



FI000093008B

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

93008

C (15) Patentti myönnetty
Patent meddelat 10 02 1995

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 215/56

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	893030
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	20.06.89
(24) Alkuperä - Löpdag	20.06.89
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	22.12.89
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.10.94
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
	21.06.88 US 209660 P

(71) Hakija - Sökande

1. Pfizer Inc., Delaware, 235 East 42nd Street, New York, N.Y. 10017, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. McGuirk, Paul Robert, 8 Lynn Drive, Ledyard, Conn., USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

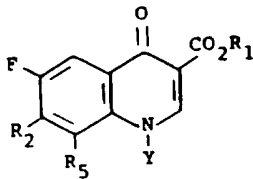
Menetelmä bakteerien vastaisten 6-fluori-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappojohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av antibakteriella 6-fluor-1,4-dihydrokinol-4-on-3-karboxylsydraderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 854466 (C 07D 215/56), US A 3960868 (C 07D 215/56)

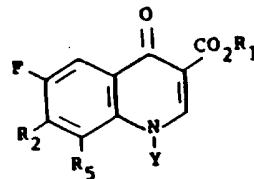
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää bakteerien vastaisten 6-fluori-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappojohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava I



--I

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av antibakteriella 6-fluor-1,4-dihydrokinol-4-on-3-karbonsyraderivat med formeln 1,



--I

Jossa R₅ on H, F, Cl tai OCH₃, R₁ on H, alkyyli, bentsyyli tai farmaseuttisesti hyväksyttävä kationi, R₂ on mahdollisesti substituoitu vinyyli-, 1-propynyli- tai syklopropyyli-ryhmä ja Y on alkyyli, halogeenaalkyyli, syklopropyyli, vinyyli tai fluorisubstituoitu fenyyli, kuten patenttivaatimuksessa 1 on tarkemmin määritelty, tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi. Keksintö koskee myös kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistuksessa käyttökelpoisia välituotteita sekä menetelmää niiden valmistamiseksi.

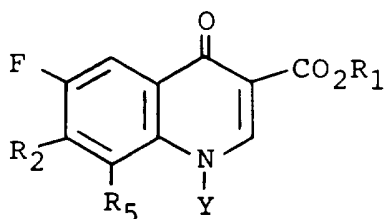
vari R₅ är H, F, Cl eller OCH₃, R₁ är H, alkyl, bensyl eller en farmaceutiskt godtagbar katjon, R₂ är en eventuellt substituerad vinyl-, 1-propynyl- eller cyklopropylgrupp och Y är alkyl, halogenalkyl, cyklopropyl, vinyl eller fluorsubstituerad fenyl såsom närmare angivits i patentkravet 1, eller av deras farmaceutiskt godtagbar salt. Uppfinningen avser även vid framställningen av föreningarna med formeln 1 användbara mellanprodukter samt ett förfarande för framställning av desamma.

Menetelmä bakteerien vastaisten 6-fluori-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappojohdannaisten valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee uusien 1,7-disubstituoitu-6-fluori-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappojohdannaisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien kationisuolojen valmistusta.

Vaikkakin tietyt substituoidut 1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappojohdannaisten ovat tunnettuja ja kuvattu aikaisemmin bakteerien vastaisina aineina, jatkuvaa tarvetta esiintyy uusista bakteerien vastaisista yhdisteistä käytettäväksi bakteeri-infektioiden torjumiseksi. Läheistä tekniikan tasoa on kuvattu mm. julkaisuissa FI 854 466 ja US 3 960 868.

Keksinnön kohteena on menetelmä kaavan (I) mukaisen, bakteerien vastaisten 6-fluori-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappojohdannaisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,



I


25

jossa R_5 on H tai F;

R_1 on H, (C_{1-7}) -alkyyli tai farmaseuttisesti hyväksyttävä kationi;

R_2 on vinyyli; W-substituoitu vinyyli, $CH_3\equiv C-$;

30

$W-CH_2C\equiv C-$, syklopropyyli tai W  ; W on $HO-(CH_2)_m$;

m on 1 tai 2; ja

Y on (C_{1-3}) -alkyyli tai syklopropyyli.

Ensisijaisia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat yhdisteet, joissa R_5 on H tai F, yhdisteet, joissa R_2 on


35


syklopropyyli ja yhdisteet, joissa Y ja R₂ ovat kumpikin syklopropyyli.

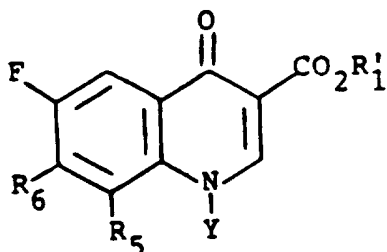
Edelleen ensisijaisempia keksinnön yhdisteitä ovat yhdisteet, joissa R₁ on vety tai farmaseuttisesti hyväksyttävä kationi.

Erityisen ensisijaisia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat 1-etyyli-6-fluori-7-vinyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylihappo, 1-etyyli-6-fluori-7-syklopropyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylihappo, 1-etyyli-6,8-difluori-7-syklopropyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylihappo, 1-etyyli-6,8-difluori-7-vinyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylihappo, 1-syklopropyyli-6-fluori-7-syklopropyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylihappo ja 1-etyyli-6,8-difluori-7-(2-hydroksimetyyli-sykloprop-1-yyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylihappo.

US-patentissa 4 623 650 kuvatun menetelmän mukaisesti kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R₂ on edellä määritelty, syklopropyyliä tai

ryhmää W  lukuun ottamatta, valmistetaan kytkemällä siirtymämetalli-katalyytin avulla sopiva metallo-organinen yhdiste, jossa on ryhmä R₂ (syklopropyyliä tai

ryhmää W  lukuunottamatta) sopivan 7-R₆-kinoloni-esterin kanssa, jonka kaava II on

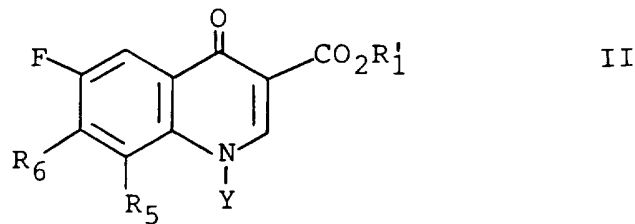


---II

jossa R₅ ja Y ovat edellä määriteltyjä, R₁ on (C₁₋₇)-alkyyli tai bentsyyli ja R₆ on bromi tai jodi.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä valmistetaan keksinnön mukaisesti siten, että kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_1 , R_5 ja Y ovat edellä määriteltyjä ja R_2 on vinyyli tai $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{C}-$, R_2 :n sisältävä metallo-orgaaninen yhdiste, jossa R_2 on vinyyli tai $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{C}-$, kytketään siirtymämetalli-katalyytti-kytkennän avulla yhdisteen kanssa, jonka kaava on

10



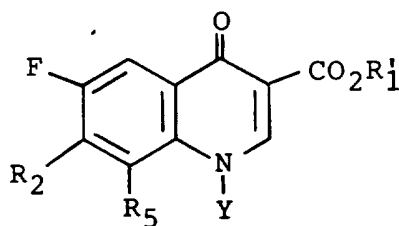
15

jossa R_5 ja Y ovat edellä määriteltyjä; R_1 on (C_{1-7}) -alkyyli; ja R_6 on bromi, inertissä liuottimessa; ja kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_1 on H, hydrolysoidaan vastaavat esterit, joissa R_1 on alkyyli;

20

ja kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_1 , R_5 ja Y ovat edellä kaavan I yhteydessä määriteltyjä ja R_2 on syklopropyyli, syklisoidaan vinyylisubstituentti kaavan

: 25



30

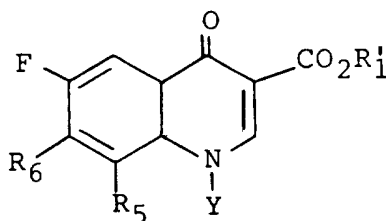
mukaisessa yhdisteessä, jossa Y on edellä määritelty, R_1 on (C_{1-7}) -alkyyli ja R_2 on vinyyli, diatsometaanin tai diiodimetäänin läsnäollessa sinkki-katalyytin kanssa; ja kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_1

35

on H, hydrolysoidaan vastaavat esterit, joissa R_1 on (C_{1-7}) -alkyyli; ja

kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_1 , R_5 , Y, W ja m ovat edellä kaavan I yhteydessä määriteltyjä ja R_2 on W-substituoitu vinyyli tai
 5 W- $CH_2C\equiv C-$, vastaava tetrahydropyranyylisuojattu propargyylialkoholimetalli-yhdiste kytketään katalyyttisesti kaavan


10



15

mukaisen yhdisteen kanssa, jossa Y on edellä määritelty; R_1 on (C_{1-7}) -alkyyli; ja R_6 on bromi; tetrahydropyranyyli-ryhmä poistetaan antamalla yhdisteen reagoida p-tolueenisulfonihapon kanssa absoluuttisessa etanolissa; ja yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_2 on W-substituoitu vinyyli, hydrataan vastaava yhdiste, edellyttäen, että kun
 20 R_2 on cis-hydroksimetyyli-substituoitu vinyyli, silloin yhdiste hydrataan ennen tetrahydropyranyyli-ryhmän poistamista; ja kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_1 on H, hydrolysoidaan vastaavat esterit,
 25 joissa R_1 on (C_1-C_7) -alkyyli, ja

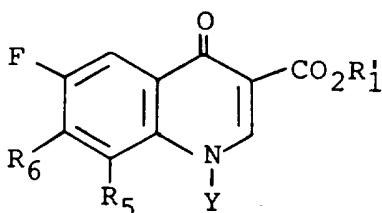
25

kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_1 , R_5 , Y, W ja m ovat edellä kaavan I yhteydessä määriteltyjä ja R_2 on W , vastaava tetrahydropyranyyli-suojattu alkinyyli-metalliyhdiste kytketään katalyyttisesti yhdisteen kanssa, jonka kaava on

30

:

35



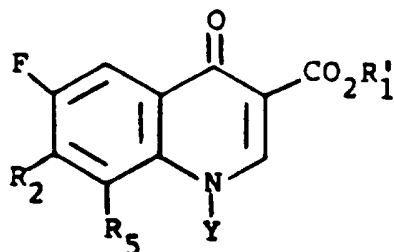
:

jossa R_5 ja Y ovat edellä määriteltäviä; R_1 on (C_{1-7}) -alkyyli; ja R_6 on bromi; muodostunut yhdiste hydrataan Lindlar'in katalyytillä; yhdiste syklisoidaan diatsometaanin läsnäollessa; tetrahydropyranyyli-ryhmä poistetaan p-tolueenisulfonihapolla absoluuttisessa etanolissa; ja

5 kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_1 on H, hydrolysoidaan vastaavat esterit, joissa R_1 on (C_{1-7}) -alkyyli.

Haluttaessa kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa

10 R_2 on syklopropyyli, silloin kaavan III mukainen yhdiste



---III

jossa R_2 on vinyyli ja joka on valmistettu edellä esitetyn menetelmän mukaisesti, muutetaan kaavan III mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_2 on syklopropyyli, syklisoimalla vinyyli-substituentti tavanomaisten menetelmien mukaisesti diatsometaanin tai dijodimetaanin läsnäollessa sinkki-

15 katalyytin kanssa.


Edelleen, haluttaessa edellä olevan kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_2 on W-substituoitu vinyyli tai $W-CH_2=C-$, silloin sellaisia yhdisteitä valmistetaan

25 kytkemällä katalyytin avulla tetrahydropyranyylillä (THP) suojattu propargyylialkoholi-metalliyhdiste sopivan edellä olevan kaavan II mukaisen 7- R_6 -kinoloniesterin kanssa.

30 THP poistetaan sitten p-tolueenisulfonihapolla absoluuttisessa etanolissa tavanomaisin menetelmin, haluttaessa R_2 :n olevan propargyyli. Cis-hydroksimetyyli-substituoitun vinyylin ollessa toivottava, hydraus suoritetaan Lindlar'in katalyytin (palladiumia kalsiumkarbonaatilla,

35 lyijy-myrkytetty) avulla, minkä jälkeen seuraa THP:n

poisto *p*-tolueenisulfonihapolla absoluuttisessa etanolis-
sa tavanomaisin menetelmin.

Yhä edelleen, haluttaessa edellä olevan kaavan I
mukaisia yhdisteitä, joissa R_2 on W , silloin
5 sellaisia yhdisteitä valmistetaan kytkemällä katalyytin
avulla sopiva THP:llä suojattu alkinyylimetalli-yhdiste
sopivan edellä olevan kaavan II mukaisen 7- R_6 -kinolonies-
terin kanssa, minkä jälkeen seuraa hydraus Lindlar'in ka-
talyyttillä, syklisointi diatsometaanin läsnäollessa ja
10 THP:n poisto *p*-tolueenisulfonihapolla absoluuttisessa
etanolissa, kaikki tavanomaisten menetelmien mukaisesti.

KytKentäreaktio suoritetaan inertissä liuottimes-
sa, erityisesti eetteriliuottimessa, kuten dialkyyliet-
terissä, esim. dietyylieetterissä tai dipropyylieetteris-
15 sä, dimetoksietaanissa, tai syklisissä eettereissä, kuten
tetrahydrofuraanissa (THF). Hiilivetyä voi olla läsnä
eetterin kanssa, erityisesti aromaattista tai alifaattis-
ta hiilivetyä, jossa on 5-10 hiiliatomia, esim. bentsee-
niä tai tolueenia.

20 Metallo-orgaanista yhdistettä voidaan valmistaa
alan tunnetuin menetelmin, joista eräitä on selostettu
seuraavassa.

30 Metallo-orgaanista yhdistettä voidaan valmistaa
vastaavasta halogenidista suoran litium-halogeeni-vaihdon
avulla käyttämällä *n*-butyyli-, sek-butyyli- tai *t*-butyy-
lilitiumia, minkä jälkeen seuraa siirtymämetallointi hy-
vin erilaisia suoloja käyttäen tunnetuin menetelmin, ku-
ten menetelmin, joita on selostanut E. Negishi, Organome-
tallics in Organic Synthesis, Vol. 1, sivulla 104. Käy-
35 tettävät suolat valitaan sinkin, kadmiumin, magnesiumin,
elohopean, tinan, hopean, kuparin ja alumiinin, ensisi-
jaisesti sinkin suoloista. Yleisimmin käytettyjä suoloja
ovat halogenidit, erityisesti kloridit, bromidit ja jodi-
dit, ja syanidit kuten kuparisyanidi. Edullisin suola on
35 sinkkikloridi.

Edellä mainittu käsittely butyyllitium-yhdisteen kanssa suoritetaan parhaiten tetrahydrofuraanissa -78°C:ssa - -50°C:ssa, ensisijaisesti -78°C:ssa. Muita sopivia liuottimia THF:n ohella ovat eetteriliuottimet yksinään tai seoksena alifaattisen tai aromaattisen hiilivetyliuottimen kanssa, joissa on 5-10 hiiliatomia kuten bentseenin tai tolueenin kanssa. Esimerkkejä sopivista eettereistä ovat dialkyylietterit kuten dietyylieetteri tai dipropyylieetteri, dimetoksietaani ja sykliset eetterit.

Vaihtoehtoisesti, metallo-orgaanisia yhdisteitä voidaan muodostaa suorittamalla vety-metalli-vaihto vastaavan alkeeni- tai alkiini-yhdisteen ja vahvan emäksen, kuten kalium-t-butylaatti-butyylilitiumin tai TMEDA-butyylilitiumin välillä.

Metallo-orgaaninen yhdiste kytketään sopivan kaavan II mukaisen 7-R₅-kinolinoni-esterin kanssa, jolloin läsnä on 0,5-10 mooli-% siirtymämetalli-katalyyttiä, reaktiolämpötilojen ollessa yleensä rajoissa huoneen lämpötila - 50°C.

Siirtymämetalli-katalyytit ovat tunnettuja, esim. artikkelin Negishi, E., Acc. Chem. Res., 15, 340-348 (1982) ja siinä mainittujen viitteiden perusteella. Sopivia siirtymämetalleja ovat platina, koboltti, rauta, sirkoni, molybdeeni, ruteeni, mangaani, rodium, ensisijaisesti nikkeli, palladium ja platina. Nämä metallit on yhdistettyinä ligandien kanssa kuten ligandien PPh₃, P(CH₃)₃, ja P(C₂H₅)₃ kanssa, joissa Ph on fenyyli. Ensisijaisia siirtymämetalli-katalyyttejä ovat (PPh₃)₄Pd, (PPh₃)₂PdCl₂, (PPh₃)₄Ni ja (PPh₃)₂NiCl₂. Sellaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa Z ja Y yhdessä muodostavat trisyklisen yhdisteen, (PPh₃)₂NiCl₂ on ensisijainen.

Eräät menetelmät kaavan II mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi ovat analogisia alalla selostettujen menetelmien kanssa. Kahden alan aikaisemman menetelmän ko-

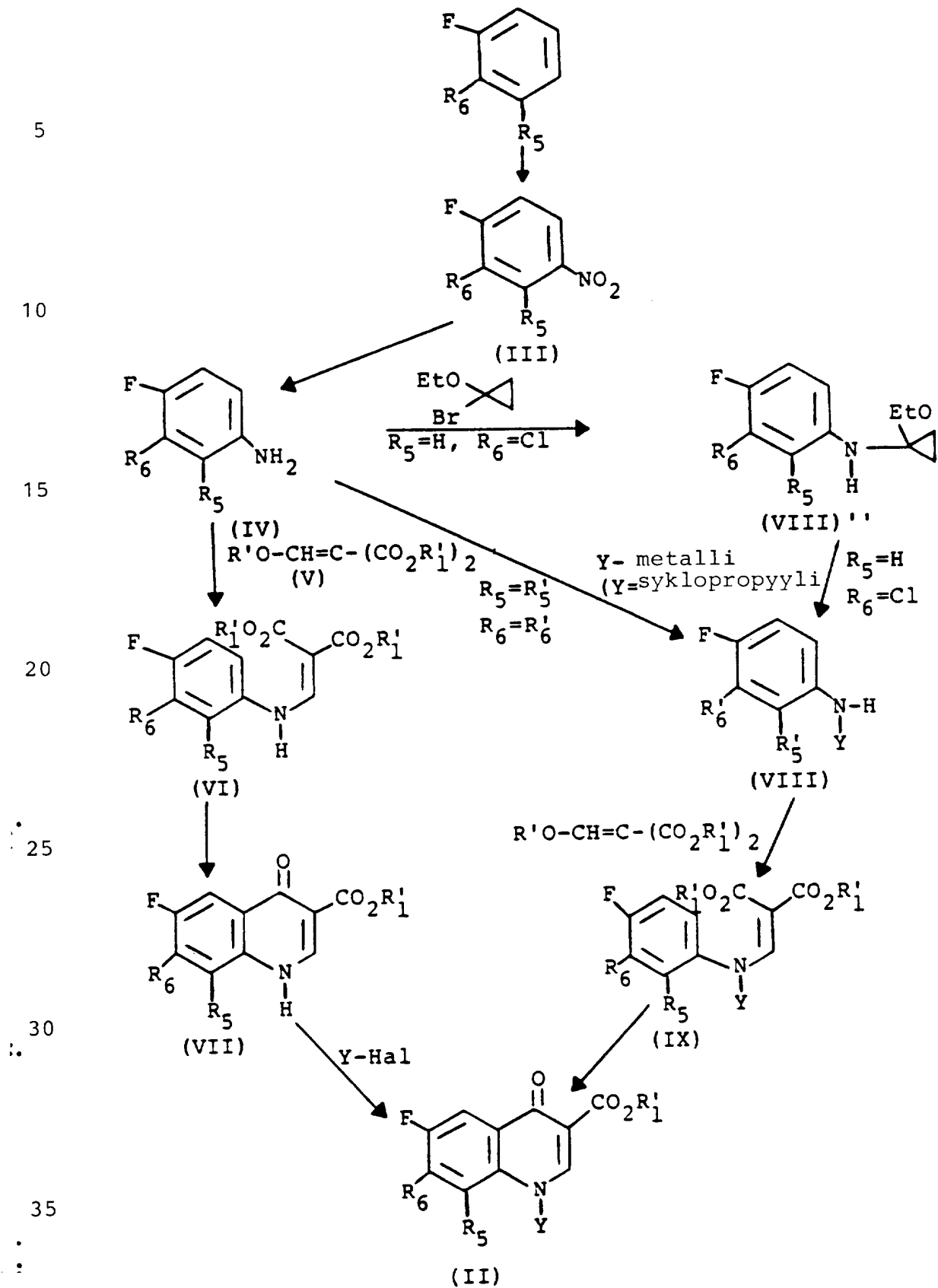
konaisreaktiot on esitetty kaavion A reaktiosarjana (III) \rightarrow (IV) \rightarrow (VI) \rightarrow (VIII) \rightarrow (II) ja kaaviossa B alla. Se osa kaaviosta A, jossa reaktiosarjana on (IV) \rightarrow (VIII) \rightarrow (IX) \rightarrow (II) ja Y on syklopropyyli, on uusi. Edelleen, tietyt kaavojen (VIII) ja (IX) mukaiset yhdisteet ovat uusia.

Kaaviossa A kaavan IV mukaisen aniliinin, jossa R₅ ja R₆ ovat edellä määritellyjä, annetaan reagoida kaavan V mukaisen dialkyyli- tai dibentsyyli-alkoksimetyleenimolonaatin kanssa, jossa R₁ on alkyyli-ryhmä, jossa on 1-7 hiiliatomia ja R₂ on alkyyli-ryhmä, jossa on 1-7 hiiliatomia tai bentsyyli. Reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimetta noin 100-200°C:ssa, ensisijaisesti 150-175°C:ssa noin 0,5-24 tunnin kuluessa, tavallisesti 0,5-2 tunnin aikana. Muodostuneet kaavan VI mukaiset välituotteet kiteytetään hiilivety- tai eetteriliuotimesta kuten petrolieetteristä tai dietyylieetteristä ja sykli- soidaan lämmittämällä noin 150-250°C:ssa korkealla kiehu- vissa liuottimissa, kuten diklooribentseenissä, tetralii- nissa, difenyylieetterissä tai dietyleeniglykoli-dimetyy- lieetterissä, ensisijaisesti valmisteessa Dowther A (Fluka Chemical Corp., Hauppauge, N.Y.), joka on kauppalisesti saatavissa oleva korkean kiehumisoisteen omaava difenyylieetterin ja dibentsofuraanin liuotinseos. Reak- tioaika on rajoissa noin 0,5-12 tuntia.

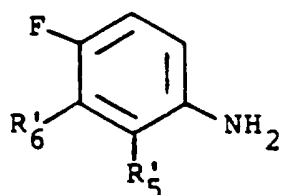
Muodostuneet kaavan VII mukaiset välituotteet ovat yhdisteitä, joissa on N-substituenttina halogenidi Y-Hal, jossa Y on edellä määritelty syklopropyyliä lukuunotta- matta ja Hal on halogeeni. Esimerkkejä sopivista haloge- nideista ovat etyylijodidi, 2-fluori-1-jodietaani, allyy- libromidi ja 2-bromietanoli. Reaktiossa 2-bromietanolin kanssa muodostunut addukti voidaan muuttaa kaava I mukai- seksi yhdisteeksi, jossa Y on vinyyli, aktivoimalla hyd- rokssyyli, esimerkiksi, tionyylikloridilla, minkä jälkeen seuraa eliminointi sopivalla emäksellä kuten trietyyli-

amiinilla, diatsabisykloundekeenillä ja diatsabisyklonon-
naanilla. Yleensä substituointi suoritetaan DMF:ssä epä-
orgaanisella emäksellä, kuten kaliumkarbonaatilla lämpö-
tilojen ollessa rajoissa huoneen lämpötila - 110°C.

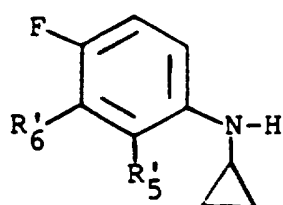
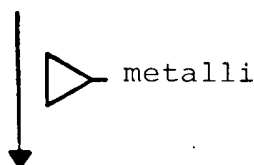
Kaavio A



Kaavio A'



(IV')



(VIII')

20 Haluttaessa kaavan II mukaisia yhdisteitä, joissa Y on syklopropyyli, kaavan IV mukaisten yhdisteiden annetaan reagoida noin 3-5 mooliekvivalentin kanssa syklopropyyli-metalli-yhdistettä, jota on valmistettu kuten edellä on selostettu alkenyyli- ja alkinyyli-metalliyhdisteiden osalta siten, että läsnä on noin 1,5-mooli-ekvivalenttia kuprosyanidia ja noin yksi mooliekvivalenttia kaavan IV mukaista yhdistettä, reaktion suhteen inertissä liuottimessa noin -80°C :n - noin -40°C :n lämpötilassa hapen poissaollessa. Reaktioon annetaan yleensä tapahtua

25 noin 15 - 24 tunnin kuluessa. Reaktioseos lämmitetään välille noin 0°C - noin 35°C , jäädytetään sitten -78°C :seen ja hapetetaan ennen kaavan VIII mukaisen tuotteen talteenottoa. Noudattamalla samaa reaktiota valmistetaan muita uusia välituotteina käyttökelpoisia yhdisteitä kuten on esitetty kaaviossa A', jossa R_5' ja

35 R_6' ovat edellä määritellyjä.

Vaihtoehtoisesti, ainakin eräitä kaavan VIII mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa 1-etoksisyklopropyloimalla kaavan IV mukaisia yhdisteitä menetelmien mukaisesti, joita ovat selostaneet Kang, J. ym., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 897-898, 1987. Sellaiseen menetelmään, jonka ilmoitetaan antavan suuria saantoja ja joka sen vuoksi olisi ensisijainen tapa sellaisten yhdisteiden syntesoimiseksi, sisältyy 1-bromi-1-etoksisyklopropaani-ylimäärän sekoittaminen kaavan IV mukaisten yhdisteiden kanssa trietyyliamiinin läsnä ollessa polaaritromassa kiehuvaassa liuottimessa kuten dikloorimetaanissa tai pentaanissa ja saadun tuotteen pelkistys Lewis-hapon läsnäollessa. Erityisen tehokas pelkistysaine tässä menetelmässä on NaBH_4 :n (2 ekvivalenttia) ja $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$:n (2 ekvivalenttia) seos tetrahydrofuraanissa, jota on sekoitettu 0°C :ssa 0,5 tuntia.

Kaavan IX mukaisia yhdisteitä valmistetaan sitten antamalla kaavan VIII mukaisten yhdisteiden reagoida kaavan V mukaisen dialkyyli- tai dibentsyylialkoksimetyleenimalonaatin kanssa, jossa R' on alkyyli-ryhmä, jossa on 1-7 hiiliatomia ja R'_1 on alkyyli-ryhmä, jossa on 1-7 hiiliatomia tai bentsyyli, reaktio-olosuhteissa, joita on selostettu edellä muutettaessa kaavan IV mukaisia yhdisteitä kaavan VI mukaisiksi yhdisteiksi kaaviossa A.

Kaavan IV mukaisia mono- tai difluorianiliineja, joita myöskin käytetään seuraavassa kaavion B mukaisessa reaktiossa, voidaan valmistaa tavanomaisin nitraus- ja pelkistysreaktio-menetelmin kuten menetelmin, joita on kuvannut March, J., Adv. Org. Chem., Second Ed., McGraw Hill, 474, 1125 (1977) vastaavista kaupan saatavissa olevista fluoribentseeneistä.

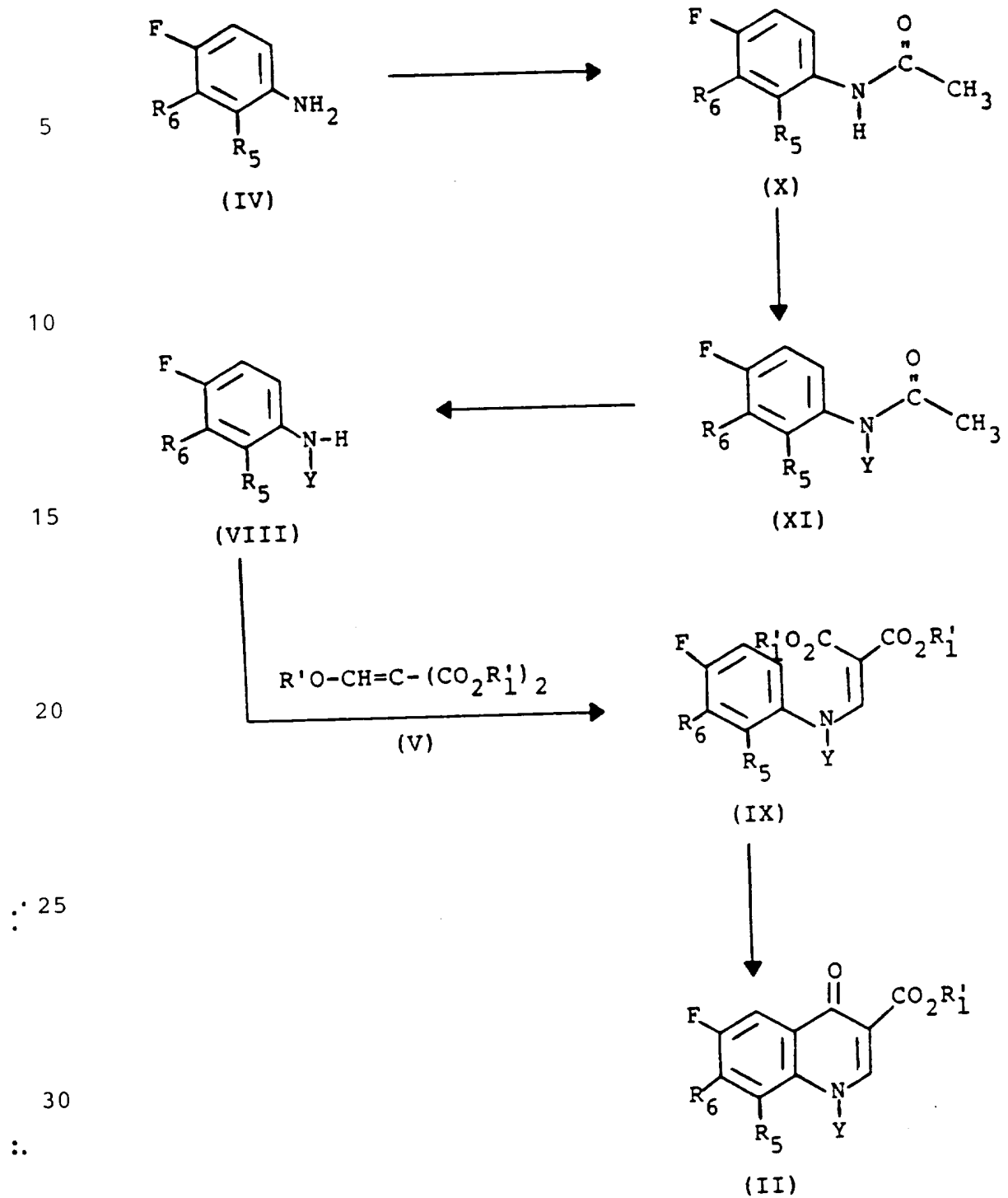
Kaaviossa B kaavan VIII mukaisen yhdisteen, jossa R_6 ja R_5 ovat edellä määriteltyjä, annetaan reagoida kaavan V mukaisen dialkyyli-

5 tai dibentsyylialkoksimetyleenimalonaatin kanssa, jossa R' on alkyyli, jossa on 1-7 hiiliatomia ja R₁ on alkyyli-ryhmä, jossa on 1-7 hiiliatomia tai bentsyyli. Reaktio-olosuhteet ovat edellä selostettuja viitaten yhdisteen IV muuttamiseen yhdisteiksi VI kaaviossa A.

10 Edellä muodostuneen yhdisteen IX syklistointi saadaan aikaan lämmittämällä happamassa väliaineessa kuten polyfosforihapossa noin 100-250°C:ssa noin 0,5-24 tuntia, ensisijaisesti 100-150°C:ssa 0,5-2 tuntia. Tätä menetelmää on selostanut Albrecht, R., Prog. Drug Res., Vol. 21, 35-49 (1977). Muodostunut kaavan II mukainen esteri puhdistetaan tavallisesti kiteyttämällä uudelleen tai kromatografioimalla.

15 Kaavan VIII mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa kaavan IV mukaisista yhdisteistä tavanomaisin menetelmin. Esimerkiksi, kaaviossa B, kaavan IV mukaisen yhdisteen voidaan antaa reagoida etikkahappoanhydridin kanssa etanolissa noin 25-100°C:ssa. Muodostuneen kaavan X mukaisen yhdisteen annetaan reagoida sopivan emäksen 20 kuten natriumhydridin ja sopivalla halogenidilla, tosylaattilla tai mesylaattilla N-substituoidun emäksen kanssa, jossa on ryhmä Y. Muodostuneessa kaavan XI mukaisessa yhdisteessä oleva asetyyli-ryhmä

Kaavio B



poistetaan kiehuttamalla vesipitoisessa väliaineessa VIII mukaista yhdistettä.

Vaihtoehtoisesti, N-substituoituja kaavan VIII mukaisia aniliineja voidaan muodostaa pelkistys-aminoimalla sopivan aldehydin ja sopivan pelkistysaineen kuten diboraanin kanssa, hiilellä olevan palladiumin kanssa vedyllä, natriumboorihydridin tai natriumsyaanoboorihydridin kanssa, kuten on selostettu esimerkiksi edellä mainitussa March-referaatissa sivuilla 819-820. Vielä muuna menetelmänä kaavan VIII mukaisten N-substituoitujen yhdisteiden muodostamiseksi on antaa kaavan IV mukaisten yhdisteiden reagoida sopivan anhydridin tai happokloridin kanssa ja pelkistyä suoraan kaavan VIII mukaisiksi yhdisteiksi diboraanin kanssa THF:ssä.

Kaavan IV mukaisen yhdisteen alkusubstituointi kaaviossa B on erityisen käyttökelpoinen, pikemmin kuin kaaviossa A esitetyt, Y:n ollessa polyfluorialkyyli, koska substituointi polyfluorialkyyli-halogenideilla ei ole käyttökelpoinen tie.

Yhdisteitä (I), joissa R_1 on vety, saadaan hydrolysoimalla hapolla tai emäksellä vastaavia estereitä, joissa R_1 on alkyyli.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä kationisuoloja voidaan valmistaa tavanomaisin menetelmin. Esimerkiksi, suoloja voidaan valmistaa käsittelemällä kaavan I mukaista yhdistettä, jossa R_1 on vety, halutun farmaseuttisesti hyväksyttävän kationin vesiliuoksen kanssa ja haihduttamalla muodostunut liuos kuiviin, ensisijaisesti vakuuissa. Sopivia farmaseuttisesti hyväksyttäviä kationeja tähän tarkoitukseen ovat

alkalimetallisuolat kuten kalium-, natrium- ja litium-suolat, maa-alkalimetallisuolat kuten kalsium- ja magnesiumisuolat, ammoniumsuolat ja orgaaniset amiinisuolat kuten koliini- ja dietanoliamiinisuolat.

5 Keksinnön piiriin sisältyvät sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa R_1 on vety ja ryhmä R_2 sisältää typen, joka on riittävän emäksinen hapolla protonoitavaksi, happoadditiosuolat. Erityisesti farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen piiriin sisäl-

10 lytetään esim. kloorivetyhapon kanssa muodostetut happoadditiosuolat. Näitä suoloja voidaan valmistaa tavanomaiseen tapaan, esim. käsittelemällä kaavan I mukaisen yhdisteen liuosta tai suspensiota yhden kemiallisen ekvivalentin kanssa happoa. Suoloja eristettäessä käytetään ta-

15 vallisia konsentrinti- ja kiteytysmenetelmiä. Kuvaavia sopivia suoloja ovat etikkahapon, maitohapon, meripihkahapon, maleiinihapon, viinihapon, sitruunahapon, glukonihapon, askorbiinihapon, bentsoehapon, kanelihapon, fumariihapon, rikkihapon, fosforihapon, kloorivetyhapon, sulfamidihapon ja sulfonihapon, kuten metaanisulfonihapon, bentseenisulfonihapon ja p-tolueenisulfonihapon suolat.

20

Natrium - ja kaliumkationisuolat ovat ensisijaisia patenteraaliseen antoon johtuen niiden vesiliukoisuudesta.

∴ 25 Keksinnön yhdisteitä voidaan antaa yksinään, mutta yleensä niitä annetaan seoksena farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan kanssa, joka on valittu ottamalla huomioon aiottu antotie ja standardin mukainen farmaseuttinen käytäntö. Esimerkiksi, niitä voidaan antaa suun

30 kautta tai tablettien muodossa, jotka sisältävät sellai-

sia apuaineita kuten tärkkelystä tai laktoosia, tai kap-
seleissa joko pelkkänä tai seoksena apuaineiden kanssa,
tai eliksiirien tai suspensioiden muodossa, jotka sisäl-
tävät mauste- tai väriaineita. Eläinten ollessa kyseessä
5 ne sisällytetään edullisesti eläimen rehuun tai juomave-
teen konstruktioon 5-100 ppm, ensisijaisesti 10-300 ppm.
Niitä voidaan injektoida parenteraalisesti, esimerkiksi,
lihaksensisäisesti, laskimonsisäisesti tai ihonalaisesti.
Parenteraaliseen antoon niitä käytetään parhaiten sterii-
10 lin vesiliuoksen muodossa, joka voi sisältää muita liuke-
nevia aineita, esimerkiksi riittävästi suolaa tai glukoo-
sia liuoksen tekemiseksi isotoniseksi. Eläinten ollessa
kysymyksessä yhdisteitä voidaan antaa lihaksensisäisesti
tai ihonalaisesti annosmäärin noin 0,25-25 mg/kg/päivä,
15 edullisesti 0,5-10 mg/kg/päivä annettuna yhtenä päivit-
täisenä annoksena tai jaettuna kolmeksi annokseksi.

Keksinnön piiriin sisältyvät myös farmaseuttiset
yhdistelmät, jotka sisältävät bakteerien vastaisesti te-
hoavan määrän kaavan I mukaista yhdistettä yhdessä farma-
20 seuttisesti hyväksyttävän laimentimen tai kantajan kans-
sa.

Keksinnön yhdisteitä voidaan antaa ihmisille bak-
teeri-sairauksien käsittelemiseksi joko suun kautta tai
parenteraalisia teitä, ja niitä voidaan antaa suun kaut-
25 ta annosmäärin noin 0,1-500 mg/kg/päivä, edullisesti 0,5-
50 mg/kg/päivä annettuna yhtenä annoksena tai jaettuna
kolmeksi annokseksi. Lihaksensisäistä tai laskimonsisäis-
tä antoa varten annosmäärät ovat noin 0,1-200 mg/kg/-
päivä, edullisesti 0,5-50 mg/kg/päivä. Kun lihaksensi-
30 säisenä antona voi olla yksi annos tai enintään kolme
30 jaettua annosta, laskimonsisäisenä antomuotona voi olla

jatkuva tiputus. Vaihteluita voi ilmetä tarvittaessa riippuen käsiteltävän kohteen painosta ja tilasta ja valitusta erityisestä antotiestä, kuten alan asiantuntijat tietävät.

5 Keksinnön mukaisia yhdisteitä käytetään menetelmässä eläimen, ihminen mukaan lukien, käsittelemiseksi, jolla on bakteeriperäinen sairaus, johon menetelmään sisältyy bakteerien vastaisesti tehoavan kaavan I mukaisen yhdisteen tai edellä määritellyn farmaseuttisen yhdistel-

10 män annosmäärän anto eläimelle.

 Keksinnön yhdisteiden bakteerien vastainen vaikutus on osoitettu suorittamalla testaus Steer'in menetelmää vastaavan menetelmän mukaisesti, joka on standardin mukainen in vitro tapahtuva bakteeri-testausmenetelmä, jota ovat selostaneet E. Steers ym., Antibiotics and Chemotherapy, 9, 307 (1959).

15

 Seuraavien esimerkkien tarkoituksena on kuvata keksintöä eikä niitä ole suunniteltu millään tavalla keksinnön piirin rajoittamiseksi esitettyihin esimerkkeihin.

20

Esimerkki 1

Etyyli-1-etyyli-6-fluori-7-vinyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

250 ml:n pulloon, joka oli kuivattu liekillä ja huuhdeltu typellä, pantiin 8,8 ml (8,77 mmoolia) 1-norm. vinyylimagnesiumbromidia, joka jäädytettiin sitten typen suojaamana -78°C :seen aiheuttaen sakan muodostumisen. Sitten lisättiin liuos, jossa oli 1,59 g (11,7 mmoolia) vedetöntä sulatettua sinkkikloridia 20 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Muodostunut suspensio lämmitettiin -20°C :seen ja lisättiin, peräkkäin, 1,00 g (2,92 mmoolia) etyyli-1-etyyli-6-fluori-7-bromi-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia (Valmistus E) 20 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania ja sen jälkeen 0,34 (10 mooli-%) tetrakis-

30

35 (trifenyylifosfiini)palladiumia. Reaktioseos lämmitettiin

huoneen lämpötilaan ja pidettiin huoneen lämpötilassa 1,3 tuntia. Reaktiosuspensio lisättiin erotussuppiloon, jossa oli yhtä suuret tilavuudet etyyliasettaattia ja kyl-
 lästettyä ammoniumkloridia ja uutettiin, orgaaninen ker-
 5 ros pestiin kahdesti kyllästetyllä ammoniumkloridilla, yhdistetyt ammoniumkloridi-kerrokset pestiin kerran etyy-
 liasettaatilla ja pesuneste yhdistettiin tuoteluoksen kanssa. Yhdistetty tuoteluos pestiin kerran kylläste-
 tyllä suolaliuksella, kuivattiin vedettömällä natrium-
 10 sulfaatilla, suodatettiin, haihdutettiin kuiviin vakuu-
 missa ja kromatografioitiin kolonnissa silikageelillä (95 % etyyliasettaattia heksaaneissa, 1 % trietyyliami-
 nia). Kiteyttämällä uudelleen kuumasta bentseenistä saatiin 50 %:n saannoin (0,416 g) otsikon yhdistettä
 15 vaalean oranssinvärisinä kiteinä, sp. 155-160°C.

Alkuaineanalyysi:

Laskettu: C, 66,44; H, 5,54; N, 4,84 %

Saatu: C, 66,46; H, 5,55; N, 4,73 %.

20 Esimerkki 2

1-etyyli-6-fluori-7-vinyyli-1,4-dihydro-kinol-4-oni-3-karboksylihapo

0,308 g:aan (1,07 mmoolia) etyyli-1-etyyli-6-fluori-
 7-vinyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyliattia
 25 (Esimerkki 1) lisättiin 8 ml tetrahydrofuraania ja 8 ml
 1-norm. kloorivetyhappoa. Seosta kiehutettiin 24 tuntia.
 Tetrahydrofuraani haihdutettiin pois poistamalla paluu-
 jäädyttäjää. Jäljelle jäänyt sisältö, sakka mukaan lukien,
 laimennettiin deionoidulla vedellä, jäädytettiin kos-
 30 teilla jäällä, suodatettiin imussa ja pestiin useaan
 kertaan deionoidulla vedellä ja sitten dietyylieetterillä.
 Sakkaa kuivattiin sitten ilmassa tunnin ajan, jolloin
 saatiin 92,8 %:n saannoin (0,258 g) otsikon yhdistettä
 rakeisina, vaalean ruskeina kiteinä, osittainen sp.
 35 ~ 220°C.

Esimerkki 3Etyyli-1-etyyli-6-fluori-7-syklopropyyli-1,4-dihydroki-
nol-4-oni-3-karboksylaatti

Ensimmäiseen seokseen, jossa oli 15 ml 40-% kali-
 5 umhydroksidia ja 15 ml eetteri/etyyliasettaatti-seosta
 1:1 0°C:ssa, lisättiin 1,17 g (8,65 mmoolia) N-metyyli-
 N'-nitro-nitrosoguanidiinia. Toinen seos valmistettiin
 käyttämällä 0,250 g (0,865 mmoolia) etyyli-1-etyyli-6-
 fluori-7-vinyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaat-
 10 tia (Esimerkki 1), 50 ml etyyliasettaatti/dietyylieetteri/
 kloroformi-seosta 7:1:1 ja 0,001-0,002 ekvivalenttia
 palladium(II)asettaattia. Toinen seos jäähdytettiin 0°C:een.
 Ensimmäinen seos lisättiin nopeasti toiseen seokseen, min-
 kä seurauksena tapahtui heti reaktio nopean kaasunkehitty-
 15 misen kera. Reaktioseos uutettiin etyyliasettaatin/deionoi-
 dun veden seoksella ja orgaaninen kerros pestiin kerran
 etikkahapon/deionoidun veden seoksella 1:1, sitten pes-
 tiin useaan kertaan kyllästetyllä natriumvetykarbonaatti-
 liuoksella ja sitten kahdesti kyllästetyllä suolaliuoksella.
 20 Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä natrium-
 sulfaatilla, suodatettiin imussa, haihdutettiin kuiviin
 vakuumissa ja kromatografioitiin kolonnissa silikageelillä
 (90 %:sella etyyliasettaatilla, 1 % trietyyliamiinia). Liu-
 otinjäännös poistettiin suurtyhjössä, jolloin saatiin
 25 0,174 g ruusunpunaista kiinteätä ainetta, joka sisälsi epä-
 puhtautta.

Sen vuoksi edellinen menettely uusittiin sillä poik-
 keuksella, että reaktio diatsometaanin ja palladium(II)-
 asetaatin kanssa toistettiin kolme kertaa, jolloin,
 30 alkoholista uudelleen kiteyttämisen jälkeen, saatiin
 33,2 %:n saannoin (0,122 g) otsikon yhdistettä, heikosti
 ruusunpunaisena kiinteänä aineena, sp. 160-161°C.

Esimerkki 41-etyyli-6-fluori-7-syklopropyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylihappo

4 ml:aan 1-norm. kloorivetyhappoa ja 4 ml:aan tetrahydrofuraania lisättiin 0,110 g (0,363 mmoolia) etyyli-1-etyyli-6-fluori-7-syklopropyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia (Esimerkki 3). Seosta kiehutettiin 17 tuntia. Sitten tetrahydrofuraani haihdutettiin pois poistamalla paluujäähdyttäjää. Muodostunut sakka suodatettiin imussa, pestiin deionoidulla vedellä, pestiin eetterillä ja kuivattiin sitten 3 tuntia, jolloin saatiin 86 %:n saannon (0,086 g) otsikon yhdistettä kiiltävinä, valkeina kiteinä, sp. 221-223°C.

Esimerkki 51-etyyli-6,8-difluori-7-syklopropyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylihappoA. Etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-vinyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

25 ml:aan vinyylimagnesiumbromidia (25 mmoolia, 1-norm. tetrahydrofuraanissa) lisättiin 4,5 g kuivaa sinkkikloridia 50 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania huoneenlämpötilassa. Sitten lisättiin 3,0 g (8,3 mmoolia) etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-bromi-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia (Valmistus A) kiinteänä aineena ja 3,0 g tetrakis(trifenyylifosfiini)palladiumia. Reaktioseosta lämmitettiin 40°C:ssa 18 tuntia, jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja kaadettiin sitten kyllästettyyn ammoniumkloridin vesiliuokseen ja etyyliasetaatettiin. Vesikerros uutettiin kahdesti 150 ml:lla etyyliasetaatilla, sitten orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Raaka konsentraatti kromatografioitiin silikageelillä seoksella 60-% etyyliasetaatii/heksaani ja saatiin 16 %:n saannon (400 mg) etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-vinyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia valkeana kiinteänä aineena, sp. 130-133°C.

B. Etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-syklopropyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

100 mg:aan (0,33 mmoolia) etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-vinyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksy-

5 laattia (Osa A, edellä), joka oli 70 ml:ssa etyyliasettaattia 5°C:ssa, lisättiin ylimäärindiatso metaania dietyylieetterissä ja katalyyttinen määrä palladium(II)-asettaattia. Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia 5°C:ssa. Ylimääräinen diatsometaani neutraloitiin etikka-

10 hapolla. Sitten reaktioseos kaadettiin deionoituun veteen ja uutettiin kyllästetyllä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella. Orgaaninen faasi kuivattiin sitten natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Raaka konsentraatti kromatografioitiin, jol-

15 loin saatiin 87 % saannoin (92 mg) 1-etyyli-6,8-difluori-7-syklopropyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyli-

happoetyyliesteriä valkeana kiinteänä aineena, sp. 128-130°C. Vaihtoehtoisesti 260 mg:aan (0,85 mmoolia) etyyli-

20 1-etyyli-6,8-difluori-7-vinyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia (Osa A, edellä), joka oli 100 ml:ssa etyyliasettaattia, lisättiin 90 % ylimäärin diatsometaania dietyylieetterissä ja katalyyttinen määrä palladium-

(II)asettaattia. Reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia 5°C:ssa ja sitten diatsometaani neutraloitiin etikkaha-

25 polla. Neutraloitu reaktioseos kaadettiin deionoituun veteen ja uutettiin kyllästetyllä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella. Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin vakuumis-

30 sa. Raaka konsentraatti kromatografioitiin silikageelillä (100 %:sella etyyliasetaatilla), jolloin saatiin 90 %:n saannoin (246 mg) etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-syklopropyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia va-

leana kiinteänä aineena, sp. 128-130°C.

C. 1-etyyli-6,8-difluori-7-syklopropyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylihappo

134 mg (0,42 mmoolia) etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-syklopropyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylaattia (Osa B, edellä) hydrolysoitiin 1-norm.kloorivetyhappo/tetrahydrofuraani/etikkahappo-seoksella 120°C:ssa 2 tuntia. Sitten reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja muodostunut sakka kerättiin talteen suodattamalla imussa ja kuivattiin ilmassa. Sakka kiteytettiin uudelleen DMSO:sta, jolloin saatiin 89 %:n saannoin (110 mg) otsikon yhdistettä valkeana kiinteänä aineena, sp. 238-239°C.

Esimerkki 6

15 Etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-(3-hydroksi-1-propinyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylaatti

A. Ensimmäinen liuos, jossa oli 13,6 g (97,2 mmoolia) tetrahydropyranyylillä (THP) suojattua propargyylialkoholia (propionolia) 500 ml:ssa tetrahydrofuraania, jäähdytettiin -78°C:seen ja lisättiin hitaasti tiputtamalla 40 ml (97,2 mmoolia) 2,5-mol. n-butyylilitiumia. 20,0 g (117 mmoolia) vedetöntä sinkkikloridia pantiin erikseen suurtyhjössä olevaan pulloon ja sulatettiin propaanipolttimen antamalla lämmöllä. Pullojen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan ja lisättiin 200 ml tetrahydrofuraania sinkkikloridin liuottamiseksi lämmittäen ja sekoittaen. Liennut sinkkikloridi lisättiin kanyylin avulla ensimmäiseen liuokseen -78°C:ssa ja sitten seos lämmitettiin -40°C:seen. Seokseen lisättiin 3,0 g (2,59 mmoolia) tetrakis(trifenyylifosfiini)pladiumia ja 10 g (27,7 mmoolia) etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-bromi-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylaattia (valmiste A) kiinteinä aineina. Reaktioseos lämmitettiin hitaasti huoneen lämpötilaan, sitten lämmitettiin 50°C:ssa 36 tuntia. Sitten reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja kaadettiin 500 ml:aan kyl-

lästettyä ammoniumkloridin vesiliuosta ja uutettiin kahdesti 500 ml:lla etyyliasettaattia. Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Muodostunut raaka öljy kromatografioitiin silikageelillä (70 % etyyliasettaattia/hekseeniä), jolloin saatiin 43 %:n saannoin (4,94 g) etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-(1-7-(3-(tetrahydropyranyyli)oksi-1-propinyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia keltaisena kiinteänä aineena eetteri/hekseeniseoksella 50:50 trituroinnin jälkeen, sp. 137-138°C.

B. 20 ml:aan absoluuttista etanolia lisättiin 0,5 g (1,19 mmoolia) etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-(1-7-(3-(tetrahydropyranyyli)oksi-1-propinyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia (Osa A, edellä) ja 0,011 g (0,0597 mmoolia) p-tolueenisulfonihappo-monohydraattia. Reaktioseosta kiehutettiin sitten 2,0 tuntia. Reaktioseos jäädytettiin 0°C:seen ja pidettiin 0°C:ssa tunnin ajan. Muodostunut sakka suodatettiin erilleen imussa, pestiin kylmällä etanolilla ja kuivattiin ilmassa, jolloin saatiin 85,2 %:n saannoin (0,340 g) tämän esimerkin otsikon yhdistettä vaalean beigevärisenä kiinteänä aineena, sp. 206-208°C.

Esimerkki 7

1-etyyli-6,8-difluori-7-(3-hydroksi-1-propinyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylihappo

Seokseen, jossa oli 7,0 ml 1-norm.kloorivetyhappoa ja 7,0 ml tetrahydrofuraania, lisättiin 0,280 g (0,836 mmoolia) etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-propionoli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia (esimerkki 6). Reaktioseosta kiehutettiin 11 tuntia ja jäädytettiin sitten huoneenlämpötilaan. Muodostunut sakka suodatettiin erilleen imussa, pestiin deionoidulla vedellä ja eetterillä ja kuivattiin kuivauspistoolissa. Saatu tuote suspendoitiin 20 ml:aan metanolia, suodatettiin imussa epäpuhtauksien poistamiseksi ja kuivattiin

ilmassa, jolloin saatiin 75,1 %:n saannoin (0,193 g) otsikon yhdistettä, sp. 258-260°C.

Esimerkki 8

5 Etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-(3-tetrahydropyranyyli-
oksi-1-propenyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksy-
laatti

A. 50 ml:aan Parr'in hydrauspullossa olleeseen etyyli-asetattiin lisättiin 0,283 g (0,675 mmoolia) etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-(7-3-(tetrahydropyranyyli)oksi-1-propinyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksy-laattia (esimerkki 6, Osa A) ja 0,10 g Lindlar'in katalyyttiä (palladiumia kalsiumkarbonaatilla; lyijyllä myrkytettyä). Seosta hydrattiin 15 psi:n vetypaineessa noin 3 tuntia, jolloin konversio osoittautui epätäydelliseksi. Reaktioseokseen 15 lisättiin sitten toinen 53 mg:n erä Lindlar'in katalyyttiä ja seosta hydrattiin edelleen 20 psi:n vetypaineessa yön ajan. Seos suodatettiin imussa Celite^R (Johns-Mansville Corp.)-patjan läpi käyttämällä kuumaa etyyliasettaattia ja liuotin poistettiin täydellisesti suodoksesta 20 vakuuimissa. Saatu kiinteä aine liuotettiin noin 3 ml:aan bentseeniä, sitten liuokseen lisättiin 6 ml heksaaneja ja liuosta jäähdytettiin jääkaapissa. Muodostunut kiteinen kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla imussa, pestiin heksaaneilla ja kuivatettiin ilmassa, jolloin saatiin 70,4 %:n saannoin (0,200 g) otsikon yhdistettä valkeana kiinteänä aineena, sp. 91,5-93,5°C.

B. Vaihtoehtoisesti, 150 ml:aan Parr'in hydrauspullossa olleeseen kuumaan etyyliasetattiin lisättiin 30 2,00 g (4,77 mmoolia) esimerkissä 6, osassa A valmistettua yhdistettä ja 1,0 g Lindlar'in katalyyttiä. Seosta hydrattiin 20 psi:n paineessa 6 tuntia, jolloin hydratuminen oli epätäydellistä. Sitten seuraavien muutamien tuntien aikana lisättiin 0,5 g Lindlar'in katalyyttiä 35 kolme kertaa. Reaktioseosta ravisteltiin noin 2 1/2 päi-

vän ajan. Sitten reaktioseos suodatettiin imussa Celite^R (Johns Mansville Corp.)-patjan läpi käyttämällä kuumaa etyyliasetaattia, minkä jälkeen liuotin haihdutettiin pois vakuuissa, kromatografioitiin kolonnissa silikageelillä (90 % etyyliasetaattia/heksaaneja, 1 % trietyyliamiinia) ja kiteytettiin uudelleen heksaanien/bentseenin seoksesta 1,5:1,0, jolloin saatiin 66,2 % saannoin (1,33 g) tämän esimerkin otsikon yhdistettä valkeana kiinteänä aineena, sp. 93,5-96,0°C.

10 C. Käyttämällä edellä esitettyä menetelmää ja läh-
temällä 1,96 g:sta (4,68 mmoolia) esimerkissä 6, osassa
A valmistettua yhdistettä ja 1,5 g:sta Lindlar'in kata-
lyyttiä, saatiin heksaanien/bentseenin seoksesta 2:1
uudelleen kiteyttämisen ja ilmassa kuivaamisen jälkeen
15 84,3 %:n saannoin (1,66 g) tämän esimerkin otsikon yhdis-
tettä beigenvärisenä kiinteänä aineena, sp. 94-96°C.

Esimerkki 9

Etyyli-1-etyyli-6,8-fluori-7-(3-hydroksi-1-propenyyl)-
1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

20 20-25 ml:aan absoluuttista etanolia lisättiin
0,80 g (1,90 mmoolia) etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-
(2-propeeni-1-tetrahydropyranol-3-yyli)-1,4-dihydro-
kinol-4-oni-3-karboksylaattia (esimerkki 8, osa C)
ja muutama kide p-tolueenisulfonihappo-monohydraattia.
25 Seosta kiehutettiin 2 tuntia. Sitten poistettiin paluu-
jäähdyttäjät ja etanolin annettiin haihtua pois, jolloin
jäljelle jäi pienitilavuuksinen reaktioseos, jota pidet-
tiin jääkaapissa yön ajan. Muodostunut sakka suodatet-
tiin erilleen imussa pesemällä eetterillä ja heksaanil-
30 la, jolloin saatiin 91,3 %:n saannoin (0,584 g) otsi-
kon yhdistettä valkeana, kiinteänä aineena, sp. 162-166°C.

Esimerkki 10Etyyli-1-syklopropyyli-6-fluori-7-vinyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

5 A. Liekillä kuivattuun, typellä huuhdeltuun pulloon
pantiin 0,86 ml (0,856 mmoolia) 1-mol. vinyylimagnesium-
bromidia, joka jäädytettiin sitten -78°C :seen typen
suojaamana. Sitten lisättiin liuos, jossa oli 0,16 g
(1,14 mmoolia) sulatettua ZnCl_2 :a 3-5 ml:ssa kuivaa tet-
10 rahydrofuraania. Muodostunut suspensio lämmitettiin
 -20°C :seen ja lisättiin, peräkkäin, 0,101 g (0,285 mmoo-
lia) etyyli-1-syklopropyyli-6-fluori-7-bromi-1,4-dihydroki-
nol-4-oni-3-karboksylaattia (Valmistus D) 13 ml:ssa kui-
vaa tetrahydrofuraania ja 0,033 g (10 mooli-%) tetrakis-
(trifenyylifosfiini)palladiumia. Reaktioseos lämmitettiin
15 huoneen lämpötilaan ja sekoitettiin yön ajan. Reaktio
sammutettiin kaatamalla seos erotussuppiloon, jossa oli
seosta etyyliasetaatti/kyllästetty ammoniumkloridi.
Orgaaninen faasi pestiin kolme kertaa kyllästetyllä am-
moniumkloridilla, sitten kerran suolaliuoksella, kuivat-
20 tiin vedettömällä natriumsulfaattilla, suodatettiin imus-
sa ja konsentroititiin haihduttamalla kuiviin vakuuissa.
Konsentraatti kromatografioitiin kolonnissa silikagee-
lillä (95 % etyyliasetaattia/heksaaneja), jolloin saa-
tiin 43 %:n saannoin (0,037 g) tämän esimerkin otsikon
25 yhdistettä keltaisena fluoresoivana tuotteena.

B. Edellä esitetty menettely toistettiin käyttämällä
1,79 ml (1,79 mmoolia) 1-mol. vinyylimagnesiumbromidia,
0,333 g (2,44 mmoolia) sulatettua ZnCl_2 :a 10 ml:ssa
kuivaa tetrahydrofuraania, 0,210 g (0,593 mmoolia)
30 etyyli-1-syklopropyyli-6-fluori-7-bromi-1,4-dihydrokinol-
4-oni-3-karboksylaattia 26 ml:ssa kuivaa tetrahydrofu-
raania ja 0,069 g (10 mooli-%) tetrakis(trifenyylifos-
fiini)palladiumia. Reaktion annettiin jatkua 4 tuntia.
Sitten edellä saatu osan A tuote yhdistettiin tämän osan
35 B tuotteen kanssa ja kiteytettiin uudelleen bentseenistä

lisätyllä dietyylieetterillä (Darco Treatment), jolloin saatiin 0,067 g tämän esimerkin otsikon yhdistettä vaaleankeltaisina kiteinä, sp. 214-217°C.

C. Toistettiin jälleen osan A menettely käyttämällä
 5 2,37 ml (2,37 mmoolia) 1-mol. vinyylimagnesiumbromidia, 0,431 g (3,16 mmoolia) sulatettua ZnCl₂:a 25 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, 0,280 g (0,791 mmoolia) etyyli-1-syklopropyyli-6-fluori-7-bromi-1,4-dihydrokinol-4-oni-
 10 3-karboksylaattia 25 ml:ssa tetrahydrofuraania, ja 0,095 g (10 mooli-%) tetrakis(trifenyylifosfiini)palladiumia. Reaktion annettiin jatkua 1,5 tuntia. Kromatografioimalla kolonnissa silikageelillä (90 % etyyliasetaat-
 tia/heksaaneja, 1 % trietyyliamiinia) saatiin kuumasta alkoholista uudelleenkiteyttämisen jälkeen 48,3 %:n saan-
 15 noin (0,115 g) tämän esimerkin otsikon yhdistettä, sp. 221-223°C.

Esimerkki 11

Etyyli-1-syklopropyyli-6-fluori-7-syklopropyyli-1,4-dihydrokinolin-4-oni-3-karboksylaatti

20 Seokseen, jossa oli 15 ml kylmää 40-% kaliumhydroksidia ja 15 ml etyyliasetaatia, lisättiin 0,76 g (5,15 mmoolia) N-metyyli-N'-nitro-N-nitrosoguanidiinia diatsometaaniliuoksen muodostamiseksi. Valmistettiin erilinen seos lisäämällä 0,155 g (0,515 mmoolia) etyyli-
 : 25 1-syklopropyyli-6-fluori-7-vinyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia 50 ml:aan etyyliasetaatii/klooroformi-seosta 6:1, ja sitten tämä seos jäädytettiin 0°C:seen. Keltainen orgaaninen diatsometaaniliuos lisät-
 . 30 tiin toisten reagenssien joukkoon ja reaktioseokseen lisättiin muutamia milligrammoja palladium(II)asetaatia, jolloin kehittyi typpikaasua. Selostetulla tavalla valmistettiin lisää tuoreita diatsometaaniliuoksia aloittaen 2 tunnin reaktioajan jälkeen ja kaikkiaan suoritettiin seitsemän muuta tuoreen diatsometaanin li-
 35 säystä lisätyn palladium(II)asetaatii-katalyytin kera

9 tunnin kokonaisreaktioajan kuluessa. Sitten reaktioseos kaadettiin etyyliasetaatin - deionoidun veden seokseen 1:1 ja orgaaninen kerros pestiin kerran -etikkahapon - deionoidun veden seoksella 1:1, useaan kertaan kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella ja kahdesti suolaliuoksella. Orgaaninen kerros **kuivattiin** sitten natriumsulfatilla, suodatettiin imussa, konsentroitiin haihduttamalla kuiviin vakuuimissa, ja kromatografioitiin kolonnissa sili-kageelillä (80 % etyyliasetaatia/heksaaneja, 1 % tri-
 5 etyyliamiinia), jolloin saatiin 68,5 %:n saannoin (0,111 g) otsikon yhdistettä kiinteänä aineena, sp. 215-218°C.

Esimerkki 12

1-syklopropyyli-6-fluori-7-syklopropyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappo

Seokseen, jossa oli 7 ml 1-norm. kloorivetyhappoa ja 7 ml kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin 0,105 g (0,333 mmoolia) etyyli-1-syklopropyyli-6-fluori-7-syklopropyyli-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylaattia. Reaktioseosta sekoitettiin ja lämmitettiin öljyhauteessa noin 70°C:ssa 18 tuntia. Sitten, tetrahydrofuraanin haihduttamisen jälkeen, reaktioseosta jäähdytettiin useita tunteja jääkaapissa. Muodostunut sakka otettiin talteen suodattamalla imussa, kuivattiin ilmassa ja lämmitettiin evakuoidussa kuivauspistolissa (asetoni), jolloin saatiin 73 %:n saannoin (0,070 g) otsikon yhdistettä kiiltävinä, vaaleankeltaisina kiteinä, sp. 218-220°C.

Esimerkki 13 (ei keksinnön mukainen)

Etyyli-1-etyyli-6,8-fluori-7-(3-atsido-1-propenyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylaatti

A. Tyyppivetyhapon valmistus (Organic Reactions, Vol. IIII, sivu 327, John Wiley & Sons, Inc., New York).

3,25 ml:aan deionoitua vettä, joka oli pullossa, johon oli liitetty lämpömittari ja kaasunpoisto-adapteri,

lisättiin 3,25 g (50 mmoolia) natriumatsidia ja magneettinen sekoitin. Reaktioseosta sekoitettiin ja jäädytettiin 0°C:seen. Sitten lisättiin 30 ml bentseeniä, minkä jälkeen lisättiin 2,45 g väkevää rikkihappoa pitämällä
 5 reaktioseoksen lämpötila 10°C:n alapuolella. Orgaaninen kerros dekantoitiin pois ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla noin 0°C:ssa.

B. Perusmenetelmän mukaisesti, jota on selostettu julkaisussa Helvetica Chimica Acta, Vol. 59, Fasc. 6, sivuilla 2100-2113 (1976), 0,087 g:aan (0,327 mmoolia)
 10 trifenyylifosfiinia, joka oli 7,5 ml:ssa bentseeniä, lisättiin 0,100 g (0,297 mmoolia) etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-(3-hydroksi-1-propenyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia (esimerkki 9) huoneen lämpötilassa.
 15 Tähän suspensioon lisättiin noin 3,5 ml typpivetyhapon bentseeniliuosta (valmistettu edellä osassa A) ja 0,057 g (0,327 mmoolia) dietyyliatsodikarboksylaattia 1,5 ml:ssa bentseeniä. 0,5 tunnin kuluttua reaktio sammutettiin kyllästetyllä natriumvetykarbonaatti-liuoksella. Orgaaninen kerros pestiin kerran kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin imussa ja konsentroitiin haihduttamalla kuiviin vakuumissa. Konsentraatti kromatografioitiin kolonnissa siligaleelillä (70 % etyyliasetaattia/hek-
 20 saaneja, 1 % trietyyliamiinia), jolloin saatiin 64,6 %:n saannoin (0,0691 g) tämän esimerkin otsikon yhdistettä vaalean kellanruskeina/valkeina kiteinä, sp. 106-110°C.

Esimerkki 14

Etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-(2-hydroksimetyyli-1-syklopropyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti
 30

A. 30 ml:aan etyyliasetaattia lisättiin 0,607 g (1,44 mmoolia) etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-(3-(tetrahydropyranyyli)oksi-1-propenyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia ja seos jäädytettiin 8°C:seen.
 35 Valmistettiin erillinen seos, jossa oli 40-45 ml eetteriä

ja 30 ml 40-% kaliumhydroksidiliuosta, jäädytettiin 0°C:seen ja sitten lisättiin 4,24 g (28,8 mmoolia) N-metyyli-N'-nitro-N-nitrosoguanidiinia diatsometaanin valmistamiseksi. Eetteri/diatsometaaniliuos siirrettiin edellä mainittuun reaktioseokseen, ja lisättiin pieni määrä palladium(II)asetatti-katalyyttiä. Edellä esitetyllä tavalla valmistettiin neljä muuta diatsometaaniliuosta ja lisättiin reaktioseokseen lisätyn palladium(II)asetatti-katalyytin kera kokonaisreaktioajan ollessa 46 tuntia. Reaktioseos suodatettiin imussa saostuneen katalyytin poistamiseksi ja suodos lisättiin etyyliasetatti/laimea jääetikkahapposeokseen. Orgaaninen kerros pestiin useaan kertaan kyllästetyllä natriumvetykarbonaatilla, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin imussa ja konsentroitiin haihduttamalla kuiviin vakuumissa. Konsentraatti kromatografioitiin sitten silikageelillä (50 → 55 % etyyliasetattia/heksaaneja, 1 % trietyyliamiinia), jolloin saatiin 48,8 %:n saannon (0,306 g) keltaista öljyä sen jälkeen kun jäljellä oleva liuotin oli poistettu suurtyhjössä.

B. 10 ml:aan absoluuttista alkoholia lisättiin 0,306 g (0,703 mmoolia) tämän esimerkin osan A tuotetta ja muutama kide p-tolueenisulfonihappomonohydraattia. Reaktioseosta kiehutettiin 6,5 tuntia ja konsentroitiin sitten haihduttamalla. Konsentraatti jäädytettiin huoneenlämpötilaan, laimennettiin 75 ml:lla etyyliasetattia, pestiin kahdesti kyllästetyllä natriumvetykarbonaatilla ja kerran suolaliuoksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Sitten liuos suodatettiin imussa, konsentroitiin haihduttamalla kuiviin vakuumissa ja käsiteltiin suurtyhjössä jäljellä olevan liuottimen poistamiseksi, jolloin saatiin 87,9 %:n saannon (0,217 g) tämän esimerkin otsikon yhdistettä kellanruskeana kiinteänä aineena, sp. 135-138°C.

Esimerkki 15 (ei keksinnön mukainen)Etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-(2-atsidometyyli-1-syklopropyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

8 ml:aan huoneenlämpötilassa olevaa bentseeniä
 5 lisättiin 0,100 g (0,285 mmoolia) etyyli-1-etyyli-6,8-
 difluori-7-(2-hydroksimetyyli-1-syklopropyyli)-1,4-di-
 hydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia (esimerkki 14) ja
 0,112 g (0,427 mmoolia) trifenyylifosfiinia. Tähän sus-
 pensioon lisättiin typpivetyhapon bentseeniliuosta,
 10 jota oli valmistettu esimerkin 13 osan A menetelmän mu-
 kaisesti, ja 0,074 g (0,427 mmoolia) dietyyliatsodikar-
 boksylaattia 1 ml:ssa bentseeniä. Reaktioseosta sekoi-
 tettiin huoneen lämpötilassa yön ajan ja sitten lisät-
 tiin 0,56 g (2,14 mmoolia) trifenyylifosfiinia, tuoret-
 15 ta typpivetyhappoa ja 0,37 g (2,13 mmoolia) dietyyli-
 atsodikarboksylaattia. Edelleen 0,5 tunnin kuluttua
 reaktio sammutettiin kyllästetyllä natriumvetykarbonaa-
 tilla. Orgaaninen kerros pestiin vielä kerran kyllästetyl-
 lä natriumvetykarbonaatilla, kerran kyllästetyllä suola-
 20 liuksella ja sitten kuivattiin vedettömällä natriumsul-
 faatilla. Seos suodatettiin sitten imussa, konsentroititiin
 haihduttamalla kuiviin vakuuissa, kromatografioitiin
 kolonnissa silikageelillä (75 % etyyliasetaatia/heksaane-
 ja, 1 % trietyyliamiinia) ja kromatografioitiin uudel-
 25 leen silikageelillä (40 % etyyliasetaatia/heksaaneja,
 1 % trietyyliamiinia), jolloin saatiin 81,6 %:n saannoin
 (0,087 g) otsikon yhdistettä, suuren erotuskyvyn massa-
 spektrometri: emomol.-ioni kohdalla m/e 376, peruspiikki
 m/e 304 (M-72).

Esimerkki 161-etyyli-6,8-difluori-7-(2-hydroksimetyyli-1-syklopropyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyylihappo

Seokseen, jossa oli 7 ml tetrahydrofuraania ja 7 ml
 1-norm.kloorivetyhappoa, lisättiin 0,0881 g (0,251 mmoo-
 35 lia) etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-(2-hydroksimetyyli-1-

syklopropyyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia
(esimerkki 14) ja reaktioseosta kiehutettiin 6 tuntia.
Paluujäähdyttäjää poistettiin ja tetrahydrofuraanin an-
nettiin haihtua pois. Seosta pidettiin sitten yön ajan
5 jääkaapissa suljetussa astiassa. Muodostunut valkea
sakka otettiin talteen suodattamalla imussa, pestiin
useaan kertaan deionoidulla vedellä, sen jälkeen dietyyli-
eetterillä ja sitten kuivattiin ilmassa, jolloin saatiin
67,2 %:n saannoin (0,0545 g) otsikon yhdistettä valkeana
10 jauheena, sp. 201-203°C.

Esimerkki 17 (ei keksinnön mukainen)

1-etyyli-6,8-difluori-7-(3-atsido-1-propenyli)-1,4-
dihydrokinol-4-oni-3-karboksylihappo

Seokseen, jossa oli 2 ml 1-norm. kloorivetyhappoa
15 ja 3 ml tetrahydrofuraania, lisättiin 0,0583 g (0,161
mmoolia) etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-(3-atsido-1-
propenyli)-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaattia
(esimerkki 13) ja reaktioseosta kiehutettiin 22,5 tun-
tia. Sitten tetrahydrofuraani poistettiin haihduttamalla
20 ja seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Muodostunut
valkea sakka otettiin talteen suodattamalla imussa ja
kuivattiin ilmassa, jolloin saatiin 79 %:n saannoin
(0,0425 g) otsikon yhdistettä valkeana kiinteänä aineena,
sp. ~190°C.

25 Valmistus A

Etyyli-1-etyyli-6,8-difluori-7-bromi-1,4-dihydrokinol-4-
oni-3-karboksylaatti

Tämän valmistuksen otsikon yhdistettä valmistetaan
menetelmän mukaisesti, joka on selostettu US-patentin
30 nro 4 623 650 (Gilligan) esimerkissä 1.

Valmistus BN-syklopropyyli-3-bromi-4-fluorianiliini

Liekillä kuivattuun pulloon, jossa oli 60 ml kuivaa etyylietteriä, lisättiin 5,63 g (46,5 mmoolia) syklopropyylibromidia ja sitten seos jäähdytettiin -78°C :een

5 typpi-atmosfäärin suojaamana. Sitten lisättiin hitaasti 27,4 ml (46,5 mmoolia) 1,7-mol. t-butyyllilitiumia. Seos lämmitettiin sitten -40°C :seen. Toiseen liekillä kuivattuun pulloon pantiin 2,95 g (15,5 mmoolia) 3-bromi-

10 4-fluorianiliinia ja 50 ml vedetöntä tetrahydrofuraania. Tämäkin seos jäähdytettiin -78°C :seen typpi-atmosfäärin suojaamana. 9,7 ml (15,5 mmoolia) 1,6-mol. n-butyyllilitiumia lisättiin sitten toiseen seokseen, jota sekoitettiin -78°C :ssa 25 minuuttia, minkä jälkeen lisättiin

15 1,39 g (15,5 mmoolia) kuprosyanidia. Seos lämmitettiin sitten -40°C :seen, sekoitettiin 30 minuuttia -40°C :ssa ja jäähdytettiin sitten -78°C :seen. Sitten aniliinokuperaattia lisättiin käänteisadditiota käyttäen kanyylin avulla syklopropyyllilitiumeetteri-liuokseen -78°C :ssa.

20 Reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja pidettiin huoneenlämpötilassa yln ajan, minkä jälkeen lämmitettiin 35°C :ssa öljyhauteessa noin 9 tuntia. Seos jäähdytettiin -78°C :seen, lisättiin happea 5 minuutin ajan ja sitten lisättiin 100 ml väkevän ammoniumhydroksidin/kyllästetyn ammoniumkloridin seosta 1:1. Seos lämmitettiin huoneenlämpötilaan, ja orgaaninen kerros pestiin kolme kertaa ammoniumhydroksidin/ammoniumkloridin seoksella 1:1 ja kahdesti kyllästetyllä suolaliuoksella. Muodostunut liuos kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin imussa, haihdutettiin kuiviin vakuumissa ja kromatografioitiin kolonnissa silikageelilla (20 % etyyliasetaatia/heksaaneja, 1 % trietyyliamiinia), jolloin saatiin otsikon yhdistettä kahtena komponenttina

30 $[1,03 \text{ g (saanto } 28,9 \text{ \%)} \text{ ja } 1,30 \text{ g (saanto } 44,1 \text{ \%)}]$.

Valmistus CDietyyli-3-bromi-4-fluori-N-syklopropylianiliinometyleeni-malonaatti

0,89 g:aan (4,13 mmoolia) dietyylietoksimetyleeni-malonaattia lisättiin 0,95 g (4,13 mmoolia) N-syklopropyyli-3-bromi-4-fluorianiliinia, jota oli valmistettu valmistuksen B mukaisesti. Seos lämmitettiin 150-160°C:seen typpi-atmosfäärin suojaamana. 1,5 tunnin kuluttua jäljellä oli jonkin verran lähtöainetta, joten reaktioseen lisättiin vielä dietyylietoksimetyleeni-malonaattia, jota seosta lämmitettiin 150-160°C:ssa yön ajan kokonaisreaktioajan ollessa 18 tuntia. Seos kromatografioitiin kolonnissa silikageelillä (5 % etyyliasettaattia/heksaaneja, 1 % trietyyliamiinia), jolloin saatiin 90,9 %:n saannoin (1,5 g) öljyä, jossa on tämän valmistuksen otsikon yhdistettä.

Edellä esitetty menettely toistettiin käyttämällä 0,69 g (3,0 mmoolia) N-syklopropyyli-3-bromi-4-fluorianiliinia ja 0,65 g (3,0 mmoolia) dietyylietoksimetyleeni-malonaattia reaktioajan ollessa 4 tuntia, jolloin kromatografioinnin jälkeen kolonnissa silikageelillä (1-15 % etyyliasettaattia/heksaaneja, 1 % trietyyliamiinia) saatiin 55 %:n saannoin (0,66 g) ruskeata öljyä, joka sisälsi tämän valmistuksen otsikon yhdistettä.

Valmistus DEtyyli-1-syklopropyyli-6-fluori-7-bromi-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksylaatti

14 ml:aan PPE:tä lisättiin 150°C:ssa hitaasti 2,14 g (5,35 mmoolia) valmistuksessa C valmistettua yhdistettä noin 72 ml:ssa eetteriä. Eetterin annettiin haihtua pois ja sisältöä sekoitettiin 60 minuuttia typpi-atmosfäärin suojaamana 150°C:ssa. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja sammutettiin deionoidulla vedellä. Muodostunut suspensio neutraloitiin hitaasti kyllästetyllä natriumvetykarbonaatilla ja sitten

sekoitettiin 3 tuntia. Sen jälkeen kun oli varmistettu pH:n pysyneen neutraalina, sakka otettiin talteen suodattamalla imussa, pestiin deionoidulla vedellä ja kuivattiin osittain ilmassa. Muodostunut kiinteä aine liuotettiin etyyliasettaatti/metyleenikloridi-seokseen 1:1, pestiin kolme kertaa deionoidulla vedellä, pestiin kahdesti kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivattiin sitten vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuos suodatettiin sitten imussa, konsentroitiin haihduttamalla kuiviin vakuu-

5
10

missa ja kromatografioitiin kolonnissa silikageelillä (75 % etyyliasettaattia/heksaaneja, 1 % trietyyliamiinia), jolloin saatiin 13 %:n saannoin (0,10 g) tämän valmistuksen otsikon yhdistettä ja 28 % (0,21 g) otsikon yhdisteen vastakkaista regioisomeeria.

15 Valmistus E

Etyyli-1-etyyli-6-fluori-7-bromi-1,4-dihydrokinol-4-
oni-3-karboksyylaatti

85 ml:aan vedetöntä dimetyyliformamidia lisättiin 6,05 g (19,3 mmoolia) 7-bromi-6-fluorikinoloni-etyyliesteriä, 6,06 g (38,5 mmoolia) etyylijodidia ja 8,0 g (57,9 mmoolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia typpi-atmosfäärin suojaamana. Reaktioseosta lämmitettiin 50°C:ssa yön ajan. Reaktioseos kaadettiin erotussuppiloon, jossa oli etyyliasettaatti/deionoitu vesi-seosta. Orgaaninen

20
25

kerros uutettiin sitten kolme kertaa deionoidulla vedellä, kerran kyllästetyllä suolaliuoksella ja sitten kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Sitten liuos suodatettiin imussa, konsentroitiin haihduttamalla kuiviin vakuu-

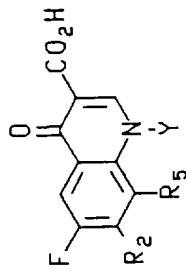
30

missa ja kromatografioitiin kolonnissa silikageelillä (70 % etyyliasettaattia/heksaaneja, 1 % trietyyliamiinia), jolloin saatiin kolmea erillistä tuotetta. Haluttua tämän valmistuksen yhdistettä saatiin tällöin kromatografioimalla saannoin 69,5 % (4,85 G) valkeana kiinteänä aineena.

Yhdisteiden bakteerien vastainen aktiivisuus




Keksinnön mukaisten yhdisteiden bakteerien vastainen vaikutus ilmenee seuraavasta taulukosta. Kokeet on suoritettu E. Steersin et al. menetelmällä, Antibiotics and Chemotherapy 9 (1959) 307. Tunnetun tekniikan tason perusteella ei ollut odotettavissa, että keksinnön mukaisilla yhdisteillä olisi bakteerien vastaista aktiivisuutta.

Taulukko



Minimiestopitoisuus (MIC) µg/ml

R ₂	R ₄	R ₅	S. aureus 01 A 106	S. aureus 01 A 539	S. aureus 01 A 540	E. rhusio 04 A 005	E. coli 51 A 124	E. coli 51 A 266	E. coli 51 A 53A	E. coli 51 A 540	P. aerug 52 A 104	S. chol 58 B 011	S. chol 58 B 015	S. chol 58 B 242
	F	-CH ₂ CH ₃	0.78	0.78	N.R.*	0.78	25	1.56	1.56	1.56	12.5	1.56	1.56	1.56
	H	-CH ₂ CH ₃	0.39	0.39	0.39	0.39	25	1.56	1.56	1.56	12.5	1.56	3.12	1.56
\equiv CCH ₂ OH	F	-CH ₂ CH ₃	1.56	1.56	1.56	1.56	>25	1.56	1.56	1.56	25	0.78	1.56	0.78
	H		0.20	0.39	0.10	0.20	6.25	0.39	0.39	0.39	1.56	0.39	0.39	0.39
CH=CH ₂	H	-CH ₂ CH ₃	0.39	0.39	0.39	0.39	>25	0.78	0.78	0.78	6.25	0.78	1.56	0.78
R ₁	R ₄	Y	S. ent 58 D 089	S. ent 58 D 106	S. ent 58 D 111	P. mult 59 A 066	P. mult 59 A 013	P. mult 59 A 046	P. haemo 59 B 018	P. haemo 59 B 046	P. haemo 59 B 061	B. bronch 73 A 006	B. bronch 73 A 009	M. bovis 93 A 001
	F	-CH ₂ CH ₃	1.56	1.56	1.56	0.20	0.20	0.10	0.20	0.39	0.39	6.25	6.25	>25

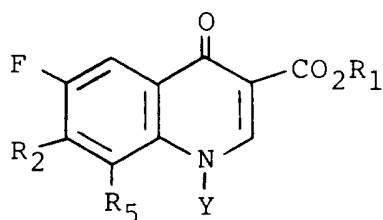
R ₂	R ₁	Y	S _{ent} 58 D 089	S _{ent} 56 D 108	S _{ent} 58 D 111	P _{mult} 59 A 066	P _{mult} 59 A 013	P _{mult} 59 A 048	P _{haemo} 59 B 018	P _{haemo} 59 B 046	P _{haemo} 59 B 061	B _{bronch} 73 A 006	B _{bronch} 73 A 009	M _{bovis} 93 A 001
	H	-CH ₂ CH ₃	1.56	3.12	1.56	0.10	0.39	0.10	0.39	0.39	N.R.	6.25	6.25	>25
^a CCH ₂ OH	F	-CH ₂ CH ₃	0.78	1.56	0.78	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	N.R.	25	25	>25
	H		0.39	0.39	0.39	<0.05	0.10	<0.05	<0.05	0.10	N.R.	6.25	6.25	12.5
CH=CH ₂	H	-CH ₂ CH ₃	0.39	0.20	0.78	0.39	0.20	0.10	0.10	0.39	N.R.	12.5	12.5	>25

* N.R. (ei ilmoitettu tuloksia)

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan (I) mukaisten, bakteerien vas-
taisten 6-fluori-1,4-dihydrokinol-4-oni-3-karboksyyliahap-
5 pojohdannaisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien
suolojen valmistamiseksi,

10



I


jossa R₅ on H tai F;

15

R₁ on H, (C₁₋₇)-alkyyli tai farmaseuttisesti hyväk-
syttävä kationi;

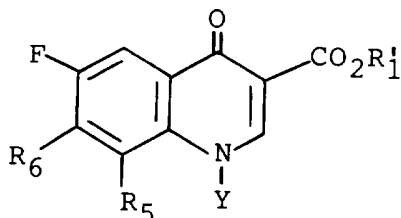
R₂ on vinyyli; W-substituoitu vinyyli, CH₃C≡C-;

20

W-CH₂C≡C-, syklopropyyli tai W  ; W on HO-(CH₂)_m;

m on 1 tai 2; ja
Y on (C₁₋₃)-alkyyli tai syklopropyyli, t u n n e t t u
siitä, että kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,
joissa R₁, R₅ ja Y ovat edellä määriteltyjä ja R₂ on
vinyyli tai CH₃C≡C-, R₂:n sisältävä metallo-orgaaninen
25 yhdiste, jossa R₂ on vinyyli tai CH₃C≡C-, kytketään siir-
tymämetalli-katalyytti-kytkennän avulla yhdisteen kanssa,
jonka kaava on

30



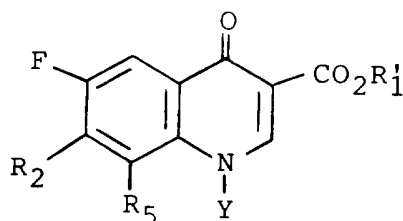
II

35

:

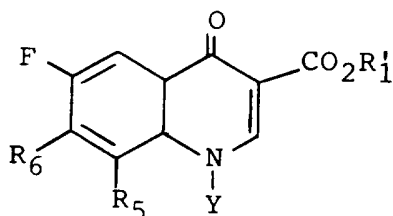
jossa R_5 ja Y ovat edellä määriteltyjä; R'_1 on (C_{1-7}) -alkyyli; ja R_6 on bromi, inertissä liuottimessa; ja kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_1 on H, hydrolysoidaan vastaavat esterit, joissa R_1 on alkyyli; ja

kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_1 , R_5 ja Y ovat edellä kaavan I yhteydessä määriteltyjä ja R_2 on syklopropyyli, syklisoidaan vinyylisubstituentti kaavan




mukaisessa yhdisteessä, jossa Y on edellä määritelty, R'_1 on (C_{1-7}) -alkyyli ja R_2 on vinyyli, diatsometaanin tai dijodimetäänin läsnäollessa sinkki-katalyytin kanssa; ja kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_1 on H, hydrolysoidaan vastaavat esterit, joissa R_1 on (C_{1-7}) -alkyyli; ja

kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_1 , R_5 , Y , W ja m ovat edellä kaavan I yhteydessä määriteltyjä ja R_2 on W -substituoitu vinyyli tai $W-CH_2C\equiv C-$, vastaava tetrahydropyranyylisuojattu propargyylialkoholimetalli-yhdiste kytketään katalyyttisesti kaavan

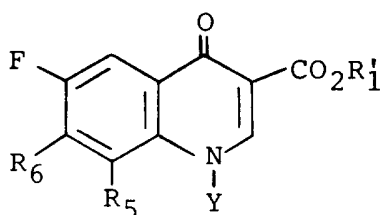


mukaisen yhdisteen kanssa, jossa Y on edellä määritelty; R'_1 on (C_{1-7}) -alkyyli; ja R_6 on bromi; tetrahydropyranyyli-

ryhmä poistetaan antamalla yhdisteen reagoida p-tolueeni-
sulfonihapon kanssa absoluuttisessa etanolissa; ja yhdis-
teiden valmistamiseksi, joissa R_2 on W-substituoitu vi-
nyyli, hydrataan vastaava yhdiste, edellyttäen, että kun
5 R_2 on cis-hydroksimetyyli-substituoitu vinyyli, silloin
yhdiste hydrataan ennen tetrahydropyranyyli-ryhmän pois-
tamista; ja kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,
joissa R_1 on H, hydrolysoidaan vastaavat esterit,
joissa R_1 on (C₁-C₇)-alkyyli, ja

10 kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,
joissa R_1 , R_5 , Y, W ja m ovat edellä kaavan I yhteydessä
määriteltyjä ja R_2 on W , vastaava tetrahydropyra-
nyyli-suojattu alkinyyli-metalliyhdiste kytketään kata-
lyyttisesti yhdisteen kanssa, jonka kaava on

15



20

jossa R_5 ja Y ovat edellä määriteltyjä; R_1 on (C₁₋₇)-al-
kyyli; ja R_6 on bromi; muodostunut yhdiste hydrataan
Lindlar'in katalyytillä; yhdiste syklisoidaan diatsome-
25 taanin läsnäollessa; tetrahydropyranyyli-ryhmä poistetaan
p-tolueenisulfonihapolla absoluuttisessa etanolissa; ja
kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_1
on H, hydrolysoidaan vastaavat esterit, joissa R_1 on
(C₁₋₇)-alkyyli.

30

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mu-
kainen yhdiste, jossa R_2 on syklopropyyli.

35

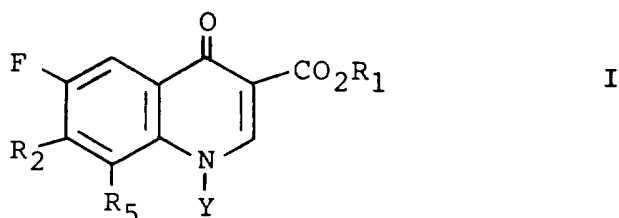
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mu-
kainen yhdiste, jossa R_2 ja Y ovat kumpikin syklopropyy-
li.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_1 on H.

Patentkrav


1. Förfarande för framställning av 6-fluor-1,4-
 dihydrokinol-4-on-3-karboxylsyra-derivat med formeln (I)
 5 och farmaceutiskt godtagbara salter därav,

10

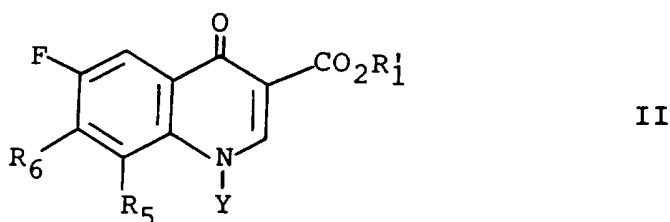


där R_5 är H eller F;

R_1 är H, (C_{1-7}) -alkyl eller en farmaceutiskt god-
 15 tagbar katjon;

R_2 är vinyl; en W-substituerad vinyl, $CH_3\equiv C-$; W-
 $CH_2C\equiv C-$, cyklopropyl eller W ; W är $HO-(CH_2)_m$; m
 är 1 eller 2; och Y är (C_{1-3}) -alkyl eller cyklopropyl,
 k ä n n e t e c k n a t därav, att för framställning av
 20 föreningar med formeln (I), i vilka R_1 , R_5 och Y är ovan
 definierade och R_2 är vinyl eller $CH_3C\equiv C-$, kopplas en me-
 tallorganisk förening, vilken innehåller R_2 och i vilken
 R_2 är vinyl eller $CH_3C\equiv C-$, medelst övergångsmetallkataly-
 satorkoppling med en förening, som har formeln

25



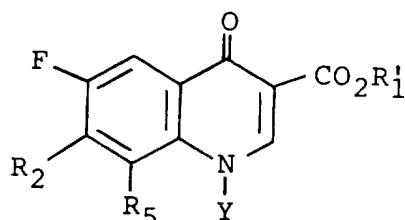
30

där R_5 och Y är ovan definierade; R_1' är (C_{1-7}) -alkyl; och
 R_6 är brom, i ett inert lösningsmedel; och för framställ-
 ning av föreningar med formeln I, där R_1 är H, hydrolyse-
 35 ras motsvarande estrar, där R_1 är alkyl; och

⋮

för framställning av föreningar med formeln I, där R_1 , R_5 och Y är ovan i samband med formeln I definierade och R_2 är cyklopropyl, cykliseras vinylsubstituenten i en förening med formeln

5



10

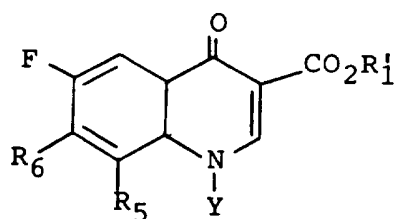
där Y är ovan definierad, R_1' är (C_{1-7}) -alkyl och R_2 är vinyl, i närvaro av diazometan eller diiodmetan med en zink-katalysator; och för framställning av föreningar med formeln I, där R_1 är H, hydrolyseras motsvarande estrar, där R_1 är (C_{1-7}) -alkyl; och

15

för framställning av föreningar med formeln I, där R_1 , R_5 , Y , W och m är ovan i samband med formeln I definierade och R_2 är en W -substituerad vinyl eller $W-CH_2C\equiv C-$, kopplas motsvarande tetrahydropyranylskyddad propargylalkoholmetallförening katalytiskt med en förening, som har formeln

20

:25




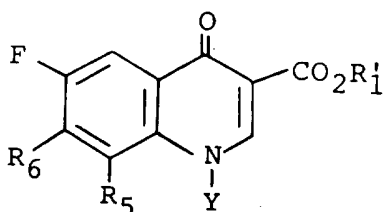
30

där Y är ovan definierad; R_1' är (C_{1-7}) -alkyl; och R_6 är brom; tetrahydropyranylgruppen avlägsnas genom att omsätta föreningen med p -toluensulfonsyra i absolut etanol; och för framställning av föreningar, där R_2 är en W -substituerad vinyl, hydreras motsvarande förening, förut-

35

satt, att då R_2 är en cis-hydroximetyl-substituerad vinyl, hydreras föreningen före avlägsnandet av tetrahydropyranylgruppen; och för framställning av föreningar med formeln I, där R_1 är H, hydrolyseras motsvarande estrar, där R_1 är (C₁-C₇)-alkyl, och

för framställning av föreningar med formeln I, där R_1 , R_5 , Y, W och m är ovan i samband med formeln I definierade och R_2 är W , kopplas motsvarande tetrahydropyranylskyddade alkinylmetallförening katalytiskt med en förening, som har formeln



där R_5 och Y är ovan definierade; R_1' är (C₁₋₇)-alkyl; och R_6 är brom; den bildade föreningen hydreras med Lindlars katalysator; föreningen cykliseras i närvaro av diazometan; tetrahydropyranylgruppen avlägsnas med p-toluensulfonsyra i absolut etanol; och för framställning av föreningar med formeln I, där R_1 är H, hydrolyseras motsvarande estrar, där R_1 är (C₁₋₇)-alkyl.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln (I), där R_2 är cyklopropyl.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln (I), där R_2 och Y båda är cyklopropyl.

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln (I), där R_1 är H.