch 30 Minuten lang bei 90°C, läßt die Temperatur auf nahe 50°C absinken, zentrifugiert bei dieser Temperatur und wäscht dreimal mit 300 cm³ Wasser von etwa 20°C. Man erhält 70,18 g 2-Chlor-6,7-difluor-3-formyl-1,4-dihydro-chinolin in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 260°C, der, so wie er ist, in den späteren Stufen eingesetzt wird.

Das 6,7-Difluor-3,4-dihydro-carbostyryl wird auf die folgende Art und Weise erhalten:

Zu 67 g 3',4'-Difluor-3-N-chlor-propionanilid gibt man unter starkem Rühren 134 g Aluminiumchlorid und anschließend, etwa nach zwei Minuten, von neuem in kleinen Fraktionen innerhalb von 15 Minuten 135,9 g 3',4'-Difluor-3-N-chlor-propionanilid und 272 g Aluminiumchlorid. Die Temperatur steigt von selbst auf etwa 60°C an und die Reaktionsmischung verflüssigt sich. Man erhitzt noch 20 Minuten lang auf 110°C und hält die Temperatur dann zwei Stunden lang zwischen 110 und 120°C. Danach wird die Reaktionsmischung bei etwa 110°C innerhalb von 10 Minuten unter starkem Rühren in eine Mischung von 840 cm³ 35%iger Salzsäure und 1 kg gestoßenem Eis gegossen. Man läßt die Temperatur auf etwa 20°C ansteigen, zentrifugiert, wäscht mit 600 cm³ Wasser, zweimal mit 300 cm³ Ethanol von 5°C und zweimal mit 400 cm³ Ethylether von etwa 20°C. Man erhält 131,58 g 6,7-Difluor-3,4-dihydro-carbostyryl in Form eines beigefarbenen Feststoffes vom Schmelzpunkt 216°C, der, so wie er ist, in den späteren Stufen eingesetzt wird.

Das 3',4'-Difluor-3-N-chlor-propionanilid wird auf die folgende Art und Weise hergestellt:

Zu einer Lösung von 125 g 3,4-Difluoranilin in 80 cm³ Pyridin und 1,5 Liter Aceton, erhitzt auf eine Temperatur von 55°C, gibt man unter starkem Rühren innerhalb von 90 Minuten 139,16 g 3-Chlorpropionsäure-chlorid und hält diese Temperatur noch weitere 90 Minuten lang aufrecht. Nach Abkühlung auf etwa 20°C wird die Lösung unter Rühren in eine Mischung von 1 Liter Wasser und 500 g gestoßenem Eis gegossen. Man läßt die Temperatur auf etwa 20°C ansteigen und extrahiert dreimal mit 500 cm³ Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 500 cm³ N-Salzsäure und fünfmal mit 500 cm³ Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C konzentriert. Der erhaltene Feststoff wird in 500 cm³ n-Hexan aufgenommen, zentrifugiert und zweimal mit 100 cm³ des gleichen Lösungsmittels gewaschen. Man erhält 202,9 g 3',4'-Difluor-3-N-chlor-propionanilid in Form eines beigefarbenen Feststoffes vom Schmelzpunkt 76°C, der ohne weitere Reinigung in den späteren Stufen eingesetzt wird.

Beispiel 9

Einer Suspension von 1,7 g Methoxylamin-Hydrochlorid in 40 cm³ Trichlormethan werden 2,13 g Triethylamin hinzugefügt. Nach 15 Minuten Rühren bei einer Temperatur von nahe 20°C werden zu der erhaltenen Lösung 3,69 g 2-(2-Chlor-6,7-difluor-3-chinolincarbonyl)-3-dimethylamino-acrylsäure-ethylester gegeben und weitere 4 1/2 Stunden bei etwa 20°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von nahe 50°C bis zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird in 70 cm³ Ethanol und 3,6 g Triethylamin aufgenommen und 30 Minuten lang auf eine Temperatur von nahe 75°C erhitzt. Nach Abkühlung auf etwa 20°C wird der erhaltene Rückstand zentrifugiert und dreimal mit 30 cm³ Ethanol gewaschen. Man erhält 2,67 g 7,8-Difluor-1-methoxy-3-ethoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin in Form eines blaßgelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 266–268°C.

Beispiel 10

In eine Suspension von 22,3 g 2-(2-Chlor-6,7-difluor-3-chinolincarbonyl)-3-dimethylamino-acrylsäure-ethylester in 480 cm³ Ethanol, gehalten bei einer Temperatur von nahe 0°C, trägt man innerhalb von 10 Minuten unter Rühren bei einer Temperatur zwischen 0 und 5°C eine auf nahe 0°C gekühlte Lösung von 11,3 g Methylamin in 50 cm³ Ethanol ein, rührt eine Stunde lang zwischen 0 und 5°C, läßt die Temperatur auf etwa 25°C ansteigen und rührt noch 16 Stunden lang bei dieser Temperatur. Der unlösliche Anteil wird zentrifugiert, dreimal mit 100 cm³ Ethanol und zweimal mit 100 cm³ Ethylether gewaschen. Nach einer Rekristallisation in 250 cm³ Dimethylformamid erhält man 16 g 7,8-Difluor-1-methyl-3-ethoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 323–324°C.

Beispiel 11

In eine Suspension von 20 g 2-(2-Chlor-6,7-difluor-3-chinolincarbonyl)-3-dimethylamino-acrylsäure-ethylester in 200 cm³ Ethanol von etwa 2°C gibt man innerhalb von 10 Minuten unter Rühren und bei einer Temperatur zwischen 2 und 5°C eine Lösung von 14,6 g Ethylamin in 200 cm³ ebenfalls auf eine Temperatur von 2°C gekühltem Ethanol, rührt noch 40 Minuten lang zwischen 2 und 5°C und läßt die Temperatur dann innerhalb von 2 Stunden wieder auf etwa 20°C ansteigen. Nach 24 Stunden bei etwa 20°C wird der unlösliche Anteil zentrifugiert, zweimal mit 30 cm³ Ethanol und zweimal mit 50 cm³ Isopropylether gewaschen. Man erhält 16,35 g 7,8-Difluor-1-ethyl-3-ethoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin in Form eines beigefarbenen Feststoffes vom Schmelzpunkt 290°C.

Beispiel 12

In eine Suspension von 19,3 g 2-(2-Chlor-6,7,8-trifluor-3-chinolincarbonyl)-3-dimethylamino-acrylsäure-ethylester in 150 cm³ Ethanol, gehalten bei einer Temperatur von 5°C, trägt man innerhalb von 10 Minuten und unter Rühren bei einer Temperatur zwischen 5 und 10°C eine auf 5°C gekühlte Lösung von 10 g Methylamin in 50 cm³ Ethanol ein, rührt eine Stunde lang bei einer Temperatur zwischen 5 und 10°C und läßt die Temperatur dann wieder auf etwa 20°C ansteigen. Der erhaltenen Lösung werden 7,6 g DBU hinzugefügt und eine Stunde lang auf etwa 30°C erhitzt. Nach Abkühlung auf eine Temperatur von nahe 20°C wird das Produkt zentrifugiert, zweimal mit 100 cm³ Ethanol und zweimal mit 100 cm³ Isopropylether gewaschen. Man erhält 13,4 g 7,8,9-Trifluor-1-methyl-3-ethoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 320°C, der ohne weitere Reinigung in den späteren Stufen eingesetzt wird.

Der 2-(2-Chlor-6,7,8-trifluor-3-chinolincarbonyl)-3-dimethylamino-acrylsäure-ethylester kann auf die folgende Art und Weise hergestellt werden:

Eine Suspension von 26,7 g 3-(2-Chlor-6,7,8-trifluor-3-chinoly)-3-oxo-propionsäure-ethylester in 270 cm³ Ethylacetat und 32 cm³ N,N-Dimethylformamid wird unter Rühren 2 Stunden lang auf eine Temperatur von nahe 75°C erhitzt. Dann wird die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C bis zur Trockne konzentriert. Der trockene Extrakt wird in 175 cm³ Isopropylether aufgenommen, zentrifugiert und zweimal mit 85 cm³ des gleichen Lösungsmittels gewaschen. Man erhält 19,32 g 2-(2-Chlor-6,7,8-trifluor-3-chinolincarbonyl)-3-dimethylamino-acrylsäure-ethylester in Form eines orangefarbenen Feststoffes vom Schmelzpunkt 118°C, der ohne weitere Reinigung in den späteren Stufen eingesetzt wird.

Der 3-(2-Chlor-6,7,8-trifluor-3-chinoly)-3-oxo-propionsäureethylester wird auf die folgende Art und Weise hergestellt:

Eine Suspension von 46,3 g 2-Chlor-6,7,8-trifluor-chinolin-3-carbonsäure in 640 cm³ Trichlormethan und 84 cm³ Thionylchlorid wird unter Rühren 6 Stunden lang auf eine Temperatur von nahe 60°C erhitzt. Dann wird die erhaltene Lösung unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C bis zur Trockne konzentriert. Der erhaltene trockene Extrakt wird in 140 cm³ Petrolether (40–60) aufgenommen, zentrifugiert und zweimal mit 60 cm³ des gleichen Lösungsmittels gewaschen. Die erhaltenen 47,61 g gelber Feststoff werden in 400 cm³ Tetrahydrofuran gelöst. Diese Lösung wird tropfenweise unter Rühren innerhalb von 90 Minuten und bei einer Temperatur zwischen 5 und 10°C in 250 cm³ einer Lösung von Monomalon säure-ethylester-Magnesiumchelate in Tetrahydrofuran eingetragen, die unter den Bedingungen von Beispiel 23 hergestellt wurde. Man läßt die Temperatur auf etwa 20°C ansteigen und rührt noch 2 Stunden lang unter diesen Bedingungen. Anschließend wird die erhaltene Lösung tropfenweise unter starkem Rühren, innerhalb einer Stunde und bei einer Temperatur von nahe 5°C, in 1750 cm³ 0,5 N-Schwefelsäure eingetragen. Man rührt noch 2 Stunden lang bei dieser Temperatur und extrahiert bei etwa 5°C dreimal mit 600 cm³ Ethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit 500 cm³ Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von nahe 30°C konzentriert. Der trockene Extrakt wird in einer Mischung von 135 cm³ Isopropylether und 15 cm³ n-Hexan aufgenommen, bei etwa 5°C zentrifugiert und zweimal mit 115 cm³ der gleichen Mischung bei der gleichen Temperatur gewaschen.

Man erhält 47,4 g 3-(2-Chlor-6,7,8-trifluor-3-chinoly)-3-oxo-propionsäure-ethylester in Form eines beigefarbenen Feststoffes vom Schmelzpunkt 78–80°C, der ohne weitere Reinigung in den späteren Stufen eingesetzt wird.

Die 2-Chlor-6,7,8-trifluor-chinolin-3-carbonsäure wird auf die folgende Art und Weise hergestellt:

Zu einer Suspension von 45,7 g 2-Chlor-6,7,8-trifluor-3-formyl-1,4-dihydro-chinolin in 585 cm³ N-Kalilauge, gekühlt auf eine Temperatur von etwa 10°C, gibt man unter Rühren innerhalb von einer Stunde bei 10 bis 14°C eine Lösung von 69,65 g Kaliumpermanganat in 730 cm³ Wasser. Dann rührt man noch 30 Minuten lang bei etwa 10°C. Man setzt 12 g Natriumdithionit hinzu, rührt 10 Minuten lang bei einer Temperatur von nahe 10°C, filtriert über Diatomeen-Erde und wäscht dreimal mit 400 cm³ Wasser. Das Filtrat und die Waschlösungen werden vereinigt und 70 cm³ 35%iger Salzsäure hinzugegeben. Der gebildete Niederschlag wird dreimal mit 500 cm³ Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von 50°C konzentriert. Der Rückstand wird in einer Mischung von 100 cm³ Ethylether und 100 cm³ Isopropylether aufgenommen, zentrifugiert und mit 100 cm³ der gleichen Mischung gewaschen. Man erhält 46,43 g 2-Chlor-6,7,8-trifluor-chinolin-3-carbonsäure in Form eines farblosen Feststoffes, der sich bei 225–230°C zersetzt und der ohne weitere Reinigung in den späteren Stufen eingesetzt wird.

Das 2-Chlor-6,7,8-trifluor-3-formyl-1,4-dihydro-chinolin wird auf die folgende Art und Weise hergestellt:

Zu einer Mischung von 525 cm³ Trichlormethan und 49 cm³ Dimethylformamid gibt man innerhalb von 40 Minuten unter Rühren und bei einer Temperatur zwischen 5 und 10°C 50 cm³ Phosphorylchlorid, rührt 15 Minuten lang bei dieser Temperatur und läßt die Temperatur wieder auf etwa 20°C ansteigen. Zu der erhaltenen Lösung gibt man innerhalb von 20 Minuten bei etwa 20°C nacheinander, unter starkem Rühren 46,8 g 6,7,8-Trifluor-3,4-dihydro-carbostyryl. Man rührt noch 30 Minuten lang bei einer Temperatur von nahe 20°C und hält die Mischung nach Erhitzen auf 60°C noch 2 1/2 Stunden lang bei dieser Temperatur. Dann wird die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C konzentriert. Anschließend wird der ölige Rückstand unter starkem Rühren in 500 g Eis gegossen. Danach setzt man in kleinen Fraktionen innerhalb von 30 Minuten 100 g Natriumacetat hinzu. Die erhaltene Suspension wird dann innerhalb von 15 Minuten unter starkem Rühren in 1 Liter Wasser gegossen, das zuvor auf etwa 90°C erhitzt wurde und man rührt noch weitere 15 Minuten lang bei dieser Temperatur. Der unlösliche Anteil wird bei etwa 90°C zentrifugiert und dreimal mit 250 cm³ Wasser gewaschen. Man erhält 47,7 g 2-Chlor-6,7,8-trifluor-3-formyl-1,4-dihydro-chinolin in Form eines farblosen Feststoffes, der sich bei 220°C zersetzt.

Das 6,7,8-Trifluor-3,4-dihydro-carbostyryl wird auf die folgende Art und Weise hergestellt:

24,35 g 6,7,8-Trifluor-carbostyryl in Suspension einer Mischung von 450 cm³ Ethanol und 150 cm³ Dimethylformamid werden unter Rühren bei etwa 50°C in Anwesenheit von 5 g Raney-Nickel bei einem Druck von 1 Atmosphäre bis zur Beendigung der Wasserstoff-Absorption hydriert. Das verwendete Raney-Nickel der Qualität W-2 wird vorher mit 50 cm³ 2%iger Essigsäure, zweimal mit 50 cm³ Wasser und dreimal mit 50 cm³ Ethanol gewaschen. Dann werden der Reaktionsmischung 250 cm³ Dimethylformamid zugesetzt und man filtriert bei etwa 50°C über Diatomeen-Erde. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von etwa 70°C konzentriert. Der trockene Extrakt wird in 150 cm³ Wasser aufgenommen, zentrifugiert und zweimal mit 50 cm³ Wasser gewaschen. Man erhält 23,6 g 6,7,8-Trifluor-3,4-dihydro-carbostyryl in Form eines hellbeigen Feststoffes vom Schmelzpunkt 217°C, der ohne weitere Reinigung in den späteren Stufen eingesetzt wird.

Das 6,7,8-Trifluor-carbostyryl wird auf die folgende Art und Weise hergestellt:

60,83 g 4-Chlor-6,7,8-trifluor-carbostyryl in einer Suspension von 520 cm³ Essigsäure und 38,15 cm³ Triethylamin werden unter einem Druck von 1 Atmosphäre in Anwesenheit von 5,25 g 10%iger Palladiumkohle bis zur Beendigung der Wasserstoff-Absorption bei einer Temperatur von nahe 25°C hydriert. Die Reaktionsmischung wird dann auf 40°C erhitzt und bei der gleichen Temperatur über Diatomeen-Erde zur Filtration filtriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von nahe 50°C konzentriert. Der trockene Extrakt wird in 400 cm³ Wasser aufgenommen; der unlösliche Anteil wird zentrifugiert, viermal mit 170 cm³ Wasser, zweimal mit 110 cm³ Ethanol und zweimal mit 100 cm³ Isopropylether gewaschen. Man erhält 48,35 g 6,7,8-Trifluor-carbostyryl in Form eines farblosen Feststoffes, der bei 288°C sublimiert und der ohne weitere Reinigung in den späteren Stufen eingesetzt wird.

Das 4-Chlor-6,7,8-trifluor-carbostyryl wird auf die folgende Art und Weise hergestellt:

Eine Suspension von 70,4 g 4-Chlor-6,7,8-trifluor-2-ethoxy-chinolin in 170 cm³ 35%iger Salzsäure, 420 cm³ Essigsäure und 250 cm³ Wasser wird unter Rühren 2 1/2 Stunden lang auf eine Temperatur von nahe 100°C erhitzt. Nach Abkühlung auf etwa 20°C wird die Reaktionsmischung in 1100 cm³ Wasser von 5°C gegossen, 15 Minuten lang bei dieser Temperatur gerührt und anschließend zentrifugiert man den unlöslichen Anteil und wäscht dreimal mit 220 cm³ Wasser. Man erhält 61 g 4-Chlor-6,7,8-trifluor-carbostyryl in Form eines cremefarbenen Feststoffes vom Schmelzpunkt 213°C, der ohne weitere Reinigung in den späteren Stufen eingesetzt wird.

Das 4-Chlor-6,7,8-trifluor-2-ethoxy-chinolin wird auf die folgende Art und Weise hergestellt:

Eine Suspension von 69,5 g 6,7,8-Trifluor-2-ethoxy-4-hydroxy-chinolin in 430 cm³ Phosphorylchlorid wird 30 Minuten lang unter Rühren auf eine Temperatur von 100°C erhitzt. Die erhaltene Lösung wird unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C bis auf ein Volumen von 100 cm³ konzentriert. Danach wird der Rückstand in 750 cm³ Ethylacetat aufgenommen und die erhaltene Lösung unter Rühren innerhalb von 10 Minuten in eine Mischung von 400 cm³ Wasser und 200 g Eis gegossen, wonach man unter diesen Bedingungen noch 30 Minuten lang rührt. Nach Abtrennung des organischen Extraktes wird die wäßrige Phase von neuem zweimal mit 250 cm³ Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden dreimal mit 250 cm³ Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von etwa 40°C konzentriert. Der erhaltene ölige Rückstand wird in 370 cm³ Petrolether (40–60) aufgenommen. Nach Filtration über Diatomeen-Erde wird das Filtrat unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von etwa 30°C bis zur Trockne konzentriert. Man erhält 70,7 g 4-Chlor-6,7,8-trifluor-2-ethoxy-chinolin in Form eines beigefarbenen Feststoffes vom Schmelzpunkt 45°C, der ohne weitere Reinigung in den späteren Stufen eingesetzt wird.

Das 6,7,8-Trifluor-ethoxy-4-hydroxy-chinolin kann auf die folgende Art und Weise hergestellt werden:

Eine Lösung von 122 g 2,3,4-Trifluor-N-/ethyliden-(1'-ethoxy-2'-ethoxycarbonyl)/-anilin in 120 cm³ Phenylloxid wird unter Rühren tropfenweise innerhalb von 25 Minuten bei einer Temperatur von nahe 250°C in 600 cm³ Phenylloxid eingetragen, wobei das gebildete Ethanol durch Destillation entfernt wird. Nach 15minütigem Rühren bei der gleichen Temperatur wird die Lösung auf etwa 20°C abgekühlt und 750 cm³ n-Hexan zugegeben. Der gebildete Niederschlag wird zentrifugiert und dreimal mit 200 cm³ n-Hexan gewaschen. Man erhält 69,5 g 6,7,8-Trifluor-2-ethoxy-4-hydroxy-chinolin in Form eines beigefarbenen Feststoffes vom Schmelzpunkt 171°C, der ohne weitere Reinigung in den späteren Stufen eingesetzt wird.

Das 2,3,4-Trifluor-N-/ethyliden-(1'-ethoxy-2'-ethoxycarbonyl)/-anilin kann auf die folgende Art und Weise hergestellt werden: Zu einer Lösung von 90 g (2-Ethoxycarbonyl-1-ethoxy)-ethylendiamin-Hydrochlorid in 820 cm³ Ethanol gibt man mit einem Mal unter Rühren 58,8 g 2,3,4-Trifluor-anilin. Nach 48 Stunden Rühren bei einer Temperatur von nahe 20°C wird die erhaltene Suspension filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von nahe 50°C konzentriert. Dann wird der ölige Rückstand in 250 cm³ Wasser aufgenommen. Die erhaltene Mischung wird dreimal mit 200 cm³ Ethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden viermal mit 150 cm³ Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von nahe 30°C konzentriert. Man erhält 122 g 2,3,4-Trifluor-N-/ethyliden-(1'-ethoxy-2'-ethoxycarbonyl)/-anilin in Form eines gelben Öles, das ohne weitere Reinigung in den späteren Stufen eingesetzt wird.

Das (2-Ethoxycarbonyl-1-ethoxy)-ethylendiamin-Hydrochlorid wurde gemäß der von A. PINNER et coll., Ber. Dtsch. Chem. Ges., 28, 478 (1895) beschriebenen Methode hergestellt.

Beispiel 13

In eine Suspension von 7,1 g 2-(2-Chlor-6,7,8-trifluor-3-chinolincarbonyl)-3-dimethylamino-acrylsäure-ethylester in 100 cm³ Ethanol, gehalten auf einer Temperatur von nahe 5°C, gibt man unter Rühren innerhalb von 10 Minuten zwischen 5 und 10°C 4,5 g Ethylamin, rührt eine Stunde lang zwischen 5 und 10°C und läßt die Temperatur dann auf etwa 20°C ansteigen. Der erhaltenen Lösung werden 4 g 1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]-7-undecen (DBU) zugegeben und die Mischung 90 Minuten lang auf eine Temperatur von nahe 75°C erhitzt. Nach Abkühlung auf eine Temperatur von nahe 20°C wird das Produkt zentrifugiert, zweimal mit 30 cm³ Ethanol und zweimal mit 50 cm³ Isopropylether gewaschen. Man erhält 4 g 7,8,9-Trifluor-1-ethyl-3-ethoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin in Form eines cremefarbenen Feststoffes vom Schmelzpunkt 284°C, der ohne weitere Reinigung in den späteren Stufen eingesetzt wird.

Beispiel 14

In eine Lösung von 11,7 g 2-(2-Chlor-6,7,8-trifluor-3-chinolincarbonyl)-3-dimethylamino-acrylsäure-ethylester in 150 cm³ Trichlormethan trägt man unter Rühren bei einer Temperatur von etwa 20°C innerhalb von 5 Minuten 9,5 g tert. Butylamin ein. Nach 4 Stunden Rühren bei etwa 20°C wird die Lösung unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C bis zur Trockne konzentriert. Danach wird der erhaltene Rückstand in 100 cm³ Ethanol aufgenommen. Zu der erhaltenen Lösung gibt man 5 g DBU und erhitzt 3 Stunden lang auf eine Temperatur von nahe 75°C. Nach Abkühlung auf etwa 20°C wird der erhaltene Niederschlag zentrifugiert, zweimal mit 50 cm³ Ethanol und zweimal mit 50 cm³ Isopropylether gewaschen. Man erhält 9,5 g 7,8,9-Trifluor-1-tert.butyl-3-ethoxy-carbonyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin in Form eines farblosen Feststoffes vom Schmelzpunkt 229°C, der ohne weitere Reinigung in den späteren Stufen eingesetzt wird.

Beispiel 15

In eine Lösung von 7 g 2-(2-Chlor-6,7,8-trifluor-3-chinolincarbonyl)-3-dimethylamino-acrylsäure-ethylester in 100 cm³ Trichlormethan, gehalten bei einer Temperatur von nahe 20°C, trägt man innerhalb von 5 Minuten 4,12 g Cycloproylamin ein und rührt noch 4 Stunden lang bei dieser Temperatur. Dann wird die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C konzentriert. Der erhaltene ölige Rückstand wird in 100 cm³ Ethanol und 3 g DBU aufgenommen. Danach wird die Mischung auf 80°C erhitzt und 90 Minuten lang unter Rühren bei dieser Temperatur gehalten. Nach Abkühlung auf etwa 20°C wird der unlösliche Anteil zentrifugiert, zweimal mit 30 cm³ Ethanol und zweimal mit 30 cm³ Isopropylether gewaschen. Man erhält 4,5 g 7,8,9-Trifluor-1-cyclopropyl-3-ethoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin in Form eines farblosen Feststoffes vom Schmelzpunkt 260°C.

Beispiel 16

Einer Suspension von 5,1 g Methylhydroxylamin-Hydrochlorid in 120 cm³ Trichlormethan werden 8,7 cm³ Triethylamin zugegeben. Zu der erhaltenen Lösung gibt man bei etwa 20°C 7,8 g 2-(2-Chlor-6,7,8-trifluor-3-chinolincarbonyl)-3-dimethylamino-acrylsäure-ethylester. Nach 2 Stunden Rühren bei dieser Temperatur wird die Lösung unter vermindertem Druck (20 kPa) bei etwa 50°C bis zur Trockne konzentriert. Der erhaltene Rückstand wird in 150 cm³ Ethanol und 10 cm³ Triethylamin aufgenommen und 30 Minuten lang unter Rühren erhitzt. Nach Abkühlung auf etwa 20°C wird der unlösliche Anteil

zentrifugiert, dreimal mit 50 cm³ Ethanol und zweimal mit 50 cm³ Isopropylether gewaschen. Nach Rekristallisation in 120 cm³ Dimethylformamid erhält man 9 g 6,7,8-Trifluor-1-methoxy-3-ethoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 298–300°C.

Die erfindungsgemäßen Produkte können auf die folgende Art und Weise verwendet werden:

Referenz-Beispiel 1

Eine Suspension von 15 g 8-Chlor-3-ethoxycarbonyl-7-fluor-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin in 150 cm³ Essigsäure und 150 cm³ 17,5%iger Salzsäure wird 4 Stunden lang unter Rühren auf eine Temperatur von nahe 100°C erhitzt. Nach Abkühlung auf eine Temperatur von nahe 20°C wird das Produkt zentrifugiert und zweimal mit 150 cm³ Ethanol sowie zweimal mit 100 cm³ Ethylether gewaschen. Man erhält 12,7 g 8-Chlor-7-fluor-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines beigefarbenen Feststoffes, der bei 400–405°C sublimiert und ohne weitere Reinigung bei den späteren Stufen eingesetzt wird.

Eine Suspension von 3,5 g 8-Chlor-7-fluor-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure und 4,6 g 2-Methylpiperazin in 40 cm³ Pyridin wird 13 Stunden lang unter Rühren auf eine Temperatur von 115°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von 60°C bis zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird zweimal in 30 cm³ Ethanol aufgenommen und unter vermindertem Druck unter den oben genannten Bedingungen konzentriert. Der erhaltene Feststoff wird in 60 cm³ Wasser und 10 cm³ 30%iger Kalilauge aufgenommen. Die wäßrige Phase wird zweimal mit 100 cm³ Trichlormethan gewaschen, dann werden ihr 10,28 g Methansulfonsäure zugegeben und man wäscht von neuem zweimal mit 100 cm³ Trichlormethan. Dann gibt man 10 cm³ 30%ige Kalilauge hinzu. Der gebildete Niederschlag wird zentrifugiert und dreimal mit 10 cm³ Wasser und zweimal mit 10 cm³ Ethanol gewaschen. Man erhält 2,7 g 7-Fluor-1-methyl-8-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 360–363°C.

Referenz-Beispiel 2

Man arbeitet unter den Bedingungen von Referenz-Beispiel 1, jedoch ausgehend von 10 g 8-Chlor-7-fluor-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure und 28 g Piperazin in 100 cm³ Pyridin und erhält 5,5 g 7-Fluor-1-methyl-8-(1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure-Hemihydrat in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 370–375°C.

Referenz-Beispiel 3

Man arbeitet unter analogen Bedingungen wie in Beispiel 1, jedoch ausgehend von 5 g 8-Chlor-7-fluor-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure und 16 g 1-Methyl-piperazin in 50 cm³ Pyridin. Nach Konzentrieren der Reaktionsmischung unter vermindertem Druck wird der Rückstand in 100 cm³ Wasser in Suspension gebracht und 25 cm³ Essigsäure zugegeben. Dann trennt man einen sehr geringen unlöslichen Anteil durch Filtration über Diatomeen-Erde zur Filtration ab. Man gibt zu dem Filtrat 200 cm³ 3 N-Kalilauge und entfernt von neuem einen sehr geringen unlöslichen Anteil durch Filtration über Diatomeen-Erde zur Filtration. Danach gibt man zu dem Filtrat 5 cm³ Essigsäure. Der gebildete Niederschlag wird zentrifugiert und dreimal mit 50 cm³ Wasser gewaschen. Nach zwei Rekristallisationen in jeweils 17 cm³ Dimethylformamid erhält man 3,2 g 7-Fluor-1-methyl-8-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 356°C.

Referenz-Beispiel 4

Man arbeitet unter den nachfolgend in Referenz-Beispiel 5 beschriebenen Bedingungen, jedoch ausgehend von 1,85 g 8-Chlor-7-fluor-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure und 2,75 g 1-Ethyl-piperazin in 20 cm³ Pyridin und erhält 1,3 g 7-Fluor-1-methyl-8-(4-ethyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 285–286°C.

Referenz-Beispiel 5

Man arbeitet unter den in Referenz-Beispiel 1 beschriebenen Bedingungen, jedoch ausgehend von 1,5 g 8-Chlor-7-fluor-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure und 6,8 g 1-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazin in 16 cm³ Pyridin. Nach Konzentration der Reaktionsmischung unter vermindertem Druck bis zur Trockne wird der Rückstand in 50 cm³ Wasser aufgenommen. Dann wird die Mischung durch Zugabe von 0,4 cm³ Essigsäure auf einen pH-Wert von 6,9 eingestellt. Der erhaltene Rückstand wird zentrifugiert, zweimal mit 10 cm³ Wasser gewaschen und zweimal in 10 cm³ Dimethylformamid rekristallisiert. Man erhält 1,1 g 7-Fluor-1-methyl-8/(4-(2-Hydroxy-ethyl)-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 275 bis 276°C.

Referenz-Beispiel 6

Man arbeitet unter den Bedingungen von Referenz-Beispiel 3, jedoch ausgehend von 1,7 g 8-Chlor-7-fluor-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure und 2,5 g 2,6-Dimethyl-piperazin in 20 cm³ Pyridin und erhält 1,1 g 7-Fluor-1-methyl-8-(3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure-Hemihydrat in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 294–295°C.

Referenz-Beispiel 7

Man arbeitet unter den Bedingungen von Referenz-Beispiel 1, jedoch ausgehend von 10,5 g 8-Chlor-7-fluor-1-ethyl-3-ethoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin und erhält 9,3 g 8-Chlor-7-fluor-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines beigefarbenen Feststoffes vom Schmelzpunkt 380°C, der ohne weitere Reinigung in den späteren Stufen eingesetzt wird.

Die 7-Fluor-1-ethyl-8-(1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure wird unter den Bedingungen von Referenz-Beispiel 5 hergestellt, jedoch ausgehend von 1,6g 8-Chlor-7-fluor-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure und 4,3g Piperazin in 20cm³ Pyridin. Nach drei Rekristallisationen in insgesamt 300cm³ Dimethylformamid erhält man 0,94g 7-Fluor-1-ethyl-8-(1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure-Trihydrat in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 320–322°C.

Referenz-Beispiel 8

Man arbeitet unter den Bedingungen von Referenz-Beispiel 5, jedoch ausgehend von 1,6g 8-Chlor-7-fluor-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure und 4,5g 4-Methyl-piperazin in 16cm³ Pyridin. Nach vier Rekristallisationen in insgesamt 120cm³ Dimethylformamid erhält man 1,2g 7-Fluor-1-ethyl-8-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 285 bis 286°C, der mit 1% Wasser solvatisiert.

Referenz-Beispiel 9

Man arbeitet unter den Bedingungen von Referenz-Beispiel 1, jedoch ausgehend von 2,1g 8-Chlor-7-fluor-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure und 2,4g 2-Methyl-piperazin in 20cm³ Pyridin. Nach Aufnahmen in Ethanol und Konzentrieren unter vermindertem Druck (20kPa) bei einer Temperatur von 50°C bis zur Trockne wird der feste Rückstand in 20cm³ Wasser und 10cm³ 2N-Kalilauge aufgenommen. Die erhaltene wäßrige Lösung wird zweimal mit 20cm³ Trichlormethan gewaschen, 10cm³ Essigsäure zugegeben und von neuem zweimal mit 40cm³ Trichlormethan gewaschen. Dann setzt man 23cm³ 4,5N-Kalilauge hinzu und erhitzt die erhaltene Suspension auf eine Temperatur von nahe 90°C. Nach Abkühlung auf eine Temperatur von nahe 20°C wird der Niederschlag zentrifugiert, dreimal mit 10cm³ Wasser und zweimal mit 10cm³ Ethanol gewaschen. Nach zwei Rekristallisationen in jeweils 120cm³ Dimethylformamid erhält man 1,7g 7-Fluor-1-ethyl-8-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 310–312°C.

Referenz-Beispiel 10

Man arbeitet unter den Bedingungen von Referenz-Beispiel 5, jedoch ausgehend von 1,6g 8-Chlor-7-fluor-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure und 2,3g 1-Ethyl-piperazin in 16cm³ Pyridin und erhält 1,4g 7-Fluor-1-ethyl-8-(4-ethyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 287–288°C, der mit 1,6% Wasser solvatisiert.

Referenz-Beispiel 11

Man arbeitet unter den Bedingungen von Referenz-Beispiel 5, jedoch ausgehend von 1,6g 8-Chlor-7-fluor-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure und 2,6g 1-(2-Hydroxy-ethyl)-piperazin in 16cm³ Pyridin und erhält 1,3g 7-Fluor-1-ethyl-8-(4-(2-hydroxy-ethyl)-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 264–265°C.

Referenz-Beispiel 12

Eine Suspension von 16,4g 8-Chlor-7-fluor-3-ethoxycarbonyl-1-(N-formyl-N-methyl-amino)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin in 164cm³ Essigsäure und 164cm³ 17,5%iger Salzsäure wird unter Rühren 4 Stunden lang auf eine Temperatur von nahe 100°C erhitzt. Nach Abkühlung auf eine Temperatur von nahe 10°C setzt man zwischen 10 und 20°C 165cm³ 30%ige Natronlauge hinzu. Das Produkt wird zentrifugiert, dreimal mit 150cm³ Wasser, dreimal mit 150cm³ Ethanol und dreimal mit 150cm³ Ethylether gewaschen. Man erhält 13,64g 8-Chlor-7-fluor-1-methylamino-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 354–356°C, der ohne weitere Reinigung in den späteren Stufen eingesetzt wird.

Die 7-Fluor-1-methylamino-8-(1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure wird unter den Bedingungen von Referenz-Beispiel 5 hergestellt, jedoch ausgehend von 2,25g 8-Chlor-7-fluor-1-methylamino-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure und 2,4g Piperazin in 30cm³ Pyridin. Nach drei Rekristallisationen in insgesamt 400cm³ Dimethylformamid erhält man 0,82g 7-Fluor-1-methylamino-8-(1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines dunkelgelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 322–324°C, der mit 13,6% Dimethylformamid solvatisiert.

Referenz-Beispiel 13

Man arbeitet unter den Bedingungen von Referenz-Beispiel 1, jedoch ausgehend von 1,93g 8-Chlor-7-fluor-1-methylamino-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure und 2,4g 1-Methyl-piperazin in 20cm³ Pyridin. Nach zwei Rekristallisationen in jeweils 15cm³ Dimethylformamid erhält man 0,9g 7-Fluor-1-methylamino-8-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 263–264°C.

Referenz-Beispiel 14

Man arbeitet unter den Bedingungen von Referenz-Beispiel 5, jedoch ausgehend von 3,2g 8-Chlor-7-fluor-1-methylamino-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure und 4g 2-Methyl-piperazin in 40cm³ Pyridin. Das erhaltene rohe Produkt wird in 30cm³ Wasser und 7cm³ 2N-Kalilauge aufgenommen. Man entfernt einen sehr geringen unlöslichen Anteil durch Filtration über Diatomeen-Erde. Dann wird das Filtrat zweimal mit 20cm³ Ethylether gewaschen und anschließend durch Zugabe von 3,5cm³ 4N-Methansulfonsäure gefällt. Der erhaltene Niederschlag wird zentrifugiert, dreimal mit 20cm³ Wasser und dreimal mit 20cm³ Ethanol gewaschen. Man erhält 2,2g 7-Fluor-1-methylamino-8-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines dunkelgelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 343–345°C, der mit 3,7% Wasser solvatisiert.

Referenz-Beispiel 15

Man arbeitet unter den Bedingungen von Referenz-Beispiel 1, jedoch ausgehend von 6,1 g 8-Chlor-7-fluor-1-cyclopropyl-3-ethoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin und erhält 4,85 g 8-Chlor-7-fluor-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 330°C, der ohne weitere Reinigung in den späteren Stufen eingesetzt wird.

Die 7-Fluor-1-cyclopropyl-8-(1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure wird unter den Bedingungen von Referenz-Beispiel 5 hergestellt, jedoch ausgehend von 1 g 8-Chlor-7-fluor-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure und 2,6 g Piperazin in 10 cm³ Pyridin. Man erhält 0,6 g 7-Fluor-1-cyclopropyl-8-(1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure-Dihydrat in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 342–343°C.

Referenz-Beispiel 16

Man arbeitet unter den Bedingungen von Referenz-Beispiel 5, jedoch ausgehend von 1 g 8-Chlor-7-fluor-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure und 3 g 1-Methyl-piperazin in 10 cm³ Pyridin. Nach einer Rekristallisation in 10 cm³ Dimethylformamid erhält man 0,63 g 7-Fluor-1-cyclopropyl-8-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 250°C.

Referenz-Beispiel 17

Man arbeitet unter den Bedingungen von Referenz-Beispiel 1, jedoch ausgehend von 1 g 8-Chlor-7-fluor-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure und 3 g 2-Methyl-piperazin in 10 cm³ Pyridin. Das reine Produkt wird nach einer zusätzlichen Reinigung durch Rekristallisation in 200 cm³ Dimethylformamid erhalten. Man erhält 0,5 g 7-Fluor-1-cyclopropyl-8-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure-Hemihydrat in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 343°C.

Referenz-Beispiel 18

Man arbeitet unter den Bedingungen von Referenz-Beispiel 5, jedoch ausgehend von 2 g 8-Chlor-7-fluor-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure und 2,74 g 1-Ethyl-piperazin in 20 cm³ Pyridin. Das reine Produkt wird isoliert nach einer ersten Rekristallisation in 105 cm³ Ethanol, das 25% Dimethylformamid enthält, gefolgt von einer zweiten Rekristallisation in 75 cm³ Ethanol, das 50% Dimethylformamid enthält. Man erhält 0,67 g 7-Fluor-1-cyclopropyl-8-(4-ethyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines gelbgrünen Feststoffes vom Schmelzpunkt 254°C.

Referenz-Beispiel 19

Man arbeitet unter analogen Bedingungen wie in Referenz-Beispiel 5, jedoch ausgehend von 4 g 8-Chlor-7-fluor-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure und 6,2 g 1-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin in 40 cm³ Pyridin. Die Reaktionsmischung wird 22 Stunden lang auf eine Temperatur von nahe 115°C erhitzt. Das reine Produkt wird isoliert nach drei Rekristallisationen in jeweils dreimal 200 cm³ Ethanol, das 10% Dimethylformamid enthält. Man erhält 0,94 g 7-Fluor-1-cyclopropyl-8-(4-(2-hydroxy-ethyl)-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 255°C.

Referenz-Beispiel 20

Eine Suspension von 1,88 g 8-Chlor-7-fluor-1-tert.butyl-3-ethoxy-carbonyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin in 10 cm³ Ethanol, 5 cm³ Wasser und 15 cm³ 2N-Kalilauge wird unter Rühren eine Stunde lang auf eine Temperatur von nahe 75°C erhitzt. Der erhaltenen Lösung werden dann 2 cm³ Essigsäure hinzugefügt. Der gebildete Niederschlag wird zentrifugiert, dreimal mit 10 cm³ Wasser und dreimal mit 10 cm³ Ethanol gewaschen. Nach einer Rekristallisation in 50 cm³ Dimethylformamid erhält man 1,7 g 8-Chlor-7-fluor-1-tert.butyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 398°C.

Man arbeitet unter den Bedingungen von Referenz-Beispiel 5, jedoch ausgehend von 1,7 g 8-Chlor-7-fluor-1-tert.butyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure und 4,3 g Piperazin in 20 cm³ Pyridin. Das reine Produkt wird erhalten nach einer einzigen Rekristallisation in 20 cm³ Dimethylformamid. Man isoliert 1,25 g 7-Fluor-1-tert.butyl-8-(1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 290°C, der mit 4,5% Wasser solvatisiert.

Referenz-Beispiel 21

Eine Lösung von 1,15 g 7-Fluor-1-methyl-8-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in 1,35 cm³ 98%iger Ameisensäure und 3,25 cm³ 30%iger wäßriger Formaldehyd-Lösung wird 2 Stunden lang auf eine Temperatur von nahe 100°C erhitzt. Dann wird die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von 50°C konzentriert, 5 cm³ Wasser zugegeben, die erhaltene Lösung durch Zugabe von 0,5 cm³ 2N-Kalilauge auf pH 7 eingestellt und 2 Minuten lang auf eine Temperatur von nahe 160°C erhitzt. Das kristallisierende Produkt wird bei 20°C zentrifugiert und zweimal mit 10 cm³ Wasser gewaschen. Das erhaltene rohe Produkt wird zweimal in jeweils 10 cm³ Dimethylformamid kristallisiert. Man erhält 0,55 g 7-Fluor-1-methyl-8-(3,4-dimethyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 306–308°C.

Referenz-Beispiel 22

Man arbeitet unter den Bedingungen von Referenz-Beispiel 21, jedoch ausgehend von 2,3 g 7-Fluor-1-ethyl-8-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure, 2,26 cm³ 98%iger Ameisensäure und 5,6 cm³ 30%iger wäßriger Formaldehyd-Lösung und erhält 1,75 g 7-Fluor-1-ethyl-8-(3,4-dimethyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 293–294°C.

Referenz-Beispiel 23

Man arbeitet unter den Bedingungen von Referenz-Beispiel 21, jedoch ausgehend von 1,9 g 7-Fluor-1-cyclopropyl-8-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure, 1,38 cm³ Ameisensäure und 3,30 cm³ 30%iger wässriger Formaldehyd-Lösung. Nach einer Rekristallisation des rohen Produktes in 50 cm³ Ethanol erhält man 1,3 g 7-Fluor-1-cyclopropyl-8-(3,4-dimethyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 219°C.

Referenz-Beispiel 24

Man arbeitet unter den nachfolgend beschriebenen Bedingungen von Referenz-Beispiel 30, jedoch ausgehend von 2,2 g 8-Chlor-7-fluor-3-ethoxycarbonyl-1-(2-fluor-ethyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin. Nach zwei Rekristallisationen in jeweils 10 cm³ Dimethylformamid erhält man 1,4 g 8-Chlor-7-fluor-1-(2-fluor-ethyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 310°C.

Eine Suspension von 1,2 g 8-Chlor-7-fluor-1-(2-fluor-ethyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in 3,52 g 1-Methyl-piperazin und 12 cm³ Pyridin wird 6 Stunden lang unter Rühren auf eine Temperatur von nahe 110°C erhitzt. Nach Behandlung unter den in Referenz-Beispiel 3 beschriebenen Bedingungen erhält man 0,6 g 7-Fluor-1-(2-fluor-ethyl)-8-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 306–308°C.

Referenz-Beispiel 25

Eine Suspension von 1,95 g 7,8-Difluor-1-cyclopropyl-3-ethoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin in 20 cm³ 17,5%iger Salzsäure und 20 cm³ Essigsäure wird 90 Minuten lang auf eine Temperatur von nahe 100°C erhitzt. Nach Abkühlung auf etwa 20°C wird die Reaktionsmischung in 100 cm³ Wasser gegossen. Der Niederschlag wird zentrifugiert und dreimal mit 20 cm³ Wasser gewaschen. Nach einer Rekristallisation in einer Mischung von 30 cm³ Dimethylformamid und 30 cm³ Ethanol erhält man 1,31 g 7,8-Difluor-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 284 bis 285°C.

Eine Suspension von 0,47 g 7,8-Difluor-1-cyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure und 0,6 g 1-Methylpiperazin in 7 cm³ Dimethylsulfoxid wird 15 Minuten lang auf eine Temperatur von nahe 80°C erhitzt. Dann wird die Reaktionsmischung in 25 cm³ Wasser gegossen und 9 cm³ N-Salzsäure hinzugefügt. Der erhaltene Feststoff wird zentrifugiert und dreimal mit 5 cm³ Wasser gewaschen. Nach einer Rekristallisation in einer Mischung von 4,5 cm³ Ethanol und 4,5 cm³ Dimethylformamid erhält man 0,29 g 7-Fluor-1-cyclopropyl-8-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 250°C.

Referenz-Beispiel 26

Eine Suspension von 2,78 g 7,8-Difluor-1-methoxy-3-ethoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin in 30 cm³ 17,5%iger Salzsäure und 30 cm³ Essigsäure wird eine Stunde lang auf eine Temperatur von nahe 100°C erhitzt. Nach Abkühlung auf etwa 20°C wird die Reaktionsmischung in 100 cm³ Wasser gegossen. Der gebildete Niederschlag wird zentrifugiert, dreimal mit 30 cm³ Wasser und zweimal mit 5 cm³ Ethanol gewaschen. Nach Rekristallisation in 100 cm³ Dimethylformamid, das 20% Ethanol enthält, erhält man 2,03 g 7,8-Difluor-1-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 325–327°C.

Eine Suspension von 0,93 g 7,8-Difluor-1-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in 0,6 g 1-Methylpiperazin und 20 cm³ Dimethylsulfoxid wird 5 Minuten lang auf eine Temperatur von nahe 80°C erhitzt. Nach Abkühlung auf etwa 20°C wird die Reaktionsmischung in 30 cm³ Wasser gegossen, 1,5 cm³ 2 N-Methansulfonsäure zugegeben, zentrifugiert und dreimal mit 5 cm³ Wasser gewaschen. Nach Rekristallisation in 30 cm³ Dimethylformamid, das 30% Ethanol enthält, erhält man 0,55 g 7-Fluor-1-methoxy-8-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines braunen Feststoffes vom Schmelzpunkt 270°C.

Referenz-Beispiel 27

Man arbeitet unter den zuvor in Referenz-Beispiel 2 beschriebenen Bedingungen und stellt 2 g 7,8-Difluor-1-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure her, bringt diese in 2,8 g Piperazin und 40 cm³ Dimethylsulfoxid in Suspension und rührt 15 Minuten lang bei einer Temperatur von nahe 40°C. Nach Abkühlung auf etwa 20°C wird die Reaktionsmischung in 150 cm³ Wasser gegossen und anschließend setzt man 27,75 cm³ 2 N-Methansulfonsäure hinzu. Dann wird ein sehr geringer unlöslicher Anteil durch Filtration über Diatomeen-Erde entfernt und der erhaltenen Lösung 15 cm³ 2 N-Kalilauge zugesetzt. Der gebildete Niederschlag wird zentrifugiert, dreimal mit 15 cm³ Wasser gewaschen, in 100 cm³ Dimethylformamid aufgenommen und unter Rühren 10 Minuten lang auf eine Temperatur von nahe 150°C erhitzt. Die Suspension wird auf etwa 100°C abgekühlt, der unlösliche Anteil zentrifugiert, in 100 cm³ Ethanol aufgenommen und eine Stunde lang auf eine Temperatur von nahe 75°C erhitzt. Der unlösliche Anteil wird bei etwa 50°C zentrifugiert und bei der gleichen Temperatur wie zuvor mit 40 cm³ des gleichen Lösungsmittels gewaschen. Man erhält 1,8 g 7-Fluor-1-methoxy-8-(1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines braunen Feststoffes vom Schmelzpunkt 298–300°C, der mit 2,4% Wasser solvatisiert.

Referenz-Beispiel 28

Eine Suspension von 1,2 g 7,8-Difluor-1-cyclopropyl-3-ethoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin in 1,4 g 1-Methylpiperazin und 20 cm³ Dimethylsulfoxid wird 45 Minuten lang auf eine Temperatur von 95°C erhitzt. Nach Abkühlung auf eine Temperatur von nahe 20°C wird die Reaktionsmischung mit 100 cm³ Wasser verdünnt und dreimal mit 30 cm³ Trichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden dreimal mit 30 cm³ Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von nahe 50°C konzentriert. Der erhaltene Feststoff wird in 20 cm³ Isopropylether aufgenommen, zentrifugiert, mit 10 cm³ des gleichen Lösungsmittels gewaschen und in 150 cm³ Ethylacetat rekristallisiert. Man erhält 1,1 g 7-Fluor-1-cyclopropyl-3-ethoxycarbonyl-8-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 223°C.

Eine Suspension von 0,85 g 7-Fluor-1-cyclopropyl-3-ethoxycarbonyl-8-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin in 12 cm³ Ethanol 5 cm³ 2 N-Kalilauge und 7 cm³ Wasser wird eine Stunde lang auf eine Temperatur von nahe 80°C erhitzt. Nach Zugabe von 5,8 cm³ 10%iger Essigsäure wird der erhaltene Niederschlag zentrifugiert und dreimal mit 5 cm³ Wasser gewaschen. Nach zwei Rekristallisationen in einer Mischung von jeweils 7,5 cm³ Ethanol und 7,5 cm³ Dimethylformamid erhält man 0,4 g eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 250°C.

Referenz-Beispiel 29

Eine Suspension von 1,17 g 7,8-Difluor-1-methoxy-3-ethoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin und 0,7 g 1-Methyl-piperazin in 15 cm³ Dimethylsulfoxid wird 30 Minuten lang auf eine Temperatur von nahe 95°C erhitzt. Nach Abkühlung auf eine Temperatur von nahe 20°C wird die Reaktionsmischung in 60 cm³ Wasser gegossen und dreimal mit 25 cm³ Trichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden dreimal mit 25 cm³ Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck (10 kPa) bei einer Temperatur von nahe 50°C konzentriert. Der erhaltene Feststoff wird in 10 cm³ Isopropylether aufgenommen, zentrifugiert und mit 5 cm³ des gleichen Lösungsmittels gewaschen. Nach Rekristallisation in 90 cm³ Ethanol erhält man 1,18 g 7-Fluor-1-methoxy-3-ethoxycarbonyl-8-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 230°C. Eine Suspension von 0,98 g 7-Fluor-1-methoxy-3-ethoxycarbonyl-8-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin in 15 cm³ Ethanol, 9 cm³ Wasser und 6 cm³ 2 N-Kalilauge wird eine Stunde lang bei einer Temperatur von nahe 20°C gerührt. Der erhaltenen Lösung werden 6 cm³ 2 N-Methansulfonsäure zugefügt, und man extrahiert dreimal mit 10 cm³ Trichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte werden dreimal mit 5 cm³ Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von nahe 50°C konzentriert. Der erhaltene trockene Extrakt wird in 5 cm³ Isopropylether aufgenommen, zentrifugiert und zweimal mit 2 cm³ des gleichen Lösungsmittels gewaschen. Nach einer Rekristallisation in 30 cm³ Dimethylformamid, das 30% Ethanol enthält, erhält man 0,3 g 7-Fluor-1-methoxy-8-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines braunen Feststoffes vom Schmelzpunkt 270°C.

Referenz-Beispiel 30

Eine Suspension von 4 g 7,8,9-Trifluor-1-methyl-3-ethoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin in 30 cm³ Essigsäure 30 cm³ 50%iger Chlorwasserstoffsäure wird 2 Stunden lang auf eine Temperatur von nahe 100°C erhitzt. Nach Abkühlung auf etwa 20°C setzt man 100 cm³ Wasser hinzu. Der gebildete Niederschlag wird zentrifugiert, dreimal mit 50 cm³ Wasser gewaschen und in 80 cm³ Dimethylformamid rekristallisiert. Man erhält 3,4 g 7,8,9-Trifluor-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines farblosen Feststoffes vom Schmelzpunkt 350–352°C. Eine Suspension von 4 g 7,8,9-Trifluor-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in 60 cm³ Dimethylsulfoxid und 3 g 1-Methyl-piperazin wird 90 Minuten lang auf eine Temperatur von 80°C erhitzt. Nach Abkühlung auf etwa 20°C setzt man 150 cm³ Wasser hinzu. Dann werden der erhaltenen Lösung 18 cm³ 10%ige Essigsäure zugegeben. Der gebildete Niederschlag wird zentrifugiert, dreimal mit 50 cm³ Wasser gewaschen und in 50 cm³ Dimethylformamid rekristallisiert. Man erhält 4 g 7,9-Difluor-1-methyl-8-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 316°C.

Referenz-Beispiel 31

Eine Suspension von 2 g 7,8,9-Trifluor-1-methyl-3-ethoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin in 30 cm³ Dimethylsulfoxid und 5 g 2-Methyl-piperazin wird unter Rühren 2 Stunden lang auf eine Temperatur von nahe 100°C erhitzt. Bei dieser Temperatur wird die erhaltene Lösung unter Rühren in eine Mischung von 150 cm³ Wasser und 50 g Eis gegossen. Man fügt bei etwa 20°C 5 g Kaliumcarbonat hinzu und extrahiert dreimal mit 50 cm³ Trichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte werden zweimal mit 50 cm³ Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck (20 kPa) bei einer Temperatur von nahe 50°C bis zur Trockne konzentriert. Der erhaltene Rückstand wird in 30 cm³ Ethanol rekristallisiert. Man erhält 1,6 g (RS)-7,9-Difluor-1-methyl-3-ethoxycarbonyl-8-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 240°C. Eine Suspension von 1,5 g (RS)-7,9-Difluor-1-methyl-3-ethoxycarbonyl-8-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin in 20 cm³ Ethanol und 20 cm³ N-Kalilauge wird 90 Minuten lang auf eine Temperatur von nahe 75°C erhitzt. Der erhaltenen Lösung werden bei dieser Temperatur 12 g einer 10%igen Essigsäure zugesetzt. Der erhaltene unlösliche Anteil wird bei etwa 75°C zentrifugiert und dreimal mit 30 cm³ Wasser von etwa 20°C gewaschen. Nach einer Rekristallisation in 100 cm³ Dimethylformamid erhält man 0,9 g (RS)-7,9-Difluor-1-methyl-8-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 380–382°C.

Referenz-Beispiel 32

Man arbeitet unter den Bedingungen von Referenz-Beispiel 31, jedoch ausgehend von 1,75 g 7,8,9-Trifluor-1-ethyl-3-ethoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin und 4,3 g Piperazin und erhält 1,1 g 7,9-Difluor-1-ethyl-3-ethoxycarbonyl-8-(1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 229°C.

Man arbeitet unter den Bedingungen von Referenz-Beispiel 31, jedoch ausgehend von 1 g 7,9-Difluor-1-ethyl-3-ethoxycarbonyl-8-(1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin und erhält 0,7 g 7,9-Difluor-1-ethyl-8-(1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 340–342°C.

Referenz-Beispiel 33

Man arbeitet unter den Bedingungen von Referenz-Beispiel 31, jedoch ausgehend von 1,9 g 7,8,9-Trifluor-1-tert-butyl-3-ethoxycarbonyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin und 4,3 g Piperazin. Nach einer Rekristallisation in 50 cm³ Isopropylether und 10 cm³ 2-Propanol erhält man 2 g 7,9-Difluor-1-tert-butyl-3-ethoxycarbonyl-8-(1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 186°C. Man arbeitet unter den

vorstehend beschriebenen Bedingungen von Referenz-Beispiel 31, jedoch ausgehend von 2 g 7,9-Difluor-1-tert-butyl-3-ethoxycarbonyl-8-(1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin. Nach Rekristallisation in 35 cm³ Dimethylformamid und 35 cm³ Ethanol erhält man 1 g 7,9-Difluor-1-tert-butyl-8-(1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 318°C.

Referenz-Beispiel 34

Man arbeitet unter den Bedingungen von Referenz-Beispiel 31, jedoch ausgehend von 1,8 g 7,8,9-Trifluor-1-cyclopropyl-3-ethoxycarbonyl-8-(1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin und 2 g (RS)-2-Methyl-piperazin. Nach einer Rekristallisation in 15 cm³ 2-Propanol und 15 cm³ Isopropylether erhält man 1,9 g (RS)-7,9-Difluor-1-cyclopropyl-3-ethoxycarbonyl-8-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 190°C.

Man arbeitet unter den Bedingungen von Referenz-Beispiel 31, jedoch ausgehend von 1,9 g (RS)-7,9-Difluor-1-cyclopropyl-3-ethoxycarbonyl-8-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin. Nach einer Rekristallisation in einer Mischung von 20 cm³ Dimethylformamid und 20 cm³ Ethanol erhält man 1,1 g (RS)-7,9-Difluor-1-cyclopropyl-8-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 309°C.

Referenz-Beispiel 35

Man arbeitet unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen von Referenz-Beispiel 30, jedoch ausgehend von 9 g 6,7,8-Trifluor-1-methoxy-3-ethoxycarbonyl-8-(1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin und erhält 7,7 g 6,7,8-Trifluor-1-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines beigefarbenen Feststoffes vom Schmelzpunkt 322°C.

Eine Suspension von 2 g 6,7,8-Trifluor-1-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure und 2,8 g Piperazin in 40 cm³ Dimethylsulfoxid wird unter Rühren 45 Minuten lang auf eine Temperatur von etwa 50°C erhitzt. Nach Abkühlung auf eine Temperatur von nahe 20°C wird die erhaltene Suspension in 100 cm³ Wasser gegossen und anschließend gibt man 9,22 g Methansulfonsäure hinzu. Dann wird ein geringer unlöslicher Anteil durch Filtration über Diatomeen-Erde entfernt und man gibt zu dem Filtrat 32 cm³ 2 N-Kalilauge. Der erhaltene Niederschlag wird zentrifugiert, dreimal mit 50 cm³ Wasser gewaschen und in 80 cm³ Dimethylformamid rekristallisiert. Man erhält 1,4 g 7,9-Difluor-1-methoxy-8-(1-piperazinyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naphthyridin-3-carbonsäure in Form eines gelben Feststoffes vom Schmelzpunkt 305–308°C.



