



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 4952/81

(22) Indleveringsdag: 09 nov 1981

(41) Alm. tilgængelig: 11 maj 1982

(44) Fremlagt: 06 maj 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 10 nov 1980 JP 158652/80 24 apr 1981 JP 63170/81

(71) Ansøger: *Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.; No. 9, Kandatsukasa-cho 2-chome; Chiyoda-ku; Tokyo, JP

(72) Opfinder: Hiroshi *Ishikawa; JP, Testuyuki *Uno; JP, Masanobu *Kano; JP, Kazuyuki *Nakagawa; JP

(51) Int.Cl.⁵

C 07 D 455/04

C 07 D 471/06

/(C 07 D 471/06

C 07 D 221:00)

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af benzoheterocycliske forbindelser eller farmaceutisk acceptable salte deraf

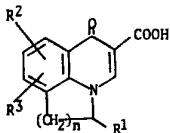
(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 1493/79 (160306)

(57) Sammendrag:

4952-81

De benzoheterocycliske forbindelser har den almene formel I



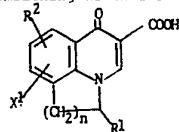
I

hvor R er hydrogen eller lavere alkyl, R² er hydrogen eller halogen, R³ er eventuelt hydroxymethylsubstitueret 1-pyrrolidinyl, 1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl, oxo- eller lavere halogenalkylsubstitueret 1-piperazinyl eller en gruppe med formelen



hvor R⁴ er hydrogen, lavere alkyl, lavere alkoxy,

hydroxy, phenyl-lavere alkyl, lavere alkanoyloxy, eventuelt lavere alkyl- eller lavere alkanoylsubstitueret amino, oxo eller carbamoyl, Z er oxygen, svovl eller methylen, m er 1 eller 2, og n er 1 eller 2, forudsat, at R³ ikke bør være lavere halogenalkylsubstitueret 1-piperazinyl, når n er 2. Forbindelserne med formlen I samt deres farmaceutisk acceptable salte har antibakteriel virkning og kan fremstilles ved omsætning af en forbindelse med formlen II



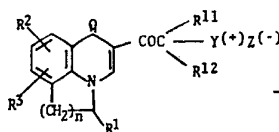
II

hvor R¹, R² og n har de samme betydninger som ovenfor, og X¹ er halogen, lavere alkansulfonyloxy eller arylsulfonyloxy, med en forbindelse med formlen III



III

hvor R³ har samme betydning som ovenfor, eller ved hydrolyse af en forbindelse med formlen Ib



Ib

hvor R¹, R², R³ og n har de samme betydninger som ovenfor, R¹¹ og R¹² hver er hydrogen eller lavere alkyl, Y er en aromatisk heterocyclisk ring, der indeholder et tertiært nitrogenatom, hvorigennem den er forbundet, eller trialkylamin, og Z en anion.

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte benzoheterocycliske forbindelser med den i krav 1's indledning angivne almene formel I eller farmaceutisk acceptable salt deraf, hvilke forbindelser og salte er anvendelige som antimikrobielle midler, og fremgangsmåden er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

- Det er kendt, at visse typer polyheterocycliske forbindelser har antimikrobiel virkning. F.eks. angives i US patent nr. 3.917.609 til Gerster et al. substituerede derivater af 1,2-dihydro-6-oxo-6H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin, der er anvendelige som antimikrobielle midler eller som mellemprodukter til fremstilling af antimikrobielle midler.
- Endvidere anfører US patenterne nr. 3.896.131, 3.985.882, 3.969.463, 4.001.243 og 4.014.877 til Gerster et al, GB A-2057440 og japansk patentansøgning (OPI) nr. 30964/81 6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizinderivater med antimikrobiel virkning.
- Endvidere angiver GB-A-2020279 6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizin-2-carboxylsyrederivater og 1,2-dihydro-6-oxo-6H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-5-carboxylsyrederivater med antibakteriel virkning samt 1,2-dihydro-6-oxo-6H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-5-carboxylsyrederivater med antibakteriel virkning.

De benzoheterocycliske forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen er imidlertid strukturelt forskellige fra sådanne quinolin- og quinolizinforbindelser.

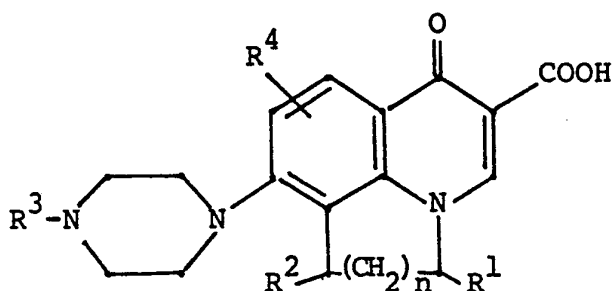
- De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede benzoheterocycliske forbindelser har antimikrobiel virkning og lav toxicitet og de er effektive mod bakterier, der er resistente overfor konventionelle antibiotika såsom penicillin, ampicillin, streptomycin, osv.

Fra beskrivelsen til dansk patentansøgning nr. 1493/79 kendes ganske vist med de omhandlede forbindelser nært beslægtede piperazinylbenzoheterocycliske forbindel-

2

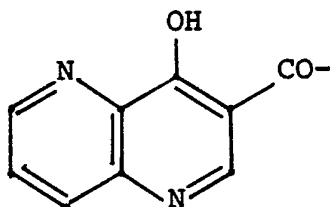
ser, nemlig forbindelser med den almene formel

5



- 10 hvori R^1 betegner hydrogen eller lavere alkyl, R^2 betegner hydrogen, R^3 betegner hydrogen, lavere alkyl, lavere alkanoyl, lavere alkansulfonyl, phenylalkyl, benzoyl, p-toluensulfonyl eller en gruppe med formelen

15

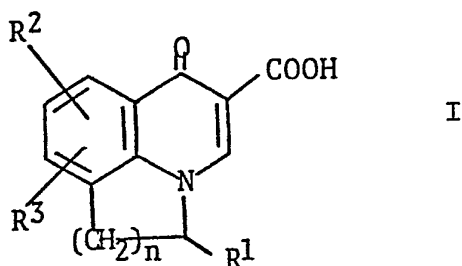


- 20 R^4 betegner hydrogen eller halogen, n betegner 0 eller 1, eller R^1 og R^2 kan sammen med de carbonatomer, til hvilke de er knyttet, danne en cyclohexanring, når n er 0, og farmaceutisk acceptable salte deraf.

De ved fremgangsmåder ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser er imidlertid disse kendte forbindelser virkningsmæssigt overlegne, som det vil fremgå af nedenstående forsøgsdata.

De omhandlede benzoheterocycliske forbindelser har den almene formel I

30



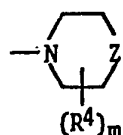
I

35

hvor R^1 er et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe, R^2 er et hydrogen- eller halogenatom, R^3 er en 1-pyrro-

lidinylgruppe, der kan være substitueret med en hydroxymethylgruppe, en 1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridylgruppe, en 1-piperazinylgruppe substitueret med en oxogruppe eller en lavere halogenalkylgruppe, eller en gruppe med form-

5 len



10 hvori R^4 er et hydrogenatom, en lavere alkyl-, lavere alkoxy-, hydroxy-, phenyl-lavere alkyl- eller lavere alkanoyloxygruppe eller en aminogruppe, der eventuelt er substitueret med en lavere alkylgruppe eller en lavere alkanoylgruppe, en oxogruppe eller en carbamoylgruppe,

15 Z er et oxygen- eller svovlatom eller en methylen- eller methyldi- gruppe, m er 1 eller 2, og n er et heltal med værdien 1 eller 2, med det forbehold, at såfremt n er 2, er R^3 ikke en 1-piperazinylgruppe, der er substitueret med en lavere halogenalkylgruppe, eller er farmaceutisk acceptable

20 salte deraf.

Udtrykket "lavere alkyl", som det anvendes her, betegner en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med fra 1 til 6 carbonatomer, såsom en methyl-, ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, tert.butyl-, pentyl-,

25 hexylgruppe og lignende.

Udtrykket "halogen", som det anvendes her, inkluderer et fluor-, chlor-, brom- og et iodatom.

Udtrykket "phenyl-lavere alkyl", som det anvendes her, angiver en phenylalkylgruppe med fra 1 til

30 6 carbonatomer i alkylgruppen. Alkylgruppen kan være ligekædet eller forgrenet. Eksempler på phenylalkylgruppen inkluderer benzyl, 1-phenylethyl, 2-phenylethyl, 1-phenylpropyl, 2-phenylpropyl, 3-phenylpropyl, 1-phenylbutyl, 2-phenylbutyl, 3-phenylbutyl, 4-phenyl-

35 butyl, 1,1-dimethyl-2-phenylethyl, 5-phenylpentyl, 6-phenylhexyl, 2-methyl-3-phenylpropyl og lignende.

Udtrykket "lavere alkanoyloxy", som det anvendes her, angiver en ligekædet eller forgrenet alkanoyl-

oxygruppe med 1 til 6 carbonatomer, såsom formyloxy, acetyloxy, propionyloxy, butyryloxy, isobutyryloxy, valeryloxy, hexanoyloxy og lignende.

Udtrykket "lavere alkanoyl", som anvendt her, angiver en ligekædet eller forgrenet alkanoylgruppe med fra 1 til 6 carbonatomer, såsom formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, hexanoyl og lignende.

Udtrykket "aminogruppe, der eventuelt er substitueret med en lavere alkylgruppe eller en lavere alkanoylgruppe", som anvendt her, angiver en aminogruppe, der eventuelt er substitueret med en eller to ligekædede eller forgrenede alkylgrupper, der hver har 1 til 6 carbonatomer eller med en ligekædet eller forgrenet alkanoylgruppe med fra 1 til 6 carbonatomer, såsom en amino-, N-methylamino-, N-ethylamino-, N-propylamino-, N-isopropylamino-, N-butylamino-, N,N-dimethylamino-, N,N-diethylamino-, N-methyl-N-ethylamino-, N,N-dipropylamino-, N,N-diisopropylamino-, N,N-dibutylamino-, N-methyl-N-tert.butylamino-, formylamino-, acetylamino-, propionylamino-, butyrylamino-, isobutyrylamino-, valerylamino-, hexanoylaminogruppe og lignende.

Udtrykket "lavere halogenalkyl", som det anvendes her, angiver en ligekædet eller forgrenet halogenalkylgruppe med 1 til 6 carbonatomer, såsom trifluormethyl, trichlormethyl, dichlormethyl, tribrommethyl, 2,2,2-trifluorethyl, 2,2,2-trichlorethyl, 2-chlorethyl, 1,2-dichlorethyl, 3,3,3-trichlorpropyl, 3-fluorpropyl, 4-chlorbutyl, 3-fluorpropyl, pentafluorethyl og lignende.

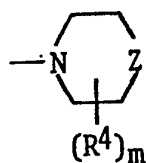
Udtrykket "1-piperazinylgruppe substitueret med en oxogruppe eller en lavere halogenalkylgruppe", som anvendt her, angiver en 1-piperazinylgruppe, der er substitueret med en oxogruppe eller en ligekædet eller forgrenet halogenalkylgruppe med fra 1 til 6 carbonatomer, såsom 3-oxo-1-piperazinyl, 4-trifluormethyl-1-piperazinyl, 4-trichlormethyl-1-piperazinyl,

4-tribrommethyl-1-piperaziny1, 4-(2,2,2-trifluorethyl)-1-piperaziny1, 4-(2,2,2-trichlorethyl)-1-piperaziny1, 4-(2,2,2-tribromethyl)-1-piperaziny1, 4-(1,2-dichloroethyl)-1-piperaziny1 og lignende.

- 5 Eksempler på "1-pyrrolidiny1gruppe , der eventuelt er substitueret med en hydroxymethylgruppe", som det anvendes her, inkluderer 1-pyrrolidiny1, 2-hydroxymethyl-1-pyrrolidiny1 og 3-hydroxymethyl-1-pyrrolidiny1.

Eksempler på den gruppe, der har form1len

10



- 15 som den anvendes her, inkluderer 1-piperidyl, 4-hydroxy-1-piperidyl, 3-hydroxy-1-piperidyl, 2-hydroxy-1-piperidyl, 3,4-dihydroxy-1-piperidyl, 2,3-dihydroxy-1-piperidyl, 3,5-dihydroxy-1-piperidyl, 4-methyl-1-piperidyl, 3,5-dimethyl-1-piperidyl, 2-methyl-1-piperidyl, 3-methyl-1-piperidyl, 4-butyl-1-piperidyl, 4-methoxy-1-piperidyl, 3-methoxy-1-piperidyl, 2-methoxy-1-piperidyl, 3,4-dimethoxy-1-piperidyl, 4-butoxy-1-piperidyl, 4-benzyl-1-piperidyl, 3-benzyl-1-piperidyl, 4-(4-phenylbutyl)-1-piperidyl, 4-carbamoyl-1-piperidyl, 2-carbamoyl-1-piperidyl, 3-carbamoyl-1-piperidyl, 4-acetyloxy-1-piperidyl, 3-acetyloxy-1-piperidyl, 2-acetyloxy-1-piperidyl, 4-butyryloxy-1-piperidyl, 4-N,N-dimethylamino-1-piperidyl, 2-N,N-dibutylamino-1-piperidyl, 4-acetylamino-1-piperidyl, 2-acetylamino-1-piperidyl, 3-acetylamino-1-piperidyl, 4-butyrylamino-1-piperidyl, 4-amino-1-piperidyl, 2-amino-1-piperidyl, 3-amino-1-piperidyl, 4-oxo-1-piperidyl, 2-oxo-1-piperidyl, 3-oxo-1-piperidyl, 3-hydroxymorpholino, morpholino, 3-hydroxythiomorpholino, thiomorpholino, 3-acetyloxymorpholino, 2-hydroxymorpholino, 3-methoxymorpholino og 3-carbamoylmorpholino.

Vedrørende grupperne R^1 foretrækkes en lavere alkylgruppe. Blandt de lavere alkylgrupper foretrækkes

en methyl- og en ethylgruppe, idet en methylgruppe foretrækkes mest.

Vedrørende substituenterne R^2 foretrækkes et halogenatom. Blandt halogenatomerne foretrækkes
5 chlor og fluor, idet fluor er det mest foretrukne.

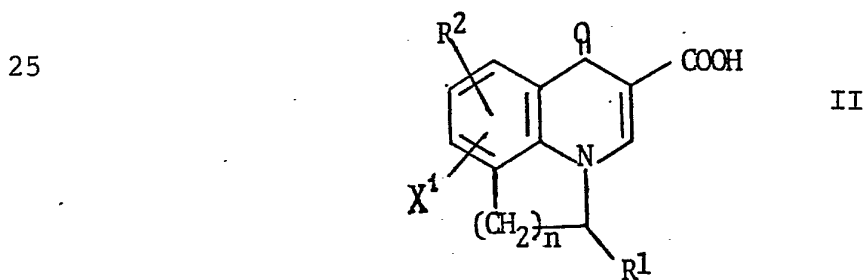
Den stilling i den benzoheterocycliske ring, hvortil substituenten R^2 er knyttet, er fortrinsvis 8-stillingen, såfremt n er 1, og 9-stillingen, såfremt n er 2.

10 På den anden side er den stilling i den benzoheterocycliske ring, hvortil substituenten R^3 er knyttet, fortrinsvis 9-stillingen, såfremt n er 1, og 8-stillingen, såfremt n er 2.

Det foretrækkes, at n er 2.

15 Foretrukne eksempler på substituenterne R^3 inkluderer 1-piperidyl, morpholino og thiomorpholino, idet hver af disse eventuelt er substitueret med 1 eller 2 blandt hydroxy og lavere alkanoyloxy, idet 4-hydroxy-1-piperidyl, 3-hydroxy-1-piperidyl, 2-hydroxy-
20 1-piperidyl, morpholino, thiomorpholino og 4-acetyloxy-1-piperidyl er de mest foretrukne.

Ved fremgangsmåde a) ifølge opfindelsen omsætter man en benzoheterocyclisk forbindelse med formlen II



30

hvor R^1 , R^2 og n har den samme betydning som anført ovenfor, og X^1 er et halogenatom, en lavere alkansulfonyloxygruppe eller en arylsulfonyloxygruppe, omsættes med en forbindelse med formlen III

35



hvor R^3 har samme betydning som defineret ovenfor.

Udtrykket "lavere alkansulfonyloxy", som anvendt her, angiver en ligekædet eller forgrenet alkan-

sulfonyloxygruppe med fra 1 til 4 carbonatomer, såsom methansulfonyloxy, ethansulfonyloxy, propansulfonyloxy, isopropansulfonyloxy, butansulfonyloxy, tert.-butansulfonyloxy og lignende.

- 5 Udtrykket "arylsulfonyloxy", som anvendt her, inkluderer benzensulfonyloxy, naphthalensulfonyloxy og lignende. Arylringen, der er inkluderet i arønsulfonyloxygruppen, kan være substitueret med et eller flere halogenatomer, en lavere alkylgruppe, en hydroxygruppe, en nitrogruppe og lignende.

- 10 Nærmere beskrevet er forholdet mellem forbindelsen med formlen III og forbindelsen med formlen II ved omsætningen af forbindelsen med formlen II med forbindelsen med formlen III ikke specielt begrænset og kan varieres bredt. I almindelighed kan omsætningen udføres under anvendelse af mindst en ækvimolær mængde og fortrinsvis fra 1 til 6 mol forbindelse med formlen III pr. mol forbindelse med Formel II.

- Omsætningen kan udføres i et inært opløsningsmiddel. Eksempler på egnede inerte opløsningsmidler inkluderer vand, lavere alkoholer, såsom methanol, ethanol, isopropanol, butanol, amylalkohol, isoamylalkohol osv., aromatiske carbonhydrider, såsom benzen, toluen, xylen osv., ethere, såsom tetrahydrofuran, dioxan, diglym (diethylenglycoldimethylether) osv., dimethylsulfoxid, dimethylformamid, hexamethylphosphortriamid og lignende, idet dimethylsulfoxid, dimethylformamid og hexamethylphosphortriamid foretrækkes.

- Den ovennævnte omsætning kan udføres i nærværelse af en syreacceptor i en mængde på mindst en omtrent ækvimolær mængde og fortrinsvis fra 1 til 2 mol syreacceptor pr. mol forbindelse med formlen II. Eksempler på egnede syreacceptorer inkluderer alkali-metalhydroxider, såsom natriumhydroxid, kaliumhydroxid osv., uorganiske carbonater, såsom natriumcarbonat, kaliumcarbonat, kaliumhydrogencarbonat, natriumhydrogencarbonat osv., tertiære aminer, såsom pyridin, quinolin, N-methylpyrrolidon, triethylamin osv.

Den ovennævnte omsætning kan udføres i et inert opløsningsmiddel ønskeligt under forhøjet tryk, dvs. ved et tryk på fra ca. 1 til 20 atm. (atmosfærer), og fortrinsvis fra 1 til 10 atm., ved en temperatur
5 fra ca. 100 til 250°C, og fortrinsvis fra 140 til 200°C i et tidsrum fra ca. 5 til ca. 20 timer, hvorved der fremstilles de omhandlede forbindelser med ovenstående formel I.

De benzoheterocycliske forbindelser med formlen
10 II, der kan anvendes som udgangsmateriale til fremstilling af de omhandlede forbindelser med ovenstående formel I, er kendte forbindelser, der er beskrevet i USA patenterne nr. 3.917.609, 3.896.131, 3.985.882, 3.969.463, 4.001.243 og 4.014.877.

15 Endvidere er forbindelserne med formlen III, et andet udgangsmateriale ved fremgangsmåde a) ifølge opfindelsen, kendte og kommercielt tilgængelige.

Blandt forbindelserne med formlen I kan de, hvori R⁴ er en lavere alkanoyloxygruppe eller en
20 aminogruppe, der er substitueret med en lavere alkanoylgruppe, fremstilles ved acylering af en tilsvarende forbindelse med formlen I, hvori R⁴ er en hydroxygruppe eller en aminogruppe, med et acyleringsmiddel.

Eksempler på egnede acyleringsmidler inkluderer lavere alkansyrer, såsom eddikesyre, propionsyre,
25 smørsyre, isosmørsyre osv., disses syreanhydrider såsom eddikesyreanhydrid eller syrehalogenider deraf, såsom acetylchlorid, propionylbromid, butyrylbromid, isobutyrylbromid osv. Når der anvendes lavere alkansyre-
30 hydrider og syrehalogenider som acyleringsmiddel, udføres acyleringsreaktionen i nærværelse af en basisk forbindelse.

Anvendelige basiske forbindelser inkluderer f.eks. alkalimetaller, såsom natrium, kalium og lig-
35 nende, hydroxider, carbonater og hydrogencarbonater deraf, såsom natriumhydroxid, kaliumhydroxid, natriumcarbonat, kaliumcarbonat, natriumhydrogencarbonat og lignende, aromatiske aminer, såsom pyridin, piperidin

og lignende. Blandt disse foretrækkes kaliumcarbonat.

Den ovennævnte omsætning kan forløbe enten i fravær af opløsningsmidler eller i nærværelse af et opløsningsmiddel. I almindelighed udføres omsætningen i nærværelse af et egnet opløsningsmiddel. Eksempler på egnede opløsningsmidler, der kan anvendes, inkluderer ketoner, såsom acetone, methylethylketon og lignende, ethere såsom diethylether, dioxan og lignende, aromatiske carbonhydrider såsom benzen, toluen, xylen og lignende samt vand. Blandt disse foretrækkes acetone og vand.

En egnet mængde acyleringsmiddel ligger fra en ækvimolær mængde til et stort overskud, i almindelighed ved 5 til 10 mol pr. mol udgangsforbindelse.

Omsætningen kan udføres ved en temperatur fra ca. 0 til ca. 150°C, fortrinsvis fra 0 til 80°C, og færdiggøres i almindelighed på ca. 1 til ca. 20 timer. Når der anvendes lavere alkansyrer som acyleringsmiddel, kan acyleringsreaktionen med fordel udføres ved tilsætning af en mineralsyre, såsom svovlsyre, saltsyre og lignende eller en sulfonsyre, såsom p-toluensulfonsyre, benzensulfonsyre, ethansulfonsyre og lignende som dehydratiseringsmiddel i reaktionssystemet og opretholdelse af reaktionstemperaturen, fortrinsvis ved 50 til 120°C.

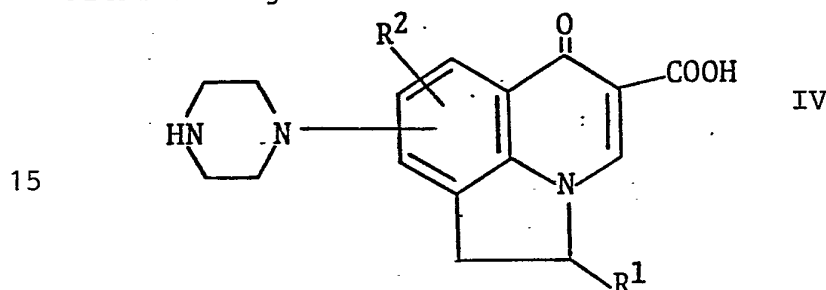
Blandt forbindelserne med formlen I kan de, hvori R⁴ er en hydroxy- eller en aminogruppe også fremstilles ved hydrolyse af en tilsvarende forbindelse med formlen I, hvori R⁴ er en lavere alkanoyloxy- eller en aminogruppe, der er substitueret med en lavere alkanoylgruppe.

Hydrolysen kan udføres i et egnet opløsningsmiddel i nærværelse af en syre eller en base. Eksempler på egnede opløsningsmidler inkluderer vand, lavere alkoholer, såsom methanol, ethanol, isopropanol og lignende, ethere, såsom dioxan, tetrahydrofuran og lignende samt blandinger deraf. Som syre kan der anvendes mineralsyrer, såsom saltsyre, svovlsyre, hydrogenbromid-

syre og lignende. Som baser kan der anvendes metalhydroxider, såsom natriumhydroxid, kaliumhydroxid, calciumhydroxid og lignende.

Den ovennævnte omsætning kan i almindelighed
5 forløbe ved fra stuetemperatur til 150°C, fortrinsvis fra 80 til 120°C, og afsluttes i almindelighed på ca. 1 til 15 timer.

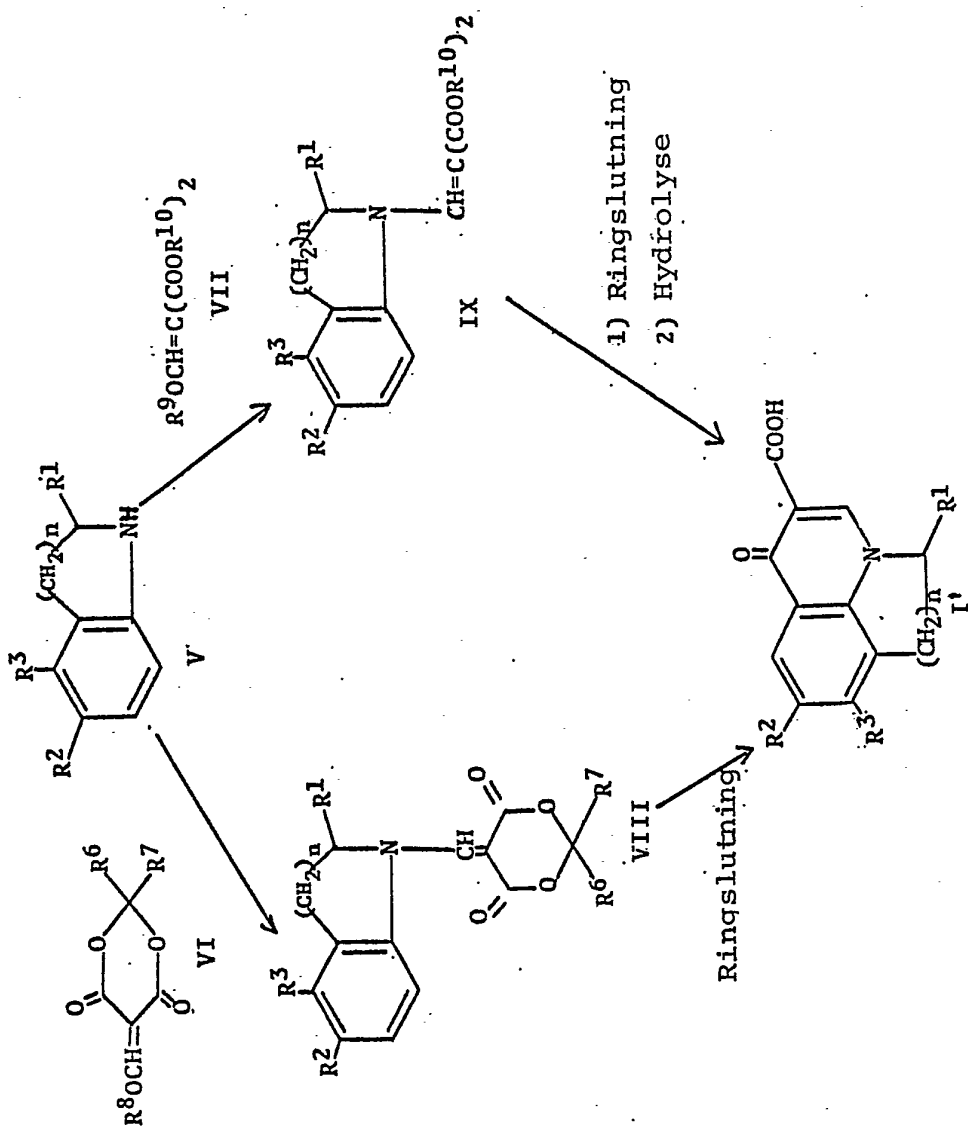
Blandt forbindelserne ifølge opfindelsen kan
de, hvori R³ er en 1-piperazinyldgruppe, der er substi-
10 tueret med en halogenalkylgruppe, fremstilles ved fremstilling af en forbindelse med formlen IV



hvor R¹ og R² har den samme betydning, som defineret
20 tidligere, efter den fremgangsmåde, der er beskrevet ovenfor, og derefter omsætning af forbindelsen med formlen IV med en lavere halogenalkan. Ved den ovennævnte omsætning kan der anvendes en konventionel dehydrohalogeneringsreaktion. Nærmere kan den ovennævnte om-
25 sætning udføres i et opløsningsmiddel, såsom vand, lavere alkoholer, såsom methanol, ethanol, isopropanol og lignende, ketoner, såsom acetone, methylethylketon og lignende, ethere, såsom diethylether, dioxan og lignende, og aromatiske carbonhydrider, såsom benzen, toluen,
30 xylen og lignende, i nærværelse af et egnet dehydrohalogeneringsmiddel, såsom natriumhydroxid, kaliumhydroxid, kaliumcarbonat, natriumcarbonat, metallisk natrium, metallisk kalium, pyridin, piperidin og lignende. Mængden af lavere halogenalkan, der skal anvendes, ligger
35 fra 1 mol til en overskydende mængde, fortrinsvis 1 til 3 mol, pr. mol forbindelse med formlen IV. Omsætningen kan forløbe ved stuetemperatur til 150°C, fortrinsvis fra 50 til 120°C, og afsluttes i almindelighed på ca. 1 til 12 timer.

Forbindelserne med formlen I' kan også fremstilles ved fremgangsmåde c) ifølge opfindelsen som belyst i nedenstående reaktionsskema 1.

Reaktionschema 1



I de ovenstående formler har R^1 , R^2 , R^3 og n den samme betydning, som defineret tidligere, og R^6 , R^7 , R^8 , R^9 og R^{10} er hver en lavere alkylgruppe.

Omsætningen mellem forbindelsen med formlen V og forbindelsen med formlen VI kan udføres i fravær af opløsningsmidler eller i et egnet opløsningsmiddel. Eksempler på egnede opløsningsmidler inkluderer alkoholer, såsom methanol, ethanol, isopropanol og lignende, aromatiske carbonhydrider, såsom benzen, toluen og lignende, acetonitril, dimethylformamid, dimethylsulf-oxid, hexamethylphosphortriamid og lignende. Det foretrækkes at omsætningen udføres i fravær af opløsningsmidler. Mængden af forbindelse med formlen VI, der skal anvendes, er i almindelighed mindst 1 mol, fortrinsvis 1 til 1,5 mol, pr. mol forbindelse med formlen V. Reaktionstemperaturen er i almindelighed fra stuetemperatur til ca. 150°C , fortrinsvis 60 til 120°C , og omsætningen kan i almindelighed færdiggøres på ca. 1/2 til 6 timer, hvorved der straks dannes forbindelsen med formlen VIII.

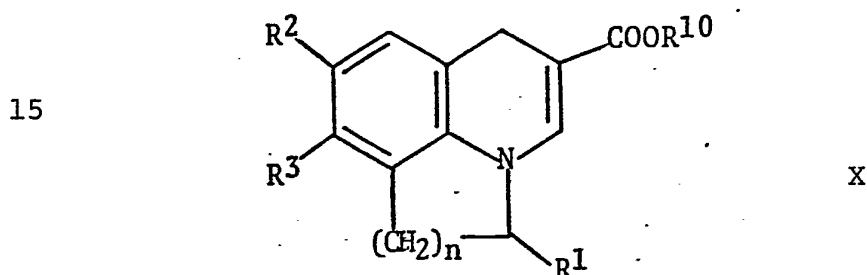
Omsætningen mellem forbindelsen med formlen V og forbindelsen med formlen VII kan udføres på analog vis svarende til omsætningen mellem forbindelserne med formlen V og forbindelsen med formlen VI, hvorved der straks dannes forbindelsen med formlen IX.

Ringslutningsreaktionen for forbindelsen med formlen VIII eller IX kan udføres under anvendelse af forskellige konventionelle ringslutningsreaktioner, såsom ringslutning ved opvarmning, ringslutning med et surt stof, såsom phosphoroxychlorid, phosphorpentachlorid, phosphortrichlorid, tionylchlorid, koncentreret svovlsyre, polyphosphorsyre og lignende. Såfremt ringslutningen udføres ved opvarmning, kan reaktionen foregå i et opløsningsmiddel, såsom carbonhydrider og ethere begge med et højt kogepunkt, f.eks. tetralin, diphenylether, diethylenglycol, dimethylether og lignende ved en temperatur på i almindelig 100 til 250°C , fortrinsvis 150 til 200°C . Når ringslutningen udføres

med et surt stof, kan omsætningen udføres i nærværelse af fra 1 mol til en overskydende mængde, fortrinsvis 10 til 20 mol surt stof, pr. mol forbindelse med form-
len VIII eller IX ved en temperatur på i almindelighed
5 100 til 150°C i ca. 1/2 til 6 timer.

Såfremt en forbindelse med formlen II anvendes som udgangsforbindelse, kan en forbindelse med form-
len I opnås efter den ovenstående ringslutningsreaktion.

10 Endvidere kan der, såfremt der anvendes en forbindelse med formlen IX som udgangsforbindelse, opnås en forbindelse med formlen X



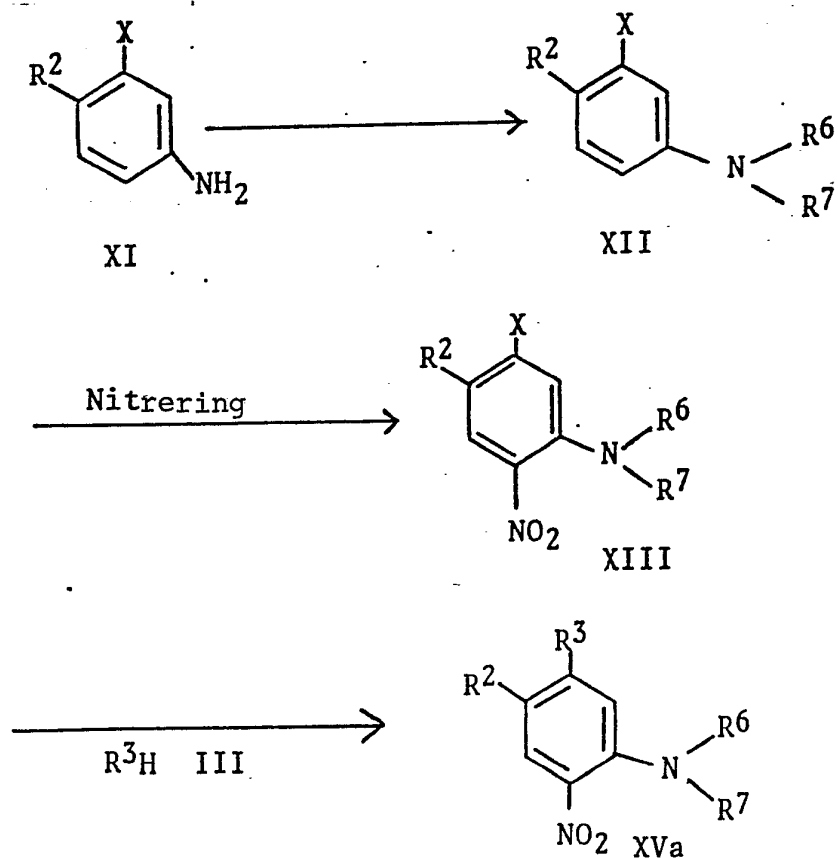
20 hvori R^2 , R^3 , R^{10} og n har de samme betydninger som tidligere, efter den ovenstående ringslutningsreaktion, og forbindelsen med formlen X kan med eller uden isolering underkastes den efterfølgende hydrolyse.

Hydrolysen af forbindelsen med formlen X kan
25 udføres ved konventionelle fremgangsmåder, f.eks. i nærværelse af en konventionel katalysator, såsom en basisk forbindelse, f.eks. natriumhydroxid, kaliumhydroxid, bariumhydroxid og lignende, en mineralsyre, f.eks. svovlsyre, saltsyre, salpetersyre eller en orga-
30 nisk syre, f.eks. eddikesyre, aromatisk sulfonsyre og lignende. Omsætningen kan i almindelighed udføres i et konventionelt opløsningsmiddel, såsom vand, methanol, ethanol, isopropanol, dioxan, ethylenglycol, acetone, methylethylketon, eddikesyre og lignende. Reak-
35 tionstemperaturen er i almindelighed fra stuetemperatur til 200°C, fortrinsvis 50 til 150°C. Herved kan forbindelsen med formlen I fremstilles.

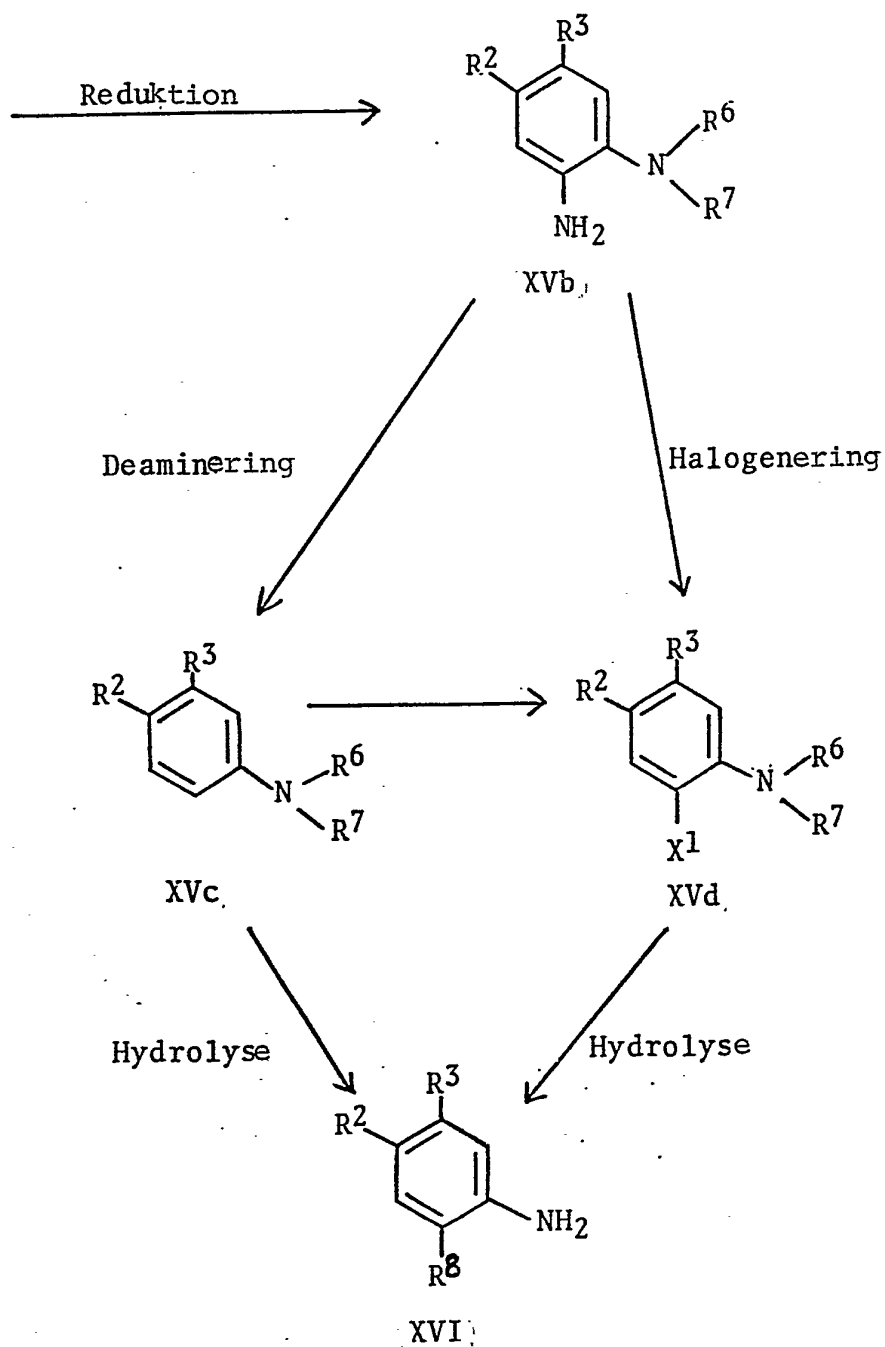
Forbindelserne med formlen V, der anvendes ved fremgangsmåde c)

ifølge opfindelsen, er hidtil ukendte forbindelser og kan fremstilles efter reaktionsskemaerne 2, 3, 4 og 5 nedenfor.

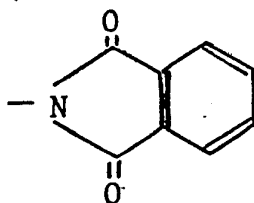
Reaktionsskema 2



fortsat



I de ovenstående formler er R⁶ et hydrogenatom, R⁷ en lavere alkanoylgruppe, eller R⁶ og R⁷ kan sammen med det nitrogenatom, hvortil de er bundet, danne en gruppe med formelen



5

R^8 er et hydrogenatom eller et halogenatom, X og X^1 hver et halogenatom, og R^2 og R^3 har den samme betydning, som defineret tidligere.

- 10 I det ovenstående reaktionsskema 2 kan omdannelsen af et anilinderivat med formlen XI til et anilinderivat med formlen XII udføres ved at omsætte forbindelsen med formlen XI med et syreanhydrid eller syrehalogenid i et opløsningsmiddel. Eksempler på egnede
 15 opløsningsmidler, der kan anvendes, inkluderer lavere alkoholer, såsom methanol, ethanol, isopropanol og lignende, ethere, såsom dioxan, THF og lignende, eddikesyre, pyridin, DMF, DMSO, HMTA og lignende. Som syreanhydrid kan der f.eks. anvendes eddikesyreanhydrid, phthalsyreanhydrid og lignende, og som syrehalogenid kan der f.eks.
 20 anvendes acetylchlorid, propionylchlorid, butyrylbromid og lignende. Mængden af syreanhydrid eller syrehalogenid, der skal anvendes, er mindst ca. 1 mol, fortrinsvis 1 til 3 mol, pr. mol anilinderivat XI. Omsætningen kan
 25 i almindelighed udføres ved en temperatur fra stuetemperatur til ca. 200°C , fortrinsvis stuetemperatur til 160°C og afsluttes i almindelighed på 1/2 til 5 timer.

- Nitrering af forbindelsen med formlen XII kan udføres under anvendelse af et vilkårligt konventionelt
 30 nitreringsmiddel, f.eks. rygende svovlsyre, koncentreret salpetersyre, blandede syrer (en blanding af salpetersyre og svovlsyre, rygende svovlsyre, phosphorsyre eller eddikesyreanhydrid), alkalimetallnitrat, såsom kaliumnitrat, natriumnitrat og lignende svovlsyre. Den
 35 mængde nitreringsmiddel, der skal anvendes, er i almindelighed mindst ca. 1 mol, fortrinsvis 1 til 1,5 mol, pr. mol forbindelse med formlen XII. Omsætningen kan

udføres ved en temperatur på i almindelighed -20 til 50°C , fortrinsvis -10°C til stuetemperatur og afsluttes i almindelighed på ca. 1 til 7 timer.

Omsætningen mellem forbindelsen med formlen XIII og forbindelsen med formlen III kan udføres i nærværelse af et opløsningsmiddel. Eksempler på egnede opløsningsmidler inkluderer aromatiske carbonhydrider, såsom benzen, toluen, xylen og lignende; lavere alkoholer, såsom methanol, ethanol, isopropanol og lignende, 10 ether, såsom dioxan, THF, ethylenglycoldimethylether, diethylether og lignende. polære opløsningsmidler, såsom N-methylpyrrolidon, DMF, DMSO, hexamethylphosphortriamid og lignende. Den ovennævnte omsætning kan forløbe bedre i nærværelse af en basisk forbindelse som syre- 15 acceptor. Eksempler på egnde basiske forbindelser inkluderer natriumcarbonat, natriumhydroxid, natriumhydrogencarbonat, natriumamid, natriumhydrid, tertiære aminer, såsom triethylamin, tripropylamin og lignende, pyridin, quinolin osv. Mængden af forbindelsen med 20 formlen III, der skal anvendes, er i almindelighed 1 til 10 mol, fortrinsvis 3 til 7 mol, pr. mol forbindelse XIII. Omsætningen kan udføres ved en temperatur på i almindelighed 50 til 150°C , fortrinsvis 50 til 100°C , og afsluttes i almindelighed på ca. 1,5 til 10 25 timer.

Ved reduktionen af forbindelser med formlen XVa kan der anvendes reaktioner, der konventionelt anvendes til reduktion af nitrogrupper. F.eks. 1) en fremgangsmåde, hvor reduktion udføres katalytisk i et 30 opløsningsmiddel, såsom vand, methanol, ethanol, isopropanol, THF, diethylether og lignende under anvendelse af platinoxid, palladium black, palladium-på-carbon eller lignende som reduktionskatalysator i en hydrogenatmosfære ved et tryk på i almindelighed 1 til 10 atms, 35 fortrinsvis 1 til 3 atms ved en temperatur på i almindelighed -30°C til kogepunktet for det anvendte opløsningsmiddel, fortrinsvis ca. 0°C til stuetemperatur, 2) en fremgangsmåde, hvor reduktion udføres i et vand-

frit opløsningsmiddel, såsom diethylether, THF og lignende under anvendelse af lithiumaluminiumhydrid som reduktionsmiddel eller 3) en fremgangsmåde, hvor reduktionen udføres i et opløsningsmiddel, såsom vand, ethanol, methanol, eddikesyre og lignende under anvendelse af en metalforbindelse, såsom jern, zink, tin, tinchlorid og en syre, såsom saltsyre, eddikesyre og lignende, kan anvendes. Blandt de ovennævnte fremgangsmåder foretrækkes fremgangsmåde 3).

- 10 Omsætningen kan udføres ved en temperatur på i almindelighed 0 til 100°C, fortrinsvis 10 til 50°C, og afsluttes i almindelighed på ca. 10 minutter til 3 timer. Den mængde metalforbindelse, der skal anvendes, ligger i almindelighed på mindst ca. 1 mol, fortrinsvis 2 til 5 mol, pr. mol forbindelse med formlen XVa.

- 15 Deaminering af forbindelsen med formlen XVb kan udføres i et opløsningsmiddel, såsom vand og lignende ved omdannelse af forbindelsen med formlen XVb til et tilsvarende diazoniumsalt under anvendelse af en syre, såsom svovlsyre, saltsyre, hydrogenbromidsyre, fluorborsyre og lignende, og natriumnitrat, og derefter omsætte diazoniumsaltet med et hydrogeneringsmiddel, såsom alkoholer, f.eks. ethanol osv., aldehyder, f.eks. alkalisk formaldehyd osv., metaller, f.eks. zink, kobber osv. eller hypophosphorsyre osv. Den mængde natriumnitrit, der skal anvendes, ligger i almindelighed på 1 til 2 mol, fortrinsvis 1 til 1,5 mol, pr. mol forbindelse med formlen XVb. På den anden side er den mængde hydrogeneringsmiddel, der skal anvendes, i almindelighed et stort overskud, fortrinsvis 5 til 15 mol pr. mol forbindelse med formlen XVb. Omsætningen kan udføres ved en temperatur på i almindelighed -20°C til stuetemperatur, fortrinsvis -5 til 5°C, og afsluttes i almindelighed på ca. 5 til 24 timer.

- 35 Halogeneringen af forbindelsen med formlen XVb kan udføres ved at omdanne forbindelsen med formlen XVb til et tilsvarende diazoniumsalt i et opløsningsmiddel, såsom vand under anvendelse af en syre, såsom svovlsyre,

saltsyre, hydrogenbromidsyre, fluorborsyre og lignende, samt natriumnitrit, og derefter enten omsættes det resulterende diazoniumsalt med kobberpulver eller et kobberhalogenid (f.eks. cuprobromid, cuprochlorid, cuprichlorid osv.) i nærværelse af en hydrogenhalogen-
5 syre (f.eks. hydrogenbromidsyre, saltsyre osv.) eller omsætte diazoniumsaltet med kaliumiodid i nærværelse eller fravær af kobberpulver. Det foretrækkes, at omsætningen udføres ved at omsætte forbindelsen med
10 formlen XVb med kobberpulver i nærværelse af en hydrogenhalogenidsyre.

Den mængde natriumnitrit, der skal anvendes, er i almindelighed 1 til 2 mol, fortrinsvis 1 til 1,5 mol, pr. mol forbindelse med formlen XVb. På den anden
15 side er den mængde kobberpulver, der skal anvendes, i almindelighed 1 til 3 mol, fortrinsvis 1 til 2 mol, pr. mol forbindelse XVb. Omsætningen kan udføres ved en temperatur på i almindelighed -20°C til ca. stuetemperatur, fortrinsvis -5 til 5°C , og afsluttes i almin-
20 delighed på ca. 10 minutter til 5 timer.

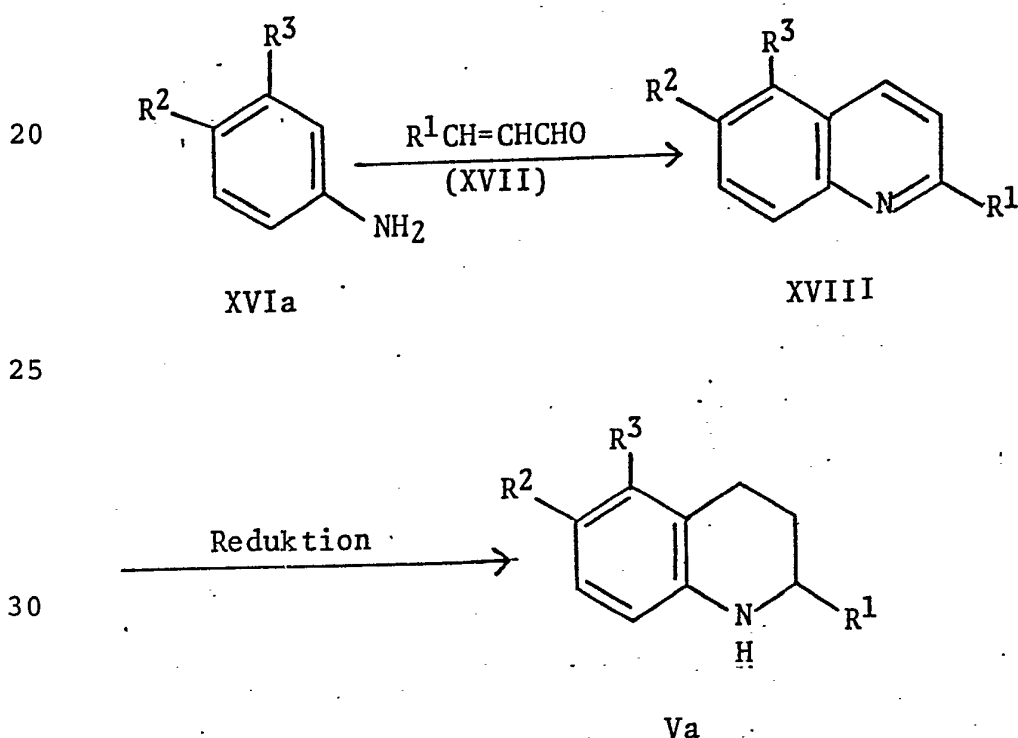
Endvidere kan forbindelsen med formlen XVD også fremstilles ved omsætning af forbindelsen med formlen XVC med et halogenid, såsom chlorid, bromid osv.

Omsætningen mellem forbindelsen med formlen
25 XVC og et halogenid kan udføres i et opløsningsmiddel, f.eks. en halogeneret carbonhydrid, såsom dichlormethan, chloroform, carbontetrachlorid osv., eddikesyre, koncentreret svovlsyre og lignende i nærværelse af en Lewis syre, såsom aluminiumchlorid, zinkchlorid, jernchlorid,
30 tinchlorid, borttribromid, bortrifluorid, koncentreret svovlsyre osv. eller en katalysator, såsom sølvsulfat, iod osv. ved ca. stuetemperatur til 100°C i ca. 0,5 til 5 timer. Den mængde halogenid, der kan anvendes, er i almindelighed mindst 1 mol, fortrinsvis 1 til 3
35 mol halogenid pr. mol forbindelse med formlen XVC. På den anden side er den mængde katalysator, der skal anvendes, i almindelighed mindst 1 mol, fortrinsvis 1 til 3 mol katalysator, pr. mol forbindelse med formlen

XVc.

Hydrolysen af forbindelserne med formlen XVc eller XVd kan udføres i et egnet opløsningsmiddel i nærværelse af en base. Eksempler på egnede opløsningsmidler, der kan anvendes, inkluderer vand, methanol, ethanol, isopropanol og lignende. Eksempler på egnede baser inkluderer kaliumhydroxid, natriumhydroxid, kaliumcarbonat, natriumcarbonat, natriumhydrogencarbonat og lignende. Den mængde base, der skal anvendes, er i almindelighed et stor overskud, fortrinsvis 4 til 8 mol pr. mol forbindelse med formlen XVc eller XVd. Omsætningen kan udføres ved en temperatur i almindelighed ca. stuetemperatur til 150°C, fortrinsvis 50 til 100°C, og afsluttes i almindelighed på ca. 10 minutter til 5 timer.

Reaktionsskema 3



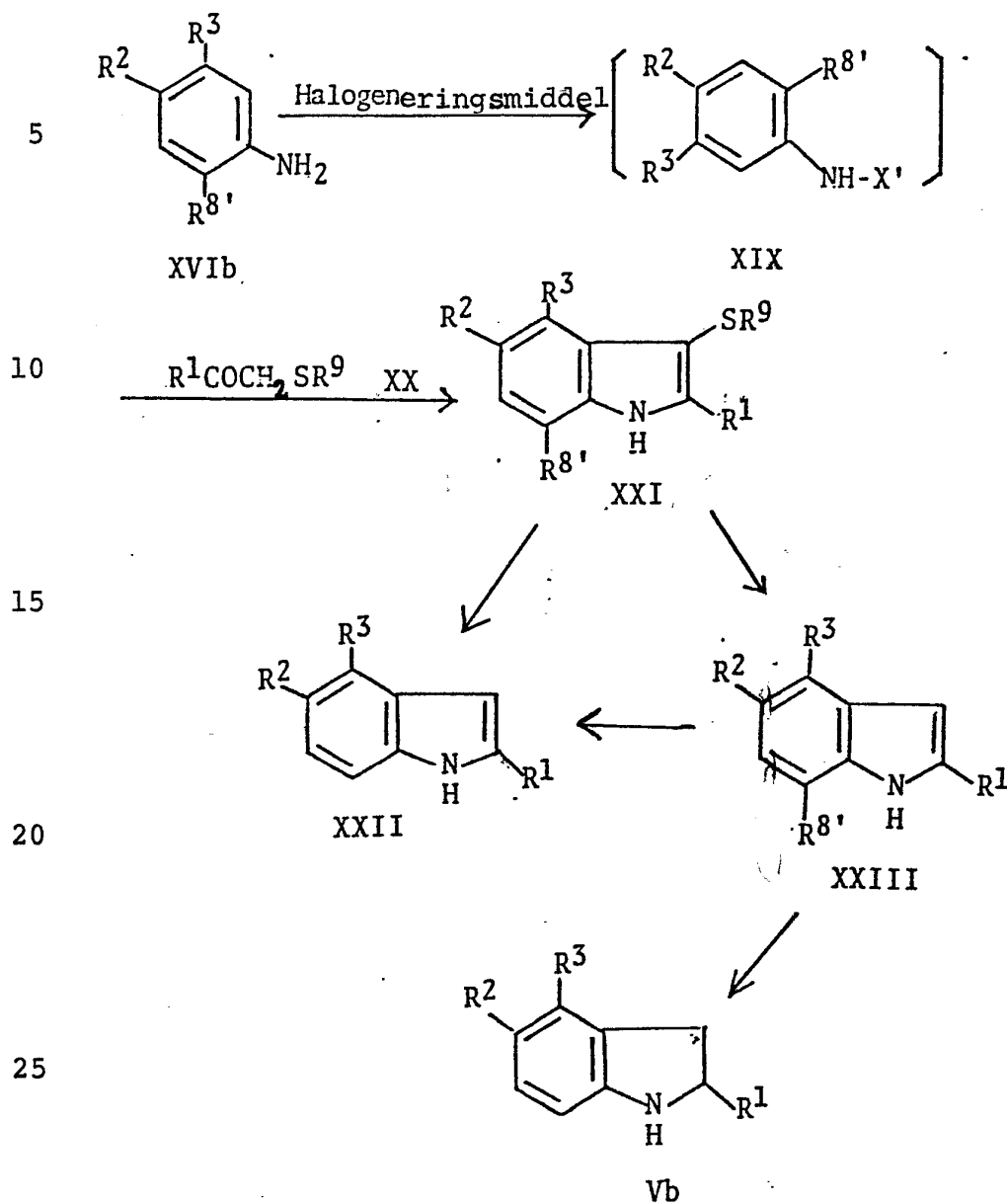
35 I de ovenstående formler har R^1 , R^2 og R^3 de samme betydninger, som defineret tidligere.

Omsætningen mellem forbindelsen med formlen

XVIa og forbindelsen med formelen XVII kan udføres i nærværelse af et kondensationsmiddel uden opløsningsmiddel. Eksempler på kondensationsmidler, der kan anvendes, inkluderer phosphorsyrer, såsom phosphorpentoxid, poly-
5 phosphorsyre og lignende, mineralsyrer, såsom svovlsyre og lignende, phosphorforbindelser, såsom phosphoroxychlorid, phosphorpentachlorid, phosphortrichlorid og lignende. Mængden af kondensationsmiddel er i almindelighed et stort overskud i forhold til mængden
10 af forbindelse med formelen XVIa. Forholdet mellem forbindelsen med formelen XVII og forbindelsen med formelen XVIa er i almindelighed mindst ca. 1 mol, fortrinsvis 1 til 1,5 mol, af den førstnævnte pr. mol af den sidstnævnte. Omsætningen kan udføres ved en temperatur på
15 i almindelighed 70 til 150°C og afsluttes i almindelighed på nogle minutter til ca. 1 time.

Ved reduktionen af forbindelsen med formelen XVIII kan der anvendes konventionel katalytisk reduktion. Eksempler på reduktionskatalysatorer, der kan
20 anvendes, inkluderer platinoxid, platin-carbon, palladium black, palladium-carbon, Raney-nikkel og lignende. Eksempler på opløsningsmidler, der kan anvendes, inkluderer vand, lavere alkoholer, såsom methanol, ethanol, isopropanol og lignende, ethere, såsom THF, diethylether
25 og lignende, eddikesyre, eddikesyreanhydrid osv. Omsætningen kan udføres i hydrogenatmosfære ved et tryk på i almindelighed 1 til 10 atms, fortrinsvis 2 til 5 atms, ved en temperatur på i almindelighed -30°C til det anvendte opløsningsmiddels kogepunkt, fortrinsvis ca. 0°C
30 til stuetemperatur. Den mængde reduktionskatalysator, der anvendes, er i almindelighed 5 til 15 vægt%, fortrinsvis 5 til 10 vægt%, på basis af vægten af forbindelsen med formelen XVIII.

Reaktionsskema 4



I de ovenstående formler har R^1 , R^2 og R^3 de samme betydninger, som defineret tidligere, $R^{8'}$ og X' er hver et halogenatom, og R^9 en lavere alkylgruppe.

Omsætningen mellem anilinderivatet med formelen XVIb og et halogeneringsmiddel kan udføres i et egnet opløsningsmiddel. Der kan anvendes ethvert konventionelt opløsningsmiddel, der ikke påvirker omsætningen skadeligt. Eksempler på egnede opløsningsmidler inklude-

rer halogenerede carbonhydrider, såsom chloroform, methylenchlorid og lignende, ethere, såsom dioxan, diethylether, THF, aromatiske carbonhydrider, såsom benzen, toluen, xylene og lignende, lavere alkoholer, 5 såsom methanol, ethanol, isopropanol og lignende, polære opløsningsmidler, såsom dimethylsulfoxid, hexamethylphosphortriamid, acetonitril og lignende. Som halogeneringsmiddel kan der anvendes forskellige forbindelser, der kan anvendes ved konventionelle halogeneringsreaktioner. Repræsentative eksempler derpå 10 inkluderer N-bromsuccinimid, N-chlorsuccinimid, natriumhypobromit, natriumhypochlorit, blegpulver, thionylchlorid, tert.butylhydrochlorit og lignende. Mængden af halogeneringsmiddel, der anvendes, er i 15 almindelighed mindst 1 mol, fortrinsvis 1 til 1,5 mol, pr. mol udgangsforbindelse. Omsætningen kan udføres ved en temperatur på i almindelighed -78 til 0°C , fortrinsvis -60 til -10°C , og kan afsluttes på i almindelighed nogle minutter.

20 Der kan således opnås en mellemproduktforbindelse med formlen XIX. Forbindelsen med formlen XIX kan isoleres fra reaktionssystemet og underkastes efterfølgende reaktionstrin. Alternativt kan den udsættes for efterfølgende reaktion med thioforbindelsen med formlen XX uden isolering fra reaktionssystemet. 25

Omsætningen mellem mellemproduktet med formlen XIX og thioforbindelsen med formlen XX kan i almindelighed udføres i nærværelse af en base i samme 30 opløsningsmiddel, som beskrevet ovenfor, under de samme temperaturbetingelser, som beskrevet ovenfor. Eksempler på egnede baser, der kan anvendes, inkluderer uorganiske baser, såsom kaliumcarbonat, natriumcarbonat, natriumhydroxid, natriumhydrogencarbonat, natriumamid, natriumhydrid og lignende, og organiske baser, såsom tertiære 35 aminer, f.eks. triethylamin, tripropylamin, pyridin, quinolin og lignende. Forholdet mellem forbindelsen med formlen XIX og forbindelsen med formlen XX er i al-

mindelighed mindst 1 mol, fortrinsvis 1 til 1,5 mol, af førstnævnte pr. mol af den sidstnævnte. Omsætningen kan i almindelighed afsluttes på ca. 1 til 5 timer. Der opnås således indolderivatet med formlen XXI ifølge opfindelsen.

Afsvovningen af forbindelsen med formlen XXI kan udføres i et opløsningsmiddel i nærværelse af en egnet katalysator. Eksempler på egnede katalysatorer inkluderer aluminiumamalgam, lithium-lavere-alkylamin, Raney-nikkel, Raney-cobalt, triethylphosphit, triphenylphosphin og lignende, idet Raney-nikkel foretrækkes. Eksempler på opløsningsmidlet inkluderer alkoholer, såsom methanol, ethanol, isopropanol og lignende, ethere, såsom dioxan, THF, diethylether og lignende. Omsætningen kan udføres ved en temperatur på ca. 0 til 200°C, fortrinsvis ca. stuetemperatur og afsluttes på ca. 1 til 5 timer. Den mængde katalysator, der skal anvendes, er i almindelighed ca. 1 til 10 vægtdele pr. vægt del indolderivat med formlen XXI.

Dehalogeneringen af den således opnåede forbindelse med formlen XXIII kan udføres på en måde, der svarer til konventionel dehalogenering. F.eks. en fremgangsmåde, hvor zinkpulver anvendes i eddikesyre, eller der kan anvendes katalytisk reduktion. Den førstnævnte fremgangsmåde kan i almindelighed udføres ved en temperatur på ca. 50 til 150°C i ca. 2 til 5 timer. Den mængde zinkpulver, der skal anvendes, er i almindelighed ca. 2 til 5 mol pr. mol forbindelse med formlen XXIII. På den anden side kan den katalytiske reduktion med fordel udføres i et egnet opløsningsmiddel, såsom alkoholer, f.eks. methanol, ethanol, isopropanol og lignende, ethere, f.eks. diethylether, dioxan, tetrahydrofuran og lignende, eddikesyre osv. under anvendelse af en katalysator, såsom palladium-carbon, palladium black og lignende. Omsætningen kan udføres ved en temperatur på ca. 0°C til stuetemperatur under et tryk på ca. 1 til 3 atms i ca. 0,5 til 3 timer. Den mængde

katalysator, der skal anvendes, er den, der konventionelt anvendes f.eks. 1/10 til 1/20 vægt del pr. vægt del forbindelse med formlen XXIII. Det er også muligt at tilsætte natriumacetylat og lignende under den

5 ovennævnte katalytiske reduktion.

Endvidere kan forbindelsen med formlen XXII også fremstilles direkte ud fra indolderivatet med formlen XXI. Denne reaktion kan i almindelighed udføres i et egnet opløsningsmiddel under anvendelse af

10 en katalysator. Der kan anvendes ethvert opløsningsmiddel, der er angivet som eksempel ved den ovennævnte afsvovning. Som katalysator kan der anvendes triethylphosphit, triphenylphosphit, Raney-nikkel og lignende, idet Raney-nikkel foretrækkes. Reaktionstemperaturen

15 er i almindelighed 0 til 200°C, fortrinsvis 50 til 100°C. Andre betingelser er de samme som ved den ovennævnte afsvovning.

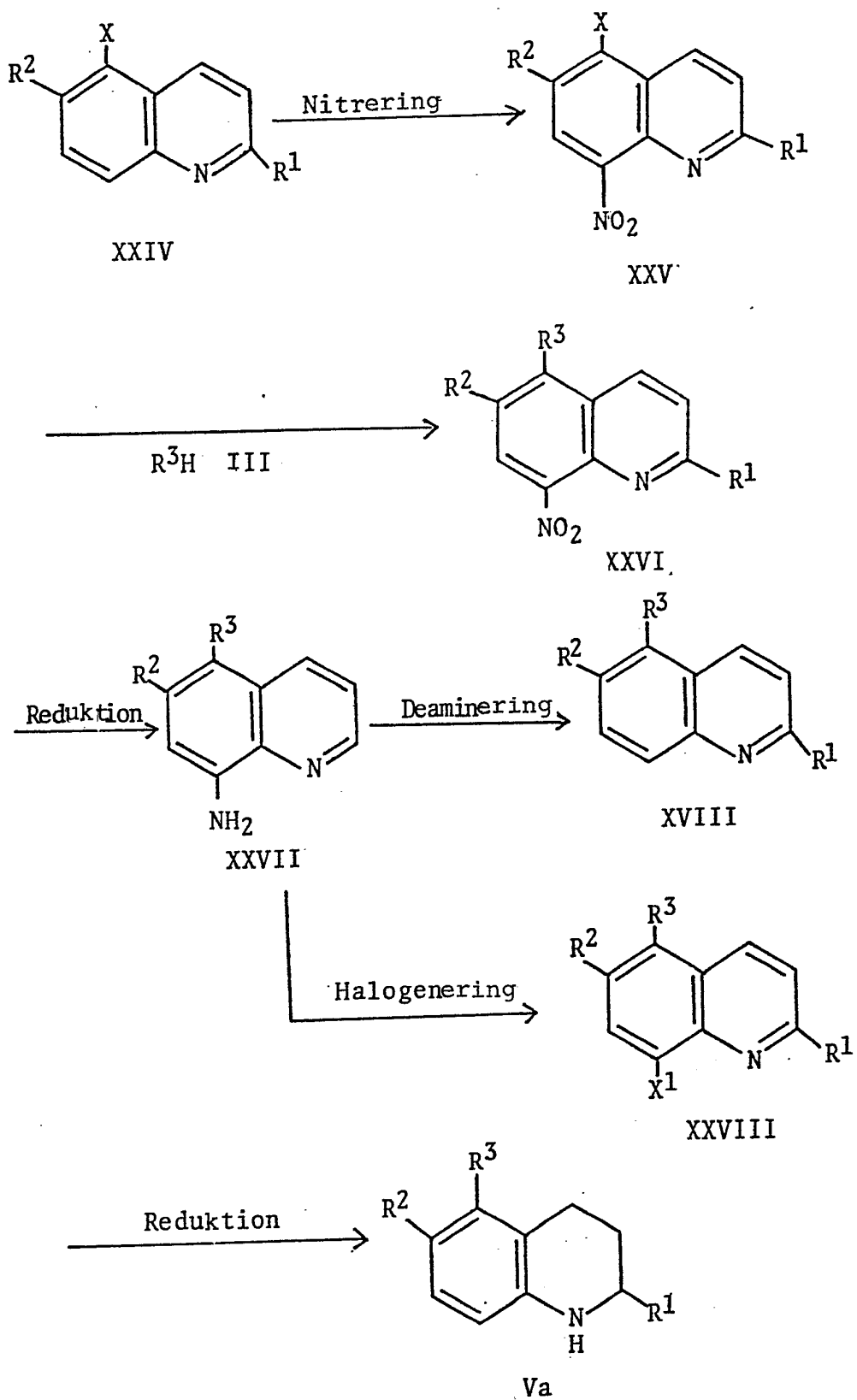
Reduktionen af den således opnåede forbindelse med formlen XXII kan udføres katalytisk i et egnet

20 inert opløsningsmiddel. Eksempler på egnede inerte opløsningsmidler inkluderer alkoholer, såsom methanol, ethanol, isopropanol og lignende, ethere, såsom dioxan, tetrahydrofuran, diethylether og lignende, eddikesyre, vand osv. Eksempler på en reduktionskatalysatoren in-

25 kluderer platin, Raney-nikkel, palladium black, kobberchromat, platin-carbon, palladium-carbon, radium-carbon, ruthenium-carbon og lignende. Reduktionen kan med fordel udføres ved 0 til 200°C under et tryk på 1 til 250 atms i ca. 0,5 til 10 timer. Mængden af katalysator

30 er i almindelighed ca. 1/10 til 1/20 vægt del pr. vægt del forbindelse med formlen XXII.

Reaktionsskema 5

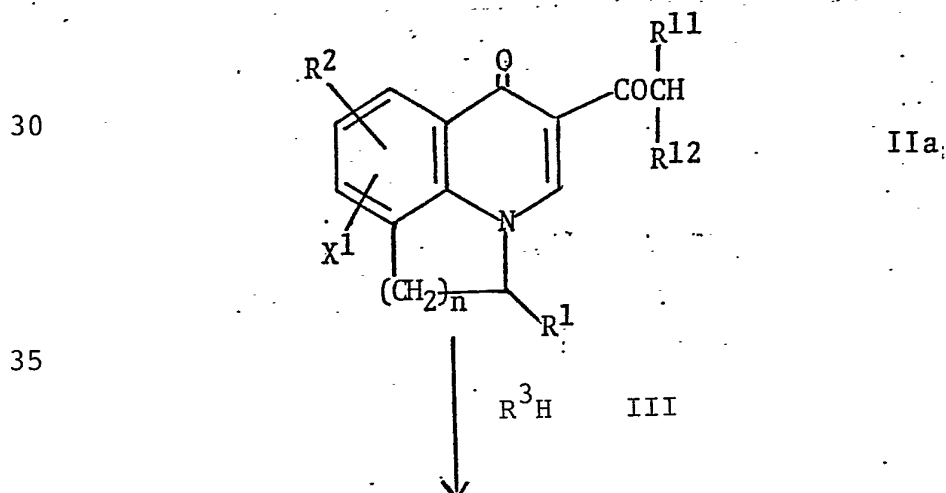


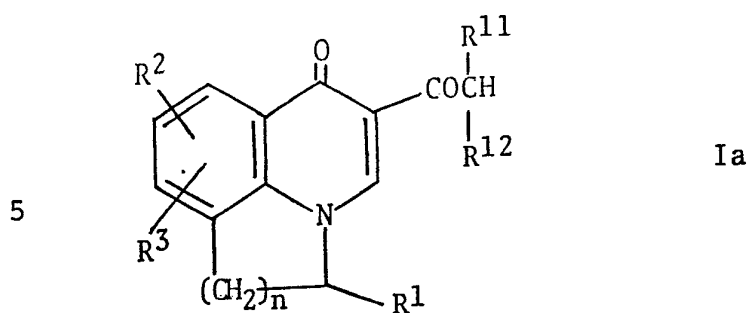
I de ovenstående formler har X , X^1 , R^1 , R^2 og R^3 de samme betydninger som tidligere.

Nitreringen af quinolinderivatet med formelen XXIV kan udføres på en måde, der svarer til nitreringen af anilinderivatet med formelen XII. Omsætningen mellem quinolinderivatet med formelen XXV og forbindelsen med formelen III kan udføres på en måde, der svarer til omsætningen mellem anilinderivatet med formelen XIII og forbindelsen med formelen III. Reduktionen af nitrogruppen i forbindelsen med formelen XXVI kan udføres på en måde, der svarer til reduktionen af nitrogruppen i forbindelsen med formelen XVa. Deamineringen af quinolinderivatet med formelen XVII kan udføres på en måde, der svarer til deamineringen af forbindelsen med formelen XVb. Halogeneringen af quinolinderivatet med formelen XXVII kan udføres på en måde, der svarer til halogeneringen af anilinderivatet med formelen XVb. Reduktionen af forbindelsen med formelen XXVIII kan udføres på en måde, der svarer til reduktionen af quinolinderivatet med formelen XVIII.

Endvidere kan de omhandlede forbindelser med formelen I fremstilles ved fremgangsmåde b) ifølge opfindelsen som belyst i sidste halvdel af nedenstående reaktionsskema 6.

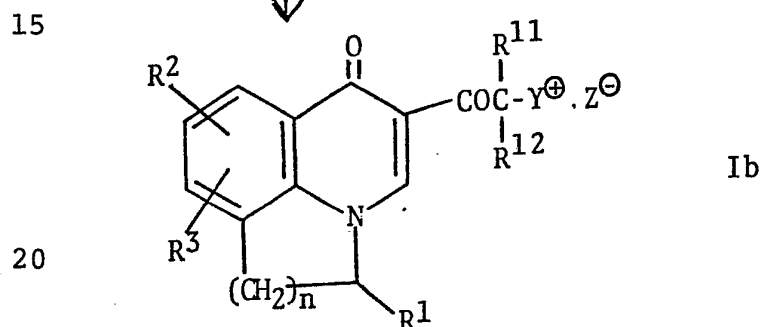
Reaktionsskema 6





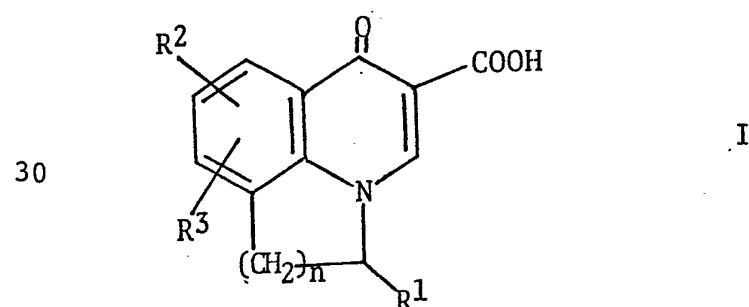
10

En tertiært nitrogenatomholdig
aromatisk heterocyclisk forbindelse
eller trialkylamin og en aniondonerende
forbindelse



25

Hydrolyse



35

I de ovenstående formler har R^1 , R^2 , R^3 , X^1 og
n de samme betydninger, som defineret tidligere, R^{11} og
 R^{12} betegner hver et hydrogenatom eller en lavere al-
kylgruppe, Y betegner en aromatisk heterocyclisk ring,

der indeholder et tertiært nitrogenatom, hvormed den er forbundet eller en trialkylaminogruppe, og Z er en anion.

Forbindelsen med formelen IIa, der kan anvendes
5 ved den ovenstående omsætning som udgangsmateriale, er en kendt forbindelse.

Omsætningen mellem forbindelsen med formelen IIa og forbindelsen med formelen III kan udføres under betingelser, der svarer til de betingelser, der anvendes ved omsætningen mellem forbindelsen med formelen II
10 og pyrrolidinen, der eventuelt er substitueret med en hydroxymethylgruppe, en 1,2,5,6-tetrahydropyridin, en piperazin substitueret med en oxogruppe eller en lavere halogenalkylgruppe, eller forbindelsen med form-
15 len III.

Fremstillingen af forbindelserne med formelen I ud fra forbindelsen med formelen Ia kan udføres ved omsætning af forbindelsen med formelen Ia med en tertiært nitrogenatomholdig aromatisk heterocyclisk forbindelse
20 eller en trialkylamin og en aniondonerende forbindelse i et passende inert opløsningsmiddel til opnåelse af en forbindelse med formelen Ib og hydrolyse af den således opnåede forbindelse med formelen Ib efter isolering eller uden isolering deraf til opnåelse af forbindelsen
25 med formelen I.

Ved den ovenstående omsætning inkluderer eksempler på egnede tertiært nitrogenholdige aromatiske heterocycliske forbindelser, usubstitueret pyridin og alkylsubstitueret pyridin, såsom picoliner, lutidiner
30 osv., quinolin og alkylsubstituerede quinoliner, såsom quinaldin, lepidin osv.

Eksempler på egnede trialkylaminer inkluderer trialkylaminer med 1 til 6 carbonatomer i hver alkyl-del, såsom trimethylamin, triethylamin, tripropylamin,
35 triisopropylamin osv.

Eksempler på egnede aniondonerende forbindelser inkluderer sådanne forbindelser, der kan donere en halogenion, såsom en iodid-, bromid-, chloridion osv.,

f.eks. iod, brom, chlor, eller sådanne forbindelser, der kan donere sulfat, phosphat, perchlorat osv., f.eks. svovlsyre, phosphorsyre, perchlorsyre osv.

Eksempler på egnede inerte opløsningsmidler, 5 der kan anvendes ved den ovenstående omsætning, inkluderer lavere alkoholer, såsom methanol, ethanol, isopropanol osv., aromatiske carbonhydrider, såsom benzen, toluen osv., ethere, såsom tetrahydrofuran, dioxan, diglym osv., dimethylsulfoxid, dimethylformamid, 10 hexemthylphosphortriamid, pyridin osv.

Den tertiært nitrogenholdige aromatiske heterocycliske forbindelse eller trialkylamin og den aniondonerende forbindelse kan anvendes i overskud i forhold til forbindelserne med formlen Ia, fortrinsvis i en 15 mængde på fra 1 til 2 mol, pr. mol forbindelse med formlen Ia.

Omsætningen kan i almindelighed udføres ved stuetemperatur til ca. 120°C, fortrinsvis 50 til 100°C i 30 minutter til 6 timer.

20 Hydrolysen af den således opnåede forbindelse med formlen Ib kan udføres i et passende opløsningsmiddel enten i fravær af eller nærværelse af et surt eller et alkalisk hydrolyseringsmiddel, fortrinsvis i nærværelse af et sådant middel.

25 Eksempler på egnede alkaliske hydrolyseringsmidler, der kan anvendes ved den ovenstående hydrolyse, inkluderer alkalimetallhydroxider, såsom natriumhydroxid, kaliumhydroxid osv., jordalkalimetallhydroxider, såsom calciumhydroxid osv., ammoniumhydroxid samt carbonater 30 af disse metaller og ammonium.

Hydrolysen af forbindelsen med formlen Ib kan også udføres i et vandigt medium i nærværelse af en trialkylamin, såsom en lavere trialkylamin, f.eks. trimethylamin, triethylamin osv.

35 Eksempler på egnede opløsningsmidler, der kan anvendes, inkluderer lavere alkoholer, såsom methanol, ethanol, isopropanol osv., aromatiske carbonhydrider, såsom benzen, toluen osv., ethere, såsom tetrahydro-

furan, dioxan, diglym osv., vand, pyridin, dimethylsulfoxid, dimethylformamid, hexamethylphosphortriamid osv.

Hydrolysen kan i almindelighed udføres ved
5 ca. 20 til ca. 150°C, fortrinsvis 80 til 120°C i 30 minutter til 6 timer. Den ovenstående hydrolyse kan fremmes ved tilsætning af en lavere alkohol.

Forbindelserne, der har formlen I og er fremstillet ifølge opfindelsen, som beskrevet ovenfor,
10 kan danne farmaceutisk acceptable salte med syrer, og opfindelsen inkluderer også sådanne farmaceutisk acceptable salte. De farmaceutisk acceptable syrer, der kan anvendes til saltdannelsen, kan være forskellige organiske eller uorganiske syrer, f.eks. saltsyre,
15 svovlsyre, salpetersyre, hydrogenbromidsyre, phosphorsyre, eddikesyre, oxalsyre, malonsyre, succinsyre, maleinsyre, fumarsyre, æblesyre, benzoesyre, mandelsyre, ethansulfonsyre, p-toluensulfonsyre og lignende.

De benzoheterocycliske forbindelser med form-
20 len I kan omdannes til et tilsvarende carboxylat ved omsætning af carboxylsyren med en farmaceutisk acceptabel base. Eksempler på baser er uorganiske baser, såsom natriumhydroxid, kaliumhydroxid, calciumhydroxid, aluminiumhydroxid, natriumhydrogencarbonat og lignende
25 og organiske baser, såsom morpholin, piperazin, pyridin, piperidin, ethylamin, dimethylamin, triethylamin, anilin og lignende.

Forbindelserne med formlen I og deres salte, der opnås, som beskrevet ovenfor, kan isoleres fra de
30 respektive reaktionsblandinger efter afslutning og renses ved konventionelle procedurer, f.eks. ved solventekstraktion, fortynding, udfældning, omkrystallisation, søjlechromatografi, præparativ tyndtlagschromatografi og lignende.

35 Forbindelserne med formlen I samt deres salte har en fremragende bred antimikrobiel virkning både på grampositive og gramnegative bakterier ved lave koncentrationer, en

ringe toxicitet og meget svage bivirkninger. De er anvendelige som lægemidler ved behandling af sygdomme hos mennesker, dyr og fisk.

De er anvendelige forbindelser, der har en
5 særlig kraftig antibakteriel virkning på grampositive bakterier, såsom stafylokokker og anaerobe bakterier, og som har fremragende antimikrobiel virkning på sådanne bakterier, der er resistente eller har opnået resistans overfor konventionelle antibiotika, såsom
10 penicillin, cephalosporin osv.

Endvidere kan forbindelserne ifølge opfindelsen let udskilles til galden, og deres toxicitet er derfor ringe, og deres virkning varer længe.

Ved anvendelse af forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen med formlen I og deres salte som terapeutiske
15 midler kan disse forbindelser formuleres til farmaceutiske kompositioner sammen med sædvanlige farmaceutisk acceptable bærere. Egnede bærere, der kan anvendes, er f.eks. fortyndingsmidler eller excipienter, såsom
20 fyldstoffer, strækningsmidler, bindemidler, befugtningsmidler, disintegreringsmidler, overfladeaktive midler og smøremidler, der almindeligvis anvendes til at fremstille sådanne lægemidler alt efter arten og doseringsformen.

25 Der kan vælges forskellige doseringsformer for de terapeutiske midler som et antimikrobielt middel alt efter hensigten med terapien. Typiske doseringsformer, der kan anvendes, er tabletter, piller, pulvere, flydende præparater, suspensioner, emulsioner,
30 granulater, kapsler, suppositorier og injektionspræparater (opløsninger, suspensioner osv.).

Ved støbning af farmaceutisk komposition, der indeholder forbindelserne med formlen I eller deres farmaceutisk acceptable salte som aktiv ingrediens, til
35 tabletform, kan der anvendes i lang række bæremidler,

der er kendte indenfor teknikken. Eksempler på egnede bærere inkluderer excipienter, såsom lactose, hvidt sukker, natriumchlorid, glucoseopløsning, urinstof, stivelse, calciumcarbonat, kaolin, krystallinsk cellulose og siliciumsyre, bindemidler, såsom vand, ethanol, 5 propanol, sirup, glucose, stivelsesopløsning, gelatineopløsning, carboxymethylcellulose, shellak, methylcellulose, kaliumphosphat og polyvinylpyrrolidon, sprængmidler, såsom tørret stivelse, natriumalginat, 10 agarpulver, laminariapulver, natriumhydrogencarbonat, calciumcarbonat, Tween (fedtsyreester af polyoxyethylensorbitan, fremstillet af Atlas Powder Co.), natriumlaurylsulfat, stearinsyremonoglycerid, stivelse og lactose, sprængningsinhibitorer, såsom hvidt sukker, 15 stearinsyreglycerylester, cacaosmør og hydrogenerede olier, absorptionsfremmere, såsom kvaternære ammoniumbaser og natriumlaurylsulfat, humektanter, såsom glycerol og stivelse, adsorbenter, såsom stivelse, lactose, kaolin, bentonit og kolloid kiselsyre og 20 smøremidler, såsom rensed talkum, stearinsyresalte, borsyrepulver, Macrogol (handelsnavn for en polyethylenglycol fremstillet af Shinetsu Chemical Industri Co., Ltd.) og fast polyethylenglycol.

Tabletterne kan om ønsket overtrækkes og fremstilles som sukkerovertrukne tabletter, gelatineovertrukne tabletter, enteriskovertrukne tabletter, filmovertrukne tabletter eller tabletter bestående af to eller flere lag.

Ved støbning af den farmaceutiske komposition til piller kan der anvendes en lang række konventionelle bæremidler, der er kendte indenfor teknikken. Eksempler 30 på egnede bærere er excipienter, såsom glucose, lactose, stivelse, cacaosmør, hærkede vegetabiliske olier, kaolin og talkum, bindemidler, såsom gummi arabicumpulver, 35 tragakantpulver, gelatine og ethanol samt sprængmidler, såsom laminaria og agar.

Ved støbning af den farmaceutiske komposition til suppositorier kan der anvendes en lang række bære-

midler, der er kendte indenfor teknikken. Eksempler på egnede bærere inkluderer polyethylenglycol, cacao-smør, højere alkoholer, estere af højere alkoholer, gelatine og semisyntetiske glycerider.

- 5 Når den farmaceutiske komposition formuleres til et injektionspræparat foretrækkes det, at den resulterende opløsning og suspension er steril og isotonisk med hensyn til blodet. Ved formulering af den farmaceutiske komposition til en opløsning eller
- 10 suspension kan der anvendes alle de fortyndingsmidler, der sædvanligvis anvendes indenfor teknikken. Eksempler på egnede fortyndingsmidler er vand, ethylalkohol, propylenglycol, ethoxyleret isostearylalkohol, polyoxyethylensorbitol og sorbitanestere. Natriumchlorid,
- 15 glucose eller glycerol kan indføres i et terapeutisk middel, f.eks. som et nephritisbehandlende middel, i en mængde, der er tilstrækkelig til at fremstille isotoniske opløsninger. Den antimikrobielle farmaceutiske komposition kan endvidere indeholde normale opløsningshjælpemidler, smertelindrende midler og konserveringsmidler samt eventuelt farvestoffer, duft-
- 20 stoffer, smagsstoffer, sødemidler og andre lægemidler.

- Den mængde af de omhandlede forbindelser med formlen I og farmaceutisk acceptable salte deraf,
- 25 der skal indføres som aktiv ingrediens i en farmaceutisk komposition, der er anvendelig som antimikrobielt middel, er ikke særligt begrænset og kan variere over et bredt område. En egnet effektiv mængde af forbindelsen med formlen I samt de farmaceutisk
- 30 acceptable salte deraf ifølge opfindelsen er i almindelighed fra ca. 1 til 70 vægt%, og fortrinsvis fra 5 til 50 vægt%, baseret på vægten af hele kompositionen.

- Der er ingen særlig begrænsning på anvendelses-
- 35 måden for det terapeutiske middel, og det terapeutiske middel kan administreres på en måde, der er egnet for den særlige form af det terapeutiske middel. F.eks. administreres tabletterne, pillerne, de flydende præparater, suspensionerne, emulsionerne, granulaterne og

kapslerne oralt. Injektionspræparaterne administreres intravenøst enten alene eller sammen med sædvanlige hjælpemidler, såsom glucose og aminosyrer. Endvidere kan det terapeutiske middel efter behov alene administreres intramuskulært, intracutant, subcutant eller intraperitonealt. Suppositorier administreres intrarectalt og salver påføres huden.

Doseringen af det antimikrobielle middel vælges passende alt efter anvendelsens hensigt, symptomerne osv. I almindelighed ligger en foretrukken dosis af forbindelsen ifølge opfindelsen fra ca. 0,2 til 100 mg/kg legemsvægt/dag i 3 eller 4 doser/dag.

I. Antimikrobiel virkning.

1. Prøvemetode.

Den antimikrobielle virkning af de følgende prøveforbindelser bestemtes på forskellige prøveorganismer, der er anført nedenfor, ved den serielle fortyndingsmetode på agarplader (hjerteinfusionsagar fremstillet af Difco Co.) (se CHEMOTHERAPY 22, siderne 1126-1128 (1974)), og de minimale hæmmende koncentrationer ($\mu\text{g/ml}$), der opnåedes er vist i tabellerne 1, 2 og 3 nedenfor.

Der fremstilledes en prøve af hver prøveorganisme, således at populationen af organismen var 1×10^8 celler/ml (O.D. 660 $m\mu$ = 0,07 til 0,16) og 1×10^6 celler/ml (der opnåedes ved 100 ganges fortynding af præparatet med 1×10^8 celler/ml).

<u>2. Prøveorganismer</u>			
	No.1	Escherichia	Coli NIHJ JC-2 (IFO 12734)
	No.2	Klebsiella	pneumoniae
5	No.3	Proteus	rettgeri NIH 96
	No.4	Pseudomonas	aeruginosa E-2
	No.5	Pseudomonas	putida 12996
	No.6	Pseudomonas	aeruginosa ATCC 10145
10	No.7	Salmonella	typhi 0-901 (NCTC 8393)
	No.8	Shigella	sonnei EW 33
	No.9	Serratia	marcescens IFO 12648
15	No.10	Staphylococcus	aureus FDA 209 P
	No.11	Streptococcus	pyogenes IID S-23
	No.12	Bacillus	subtilis PCI 219
	No.13	Bacillus	anthracis
20	No.14	Bacillus	cereus ATCC 11778
	No.15	Bacillus	cereus IFO 3001
	No.16	Bacillus	cereus IFO 3446
	No.17	Bacillus	pumilus IFO 3813
25	No.18	Bacillus	circulans ATCC 8241
	No.19	Staphylococcus	aureus ATCC 12692
	No.20	Staphylococcus	aureus Newmann
	No.21	Staphylococcus	aureus Smith
30	No.22	Staphylococcus	aureus IFO 3761
	No.23	Staphylococcus	aureus IFO 3060
	No.24	Staphylococcus	aureus No.80
35	No.25	Staphylococcus	aureus E-46

	No.26	Staphylococcus	aureus	B-70
	No.27	Staphylococcus	aureus	B-5
	No.28	Staphylococcus	aureus	7447
5	No.29	Staphylococcus	aureus	No.286
	No.30	Staphylococcus	aureus	90124
	No.31	Staphylococcus	aureus	50774
	No.32	Staphylococcus	epidermidis	ATCC 12228
10	No.33	Staphylococcus	epidermidis	IFO 3762
	No.34	Micrococcus	luteus	ATCC 4698
	No.35	Micrococcus	lysodeikticus	IAM 1313
	No.36	Micrococcus	flavus	ATCC 10240a
15	No.37	Sarcina	lutea	PCI 1001
	No.38	Corynebacterium	diphtheriae	
	No.39	Pseudomonas	aeruginosa	NCTC 10490
	No.40	Peptococcus	asaccharolyticus	WAL3218
20	No.41	Bacteroides	thetaitaomicron	WAL2926

3. Prøveforbindelser

	Forbindelse 1:	9-Fluor-8-(4-hydroxy-1-piperidyl)-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizin-2-carboxylsyre
25	Forbindelse 2:	9-Fluor-8-morpholino-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizin-2-carboxylsyre
	Forbindelse 3:	9-Fluor-8-(4-acetyloxy-1-piperidyl)-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizin-2-carboxylsyre
30	Forbindelse 4:	9-Fluor-8-(1-piperidyl)-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizin-2-carboxylsyre
35	Forbindelse 5:	9-Fluor-8-(4-dimethylamino-1-piperidyl)-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizin-2-carboxylsyre

Forbindelse 6:	9-(1-Pyrrolidiny1)-8-fluor-2-methyl-1,2-dihydro-6-oxo-pyrrolo[3,2,1-ij]-quinolin-5-carboxylsyre
Forbindelse 7:	9-Morpholino-8-fluor-2-methyl-1,2-dihydro-6-oxo-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-5-carboxylsyre
Forbindelse 8:	9-(4-Trifluormethyl-1-piperazinyl)-8-fluor-2-methyl-1,2-dihydro-6-oxo-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-5-carboxylsyrehydrochlorid
Forbindelse 9:	1-Ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylsyre
Sammenligning	

Tabel 1

Minimal hæmningskoncentration ($\mu\text{g/ml}$)

Prøve- organisme Nr.	Prøveforbindelse			
	Forbindelse 1 1×10^8	Forbindelse 1 1×10^6	Forbindelse 9 1×10^8	Forbindelse 9 1×10^6
1	0,39	0,39	3,13	3,13
2	0,39	0,39	1,56	1,56
3	0,2	0,1	1,56	1,56
4	6,25	6,25	>100	>100
5	6,25	6,25	>100	>100
6	3,13	3,13	>100	>100
7	0,1	0,05	3,13	3,13
8	0,2	0,2	3,13	3,13
9	1,56	0,78	3,13	3,13
10	$\leq 0,05$	$\leq 0,025$	50	50
11	0,78	0,39	>100	>100
12	0,024	0,024		
13	0,05	0,05		
14	0,10	0,10		

Tabel 1 (fortsat)

Minimal hæmningskoncentration ($\mu\text{g/ml}$)

Prøveforbindelse

Prøve- organisme Nr.	Forbindelse 1		Forbindelse 9	
	1×10^8	1×10^6	1×10^8	1×10^6
15	0,10	0,10		
16	0,10	0,10		
17	0,024	0,024		
18	0,024	0,024		
19	0,05	0,05		
20	0,05	0,024		
21	0,05	0,05		
22	0,10	0,024		
23	0,10	0,05		
24	0,05	0,024		
25	0,05	0,05		
26	0,05	0,024		
27	0,024	0,024		
28	0,05	0,05		
29	0,10	0,05		
30	0,10	0,10		
31	0,05	0,05		
32	0,05	0,05		
33	0,39	0,20		
34	0,20	0,10		
35	0,20	0,10		
36	0,39	0,20		
37	0,39	0,39		

Tabel 1 (fortsat)

Minimal hæmningskoncentration ($\mu\text{g/ml}$)				
Prøve- organisme Nr.	Prøveforbindelse			
	Forbindelse 1		Forbindelse 9	
	1×10^8	1×10^6	1×10^8	1×10^6
38	0,05	0,05		
40	1,56	0,78		
41	6,25	1,56		

Tabel 2
Minimal hæmningskoncentration µg/ml)

Prøve- organisme Nr.	Forbindelse 2		Forbindelse 3		Forbindelse 4		Forbindelse 5	
	1×10^8	1×10^6	1×10^8	1×10^6	1×10^8	1×10^6	1×10^8	1×10^6
1	0,2	0,1	0,39	0,39	1,56	1,56	0,2	0,2
2	0,2	0,2	0,39	0,39	1,56	1,56	0,2	0,1
3	0,1	0,05	0,2	0,2	1,56	1,56	0,39	0,2
4	6,25	3,13	6,25	6,25	25	12,5	6,25	6,25
5	6,25	3,13	6,25	6,25	25	25	6,25	6,25
6	3,13	3,13	6,25	3,13	12,5	12,5	6,25	3,13
7	0,1	0,05	0,1	0,1	0,39	0,39	0,2	0,2
8	0,1	0,1	0,2	0,2	0,78	0,78	0,2	0,2
9	0,78	0,39	3,13	1,56	12,5	6,25	1,56	0,78
10	0,05	0,025	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
11	0,78	0,78	0,78	0,78	1,56	0,78	0,78	0,39

Tabel 3
Minimal hæmningskoncentration ($\mu\text{g/ml}$)

Prøve- organisme Nr.		Forbindelse 6	Forbindelse 7	Forbindelse 8
1	1×10^8	0,39	0,20	0,05
	1×10^6	0,20	0,20	0,024
2	1×10^8	0,20	0,20	0,05
	1×10^6	0,20	0,10	0,012
3	1×10^8	0,10	0,05	0,012
	1×10^6	0,05	0,05	< 0,006
4	1×10^8	1,56	1,56	0,39
	1×10^6	1,56	1,56	0,39
6	1×10^8	1,56	1,56	0,39
	1×10^6	1,56	1,56	0,39
7	1×10^8	0,10	0,024	$\leq 0,006$
	1×10^6	0,10	0,024	$\leq 0,006$
8	1×10^8	0,05	0,024	0,012
	1×10^6	0,024	0,024	$\leq 0,006$
9	1×10^8	0,78	0,39	0,2
	1×10^6	0,39	0,20	0,1
10	1×10^8	0,024	0,024	0,05
	1×10^6	0,024	0,024	0,024
11	1×10^8	0,78	0,78	0,78
	1×10^6	0,78	0,78	0,39
39	1×10^8	1,56	1,56	0,39
	1×10^6	1,56	1,56	0,39

På samme måde som ovenfor bestemtes til sammenligning de minimale hæmningskoncentrationer (MIC, µg/ml) for følgende prøveforbindelser A til F, der er repræsentative forbindelser blandt de fra beskrivelsen til 5 dansk patentansøgning nr. 1493/79 kendte forbindelser.

- A: 8-(1-Piperazinyl)-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizin-2-carboxylsyre .
- B: 8-(1-Piperazinyl)-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizin-2-carboxylsyre-hydrochlorid .
- 10 C: 9-(1-Piperazinyl)-2-methyl-6-oxo-1,2-dihydro-6H-pyrrolo[3,2,*l-ij*]quinolin-5-carboxylsyre-hydrochlorid
- D: 8-(4-Methyl-1-piperazinyl)-9-fluor-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizin-2-carboxylsyre
- 15 E: 8-(1-Piperazinyl)-9-fluor-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizin-2-carboxylsyre
- F: 8-Fluor-9-(4-methyl-1-piperazinyl)-2-methyl-6-oxo-1,2-dihydro-6H-pyrrolo[3,2,*l-ij*]quinolin-5-carboxylsyre
- 20

Prøveresultaterne er anført i nedenstående tabel 4, og som det vil ses ved sammenligning med prøveresultaterne i ovenstående tabeller 1, 2 og 3 er de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser i almindelighed de nævnte kendte forbindelser overlegne med hensyn til antimikrobiel virkning, navnlig over for grampositive bakterier, f.eks. Staphylococcus (prøveforbindelse nr. 10) og Streptococcus (prøveforbindelse nr. 30 11).

Prøveorga- nisme nr.	<u>Forbindelse A</u> $\frac{1 \times 10^8}{1 \times 10^6}$		<u>Forbindelse B</u> $\frac{1 \times 10^8}{1 \times 10^6}$		<u>Forbindelse C</u> $\frac{1 \times 10^8}{1 \times 10^6}$		<u>Forbindelse D</u> $\frac{1 \times 10^8}{1 \times 10^6}$		<u>Forbindelse E</u> $\frac{1 \times 10^8}{1 \times 10^6}$		<u>Forbindelse F</u> $\frac{1 \times 10^8}{1 \times 10^6}$	
1	1,6	1,6	3,1	3,1	1,6	1,6	0,4	0,4	-	0,1	0,05	
2	1,6	1,6	6,3	1,6	0,8	0,8	0,4	0,2	-	-	-	
3	0,4	0,4	1,6	1,6	0,8	0,8	0,4	0,4	-	-	-	
4	12,5	6,3	-	-	6,3	3,1	6,3	3,1	-	1,56	1,56	
6	6,3	6,3	12,5	6,3	6,3	6,3	3,1	1,6	-	1,56	0,78	
7	0,4	0,2	0,8	0,8	0,4	0,2	0,1	<0,05	-	-	-	
8	0,8	0,4	1,6	1,6	1,6	1,6	0,2	0,2	-	-	-	
9	3,1	1,6	6,3	3,1	3,1	1,6	0,4	0,4	-	0,2	0,2	
10	6,3	3,1	12,5	12,5	25	25	0,4	0,4	-	0,39	0,39	
11	25	12,5	-	-	100	50	1,6	1,6	-	6,25	3,13	
12	0,8	0,8	12,5	12,5	3,1	3,1	-	-	-	-	-	

Opfindelsen belyses nærmere under henvisning til referenceeksemplerne, eksemplerne og præparateksemplerne nedenfor.

Referenceeksempel 1

- 5 Eddikesyreanhydrid (70,2 g) sættes portionsvis til en opløsning af 50 g 3-chlor-4-fluoranilin i 150 ml eddikesyre. Efter omrøring ved stuetemperatur i 30 minutter, hældtes reaktionsblandingen i vand for at udfælde faste stoffer, der derefter opsamledes ved 10 filtrering. De faste stoffer vaskedes med vand og opløstes i ethylacetat. Ethylacetatlaget vaskedes med fortyndet vandig kaliumcarbonatopløsning og tørredes over magnesiumsulfat. Fjernelse af opløsningsmidlet ved destillation gav 62 g 3-chlor-4-fluoracetamid. 15 Smp. 116-117°C.

Referenceeksempel 2

- 3-Chlor-4-fluoranilin (10 g) og phthalsyreanhydrid (10,2 g) opløstes i 30 ml DMF, og opløsningen opvarmedes under tilbagesvaling i 2 timer. Vand sættes 20 til reaktionsblandingen for at udfælde krystaller, der opsamledes ved filtrering. Krystallerne opløstes i ethylacetat, og den resulterende opløsning vaskedes med en vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og tørredes over magnesiumsulfat til opnåelse af 14,4 g 25 N-(3-chlor-4-fluor-1-phenyl)phthalimid. Smp. 192-193°C.

Referenceeksempel 3

- En opløsning af 6,5 g kaliumnitrat i 25 ml koncentreret svovlsyre sættes dråbevis til en opløsning af 10 g 3-chlor-4-fluoracetanilid i 35 ml koncentreret 30 svovlsyre på 30 minutter ved 0°C. Efter tilsætningens afslutning omrørtes den resulterende blanding ved 0°C i 1,5 timer. Reaktionsblandingen hældtes over i 400 ml isvand for at udfælde krystaller, der opsamledes ved filtrering, vaskedes med vand og tørredes til 35 opnåelse af 12,3 g 2-nitro-4-fluor-5-chloracetanilid.

Smp. 111-112°C.

Referenceeksempel 4

Under fastholdelse af temperaturen ved 15 til 20°C opløstes 14 g N-(3-chlor-4-fluor-1-phenyl)phthalimid i 75 ml koncentreret svovlsyre, og der tilsattes dråbevis en opløsning af 5,6 g kaliumnitrat i 20 ml koncentreret svovlsyre på 30 minutter ved -5°C. Efter omrøring ved -5°C til 0°C i 1 time hældtes reaktionsblandingen over i 1,5 liter isvand for at udfælde krystaller, der opsamledes ved filtrering. Efter vask med vand opløstes krystallerne i dichlormethan og tørredes over magnesiumsulfat. Afdampning af opløsningsmidlet gav 15,4 g N-(2-nitro-4-fluor-5-chlor-1-phenyl)phthalimid. Smp. 222-224°C.

Referenceeksempel 5

2-Nitro-4-fluor-5-chloracetanilid (12 g) og 4-hydroxypiperidin (25,8 g) opløstes i 120 ml DMF, og opløsningen omrørtes ved 70°C i 2 timer. Overskydende 4-hydroxypiperidin og DMF afdestilleredes under reduceret tryk, og 50 ml vand sættes til resten for at udfælde krystaller, der opsamledes ved filtrering og vaskedes med vand. Omkrystallisation i methanol-vand og derefter isopropanol gav 14,2 g 2-nitro-4-fluor-5-(4-hydroxy-1-piperidyl)acetanilid.

25 Elementæranalyse for $C_{13}H_{16}N_3O_4F$

	C	H	N
Beregnet:	52,52	5,43	14,14
Fundet :	52,40	5,56	14,03

Referenceeksempel 6

30 En opløsning af 10 g 2-nitro-4-fluor-5-(4-hydroxy-1-piperidyl)acetanilid og 9,5 g kaliumhydroxid i 3 ml vand opløstes i 100 ml methanol, og opløsningen tilbagesvales i 30 minutter. Efter afkøling sættes 50 ml vand til reaktionsblandingen for at udfælde faste stoffer. Efter vask med vand omkrystalliseredes det

faste stof i isopropanol til opnåelse af 7,8 g 2-nitro-4-fluor-5-(4-hydroxy-1-piperidyl)anilin.

Elementæranalyse for $C_{11}H_{14}N_3O_3F$

		C	H	N
5	Beregnet:	51,76	5,53	16,46
	Fundet:	51,68	5,64	16,58

Referenceeksempel 7

Til en opløsning af 25 g 2-nitro-4-fluor-5-(4-hydroxy-1-piperidyl)acetanilid i 250 ml koncentreret salt-
 10 syre sættes på en gang en opløsning af 57,2 g stannochloriddihydrat i 250 ml koncentreret saltsyre. Under tilsætningen bemærkedes, at reaktionstemperaturen havedes til 40°C. Efter henstand til afkøling under omrøring i 1 time opsamledes det faste stof, der udfældedes, ved
 15 filtrering og opløstes i en lille mængde vand. Under isafkøling gjordes opløsningen alkalisk med en vandig natriumhydroxidopløsning og ekstraheredes med dichlormethan. Efter tørring over kaliumcarbonat afdestilleredes opløsningsmidlet, og resten tilsattes n-hexan
 20 til dannelse af krystaller. Krystallerne opsamledes ved filtrering og tørredes til opnåelse af 15,6 g 2-amino-4-fluor-5-(4-hydroxy-1-piperidyl)-acetanilid.

Elementæranalyse for $C_{13}H_{18}N_3O_2F$

		C	H	N
25	Fundet:	58,63	6,92	15,93
	Beregnet:	58,41	6,79	15,72

Referenceeksempel 8

En vandig natriumnitritopløsning fremstillet ved opløsning af 0,77 g natriumnitrit i 5 ml vand
 30 sættes dråbevis til en opløsning af 3,0 g 2-amino-4-fluor-5-(4-hydroxy-1-piperidyl)acetanilid i 10 ml vand og 30 ml saltsyre, og blandingen omrørtes i 2 minutter. Derefter tilsattes 2 dråber n-octanol og 0,96 g kobberpulver på en gang. Efter omrøring i 30 minutter
 35 hældtes reaktionsblandingen over i vand, gjordes alkalisk med vandig natriumhydroxid og ekstraheredes med

dichlormethan. Ekstrakten tørredes over magnesiumsulfat og efter afdestillation af opløsningsmidlet, rensedes resten på en siliciumoxidgelsøjlechromatograf (chloroform:methanol = 4:1) til opnåelse af 0,87 g 3-(4-hydroxy-1-piperidyl)-4-fluoracetanilid.

Elementæranalyse for $C_{13}H_{17}N_2O_2F$

	C	H	N
Beregnet:	61,89	6,79	11,11
Fundet:	61,76	6,90	11,00

10 Referenceeksempel 9

3-(4-Hydroxy-1-piperidyl)-4-fluoracetanilid (0,80 g) sættes til en opløsning af 0,60 g sølvsulfat i 10 ml koncentreret svovlsyre under omrøring. Derefter sættes 0,61 g brom til blandingen efterfulgt af omrøring ved en indre temperatur på 30 til 40°C i 1 time. Reaktionsblandingen hældtes i vand og uopløselige stoffer fjernes ved filtrering. Filtratet gjordes alkalisk ved tilsætning af vandig natriumhydroxid og ekstraheredes med dichlormethan. Efter koncentrerung rensedes ekstrakten ved siliciumoxidgelsøjlechromatografi (chloroform:methanol = 8:1) til opnåelse af 0,16 g 2-brom-4-fluor-5-(4-hydroxy-1-piperidyl)-acetanilid.

Elementæranalyse for $C_{13}H_{16}N_2O_2FBr$

	C	H	N
25 Beregnet:	47,15	4,87	8,46
Fundet:	47,03	4,94	8,57

Referenceeksempel 10

2-Brom-4-fluor-5-(4-hydroxy-1-piperidyl)-acetanilid (0,10 g) sættes til 5 ml 47%'s hydrogenbromidsyre, og blandingen tilbagesvales i 1 time. Efter afdestillation af den 47%'s hydrogenbromidsyre gjøres resten alkalisk ved tilsætning af vandig natriumhydroxidopløsning til udfældelse af hvidt fast stof, der opsamles ved filtrering og tørredes til opnåelse af 0,07 g 2-brom-4-fluor-(4-hydroxy-1-piperidyl)anilin.

50

Elementæranalyse for $C_{11}H_{14}N_2O_2FBr$

	C	H	N
Beregnet:	45,69	4,88	9,69
Fundet:	45,55	4,92	9,78

5 Referenceeksempel 11

En opløsning af 11,5 g kaliumnitrat i 30 ml koncentreret svovlsyre sættes dråbevis til 21,0 g 5-brom-6-fluorquinaldin i 117 ml koncentreret svovlsyre. Efter omrøring ved stuetemperatur i 5 timer

10 hældtes reaktionsblandingen over 2 liter isvand til udfældelse af et fast stof, der opsamledes ved filtrering. Filtratet gjordes alkalisk til dannelsen af en lille mængde fast stof, der sammen med det før nævnte faste stof opløstes i dichlormethan. Efter at

15 opløsningen var tørret over natriumsulfat, afdestilledes opløsningsmidlet. Omkrystallisation af resten i isopropanol gav 22,9 g 5-brom-6-fluor-8-nitroquinaldin. Smp. 135-137°C.

Elementæranalyse for $C_{10}H_6N_2O_2FBr$

	C	H	N
Fundet:	42,01	2,07	9,65
Beregnet:	42,13	2,12	9,83

Referenceeksempel 12

5-Brom-6-chlorquinaldin (40 g) opløstes i

25 220 ml koncentreret svovlsyre. Efter afkøling til 0°C sættes en opløsning af 20,5 g kaliumnitrat i 60 ml koncentreret svovlsyre dråbevis til den resulterende opløsning på 30 minutter efterfulgt af omrøring ved stuetemperatur i 2,6 timer. Reaktionsblandingen hæld-

30 tes over i 1,5 liter isvand, og de krystaller, der dannedes, opsamledes ved filtrering. Filtratet gjordes alkalisk til opnåelse af en lille mængde fast stof, der sammen med det førnævnte faste stof omkrystalliseredes i isopropanol til opnåelse af 42,3 g 5-brom-6-

35 chlor-8-nitroquinaldin. Smp. 141-142°C.

Elementæranalyse for $C_{10}H_6N_2O_2BrCl$

	C	H	N
Beregnet:	39,83	2,00	9,29
Fundet:	39,97	1,92	9,14

Referenceeksempel 13

- 5 2-Nitro-4-fluor-5-(4-hydroxy-piperidyl)anilin
(20 g) sættes til 60%'s svovlsyre fremstillet ud fra
40 ml koncentreret svovlsyre og 48 ml vand, og 13,2 g
natrium-m-nitrobenzensulfonat sættes til blandingen.
Den resulterende blanding opløstes ved opvarmning til
10 110°C, og på 10 minutter sættes dråbevis 6,6 g croton-
aldehyd til opløsningen. Efter 5 minutter hældtes reak-
tionsblandingen over i 30 ml isvand til opnåelse af
5-(4-hydroxy-1-piperidyl)-6-fluor-8-nitroquinaldin,
hvortil der uden isolering sættes en opløsning af 71 g
15 stannochloriddihydrat i 140 ml koncentreret saltsyre,
og blandingen omrørtes i 30 minutter. Efter behandling
med aktivt carbon gjordes reaktionsblandingen alkalisk
med vandig natriumhydroxidopløsning til dannelse af
bundfald, der ekstraheredes med dichlormethan. Efter
20 afdestillation af opløsningsmidlet sættes isopropanol
til resten for at opløse denne. Koncentreret saltsyre
sættes til opløsningen til dannelse af hydrochlorid-
syresaltet, der vaskedes godt med acetone og opløstes
i vand. Den vandige opløsning gjordes alkalisk med
25 vandig natriumhydroxidopløsning til udfældelse af af
fast stof, der opsamledes ved filtrering, til opnåelse
af 8,5 g 5-(4-hydroxy-1-piperidyl)-6-fluor-8-amino-
quinaldin.

Elementæranalyse for $C_{15}H_{18}N_3OF$

	C	H	N
Beregnet:	65,44	6,59	15,26
Fundet:	65,58	6,73	15,12

Referenceeksempel 14

- Til 1,5 g 5-(4-hydroxy-1-piperidyl)-6-fluor-8-
35 aminoquinaldin sættes 10 ml koncentreret saltsyre og

- 3 ml vand, og dråbevis tilsattes blandingen ved -2°C en vandig opløsning af 0,39 g natriumnitrit. Efter 3 minutter sattes 1 dråbe n-octanol (afskumningsmiddel) til blandingen. Derefter sattes 5,7 g hypophosphorsyre
- 5 (50%'s vandig opløsning), der allerede var afkølet til 0°C dråbevis til blandingen ved -2°C . Derefter fortsattes omrøring ved 0 til 5°C i 7 timer. Reaktionsblandingen hældtes i vand, gjordes alkalisk med vandig natriumhydroxidopløsning og ekstraheredes med dichlormethan.
- 10 Ekstrakten tørredes over natriumsulfat, og opløsningsmidlet afdestilleredes til opnåelse af 0,68 g 5-(4-hydroxy-1-piperidyl)-6-fluorquinaldin.

Elementæranalyse for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OF}$

		C	H	N
15	Beregnet:	69,21	6,58	10,76
	Fundet:	69,10	6,39	10,92

Referenceeksempel 15

- 5-(4-Hydroxy-1-piperidyl)-6-fluor-8-aminoquinaldin (2,0 g) opløstes i 7 ml vand og 20 ml koncentreret
- 20 saltsyre, og 0,53 g natriumnitrit i 3 ml vandig opløsning sattes dråbevis til opløsningen ved 0°C . Efter 5 minutter sattes en dråbe n-octanol (afskumningsmiddel) og derefter 0,46 g kobberpulver til blandingen på en gang. Der observeredes straks skumning. Efter at skumningen
- 25 var ophørt, omrørtes reaktionsblandingen i yderligere 3 minutter ved 0 til 5°C . Reaktionsblandingen fortyndedes med vand og gjordes alkalisk med vandig natriumhydroxidopløsning til udfældning af fast stof, der derefter opsamledes ved filtrering og opløstes i en methanol-chloro-
- 30 formblanding til fjernelse af uopløselige stoffer. Efter koncentreret rensedes resten ved siliciumoxidgelsøjlechromatografi (chloroform:methanol = 5:1) til opnåelse af 1,62 g 5-(4-hydroxy-1-piperidyl)-6-fluor-8-chlorquinaldin.

Elementæranalyse for $C_{13}H_{16}N_2OClF$

	C	H	N
Beregnet:	61,12	5,47	9,50
Fundet:	61,33	5,49	9,42

5 Referenceeksempel 16

5-Brom-6-fluor-8-nitroquinaldin (9,0 g) og morpholin (13,7 g) opløstes i 90 ml DMF, og opløsningen omrørtes ved en indre temperatur på 70°C i 6,5 timer. Overskydende morpholin og DMF afdestilleredes under reduceret tryk, og n-hexan sættes til resten efterfulgt af tilstrækkelig omrøring. Derefter sættes isopropanol til opløsningen for at udfælde fast stof, der opsamles ved filtrering. Det faste stof opløstes i vand, og den vandige opløsning gjordes alkalisk med vandig natriumhydroxidopløsning til udfældelse af fast stof, der opsamles ved filtrering, til opnåelse af 3,3 g 5-morpholino-6-fluor-8-nitroquinaldin.

Elementæranalyse for $C_{14}H_{14}N_3O_3F$

	C	H	N
20 Beregnet:	57,73	4,84	14,43
Fundet:	57,62	4,98	14,29

Referenceeksempel 17

Stannochlorididihydrat (5,7 g) sættes til en opløsning af 1,8 g 5-morpholino-6-fluor-8-nitroquinaldin i 30 ml eddikesyre og dråbevis sættes 20 ml koncentreret saltsyre til blandingen under omrøring. Efter tilsætningens afslutning omrørtes blandingen ved stuetemperatur i 1 time, fortyndedes med vand og gjordes alkalisk med vandig natriumhydroxidopløsning til dannelsen af udfald, der ekstraheredes med dichlormethan, efter tørring over magnesiumsulfat afdestilleredes opløsningsmidlet til opnåelse af 1,30 g 5-morpholino-6-fluor-8-aminoquinaldin.

Elementæranalyse for $C_{14}H_{16}N_3OF$

	C	H	N
Beregnet:	64,35	6,17	16,08
Fundet:	64,51	6,03	16,89

5 Referenceeksempel 18

- 5- (4-Hydroxy-1-piperidyl)-6-fluorquinaldin
(3,7 g) opløstes i et blandet opløsningsmiddel bestående af 100 ml eddikesyre og 10 ml ethylacetat, og blandingen tilsattes 1 g 5%'s palladium-carbon, hvorefter
10 blandingen anbragtes i en forglasstet autoklav. Reaktionsblandingen omrørtes ved stuetemperatur under et hydrogentryk på 5 kg/cm^2 i 3 timer. Efter fjernelse af hydrogenet udtoges reaktionsblandingen. Efter fjernelse af katalysatoren koncentreredes indholdet til
15 tørhed opløstes i 100 ml chloroform og neutraliseredes med 50 ml vandig 5%'s natriumhydroxidopløsning, efter separering og vask med 100 ml vand to gange tørredes chloroformlaget og koncentreredes til tørhed. Resten tilsattes 20 ml hexan og 0,5 g aktivt carbon, og blandingen opvarmedes for at få den i opløsning. Efter fjernelse af det aktive carbon ved filtrering, afkøledes hexanlaget til udfældning af krystaller, der opsamledes
20 til opnåelse af 3,4 g 5-(4-hydroxy-1-piperidyl)-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydroquinaldin.

25 Elementæranalyse for $C_{14}H_{21}N_2OF$

	C	H	N
Beregnet:	66,64	8,39	11,10
Fundet:	66,78	8,51	11,02

Referenceeksempel 19

- 30 På tilsvarende vis som i referenceeksempel 18 fremstilledes 5-morpholino-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydroquinaldin ud fra 5-morpholino-6-fluor-8-chlor-1,2,3,4-tetrahydroquinaldin.

Elementæranalyse for $C_{14}H_{19}N_2OF$

	C	H	N
35 Beregnet:	67,18	7,65	11,19
Fundet:	67,32	7,78	11,27

Referenceeksempel 20

En opløsning af 145 g 2-brom-4-fluor-5-morpholinoanilin i 1 liter methylenchlorid afkøledes til en temperatur på ikke højere end -50°C i et tøris-acetone-
 5 bad. Ved samme temperatur som ovenfor sættes dråbevis 60 g tert-butylhypochlorit til opløsningen, hvorved reaktionssystemet skiftede fra heterogen blanding til homogen opløsning. Derefter sættes 67 g methylthio-2-propanon dråbevis til opløsningen, og blandingen om-
 10 sættes ved samme temperatur som ovenfor i 2 timer efterfulgt af dråbevis tilsætning af 80 ml triethylamin. Efter tilsætningens afslutning hævedes blandingens temperatur langsomt til stuetemperatur. Da stuetemperatur var opnået, tilsattes 1 liter vand for at ud-
 15 skille methylenchloridlaget, der derefter tørredes på natriumsulfat og koncentreredes under reduceret tryk til opnåelse af 150 g 2-methyl-3-methylthio-5-fluor-4-morpholino-7-bromindol.

Elementæranalyse for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OSFBr}$

	C	H	N
20 Beregnet:	46,81	4,49	7,80
Fundet:	46,97	4,34	7,72

Referenceeksempel 21

En opløsning af 800 g 2-brom-4-fluor-5-morpholinoanilin i 4 liter tør methylenchlorid afkøledes til
 25 -60°C , og dråbevis tilsættes en opløsning af 350 g tert-butylhypochlorit i 500 ml methylenchlorid og derefter en opløsning af 680 g ethylthio-2-propanon i 1 liter dichlormethan ved samme temperatur som ovenfor. Efter
 30 tilsætningens afslutning henstilledes reaktionsblandingen til omsætning ved samme temperatur som ovenfor i 2 timer, hvorefter en opløsning af 325 g triethylamin i 1 liter methylenchlorid dråbevis tilsættes reaktionsblandingen. Efter tilsætningens afslutning
 35 hævedes reaktionsblandingen temperatur langsomt til stuetemperatur, hvorefter 5 liter vand sættes til reaktionsblandingen for at udskille methylenchloridlaget,

der tørredes på magnesiumsulfat. Efter koncentrering under reduceret tryk opnåedes 0,95 kg 2-methyl-3-ethylthio-4-morpholino-5-fluor-7-bromindol.

Elementæranalyse for $C_{15}H_{18}N_2SBr$

5		C	H	N
	Beregnet:	48,26	4,86	7,50
	Fundet :	48,38	4,75	7,36

Referenceeksempel 22

Raney-nikkel (1,5 kg) sættes til en opløsning af 10 214 g 2-methyl-3-methylthio-4-morpholino-5-fluor-7-bromindol i 3 liter ethanol, og blandingen tilbagesvales i 3 timer. Efter omsætningens afslutning afkøledes reaktionsblandingen, og Raney-niklet fjernedes ved filtrering. Koncentrering af filtratet gav 101 g 2-methyl-15 4-morpholino-5-fluorindol.

Elementæranalyse for $C_{13}H_{15}N_2OF$

		C	H	N
	Beregnet:	66,65	6,45	11,96
	Fundet:	66,53	6,55	11,83

20 Referenceeksempel 23

Raney-nikkel (400 g) sættes til en opløsning af 58 g 2-methyl-3-methylthio-4-morpholino-5-fluor-7-bromindol i 1 liter dioxan, og blandingen henstilledes til omsætning ved stuetemperatur i 4 timer. Efter omsætningens afslutning fjernedes Raney-nikkel ved filtrering, og filtratet koncentreredes under reduceret tryk til opnåelse af 33 g 2-methyl-4-morpholino-5-fluor-7-bromindol.

Elementæranalyse for $C_{13}H_{14}N_2OFBr$

30		C	H	N
	Beregnet:	49,86	4,51	8,95
	Fundet:	49,92	4,63	8,82

Referenceeksempel 24

Til en opløsning af 24 g 2-methyl-4-morpholino-35 5-fluor-7-bromindol i 200 ml ethanol sættes 1 g palla-

dium-carbon og derefter 15 ml 20%'s vandig natriumhydroxidopløsning. Denne blanding underkastedes katalytisk reduktion ved stuetemperatur og atmosfæretryk. Omsætningen standsedes, da der var absorberet en teoretisk mængde (ca. 1,7 liter) hydrogen, og katalysatoren fjernedes ved filtrering efterfulgt af koncentrering. Resten rensedes ved siliciumoxidgelsøjlechromatografi (wako gel C-200; elueringsmiddel: chloroform:n-hexan = 5:1) til opnåelse af 11,8 g 2-methyl-4-morpholino-5-fluorindol.

Elementæranalyse for $C_{13}H_{15}N_2OF$

	C	H	N
Beregnet:	66,65	6,45	11,96
Fundet:	66,53	6,38	11,78

Referenceeksempel 25

2-Methyl-5-fluor-4-morpholinoindol (138 g) opløstes i 1,5 liter eddikesyre. Til denne opløsning sættes 200 g metallisk tin, og blandingen sættes til tilbagesvaling af eddikesyre. Under tilbagesvalingen tilsættes 1,5 liter koncentreret saltsyre dråbevis på 1 time. Efter tilsætningens afslutning henstilledes blandingen til omsætning i 2 timer ved samme temperatur som ovenfor. Efter omsætningens afslutning destilleres opløsningsmidlet af under reduceret tryk. Resten tilsættes 1 liter vand, og opløsningen justeredes til pH 13 med 20%'s vandig natriumhydroxidopløsning efterfulgt af tilsætning af 1 liter ether. Efter omrøring fjernedes uopløselige stoffer ved filtrering. Et etherlag fraktioneredes fra filtratet og tørredes over vandfrit kaliumcarbonat. Fjernelse af ether ved destillation gav 75 g 2-methyl-4-morpholino-5-fluorindolin.

Elementæranalyse for $C_{13}H_{17}N_2OF$

	C	H	N
Beregnet:	66,08	7,25	11,86
Fundet:	66,13	7,46	11,71

Referenceeksempel 26

Vandfrit piperidin (8 g) sættes til 5,3 g 8-chlor-9-fluor-5-methyl-2-acetyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizin. 70 ml hexamethylphosphortri-
 5 amid tilsættes, og blandingen henstilles til omsætning ved 140°C på et oliebad i 6 timer. Efter omsætningens afslutning fjernes alt overskydende opløsningsmiddel og piperidin ved destillation under reduceret tryk, og 100 ml ethylacetat sættes til resten for at udfælde
 10 lysegule krystaller. De således opnåede krystaller opsamles ved filtrering, og 300 ml vand tilsættes efterfulgt af justering af den resulterende opløsning til pH 2 med 1 N saltsyre. Opløsningen opvarmes og filtreres. Filtratet koncentrerer til 50 ml og
 15 gøres alkalisk med en 10% vandig natriumhydroxidopløsning til opnåelse af 3,0 g 8-(1-piperidyl)-9-fluor-5-methyl-2-acetyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]-quinolizin.

Elementæranalyse for $C_{20}H_{25}N_2OF$

	C	H	N
20 Beregnet:	73,14	7,67	8,53
Fundet:	73,36	7,76	8,41

Referenceeksempel 27

2-Amino-4-fluor-5-(4-hydroxy-1-piperazinyl)-
 25 acetanilid (1,94 g) opløstes i 7 ml vand og 20 ml hydrogenbromidsyre. Til opløsningen sættes dråbevis 0,53 g natriumnitrit i 3 ml vandig opløsning ved 0°C. Efter 5 minutter tilsættes en dråbe n-octanol (afskumningsmiddel), og derefter tilsættes 0,46 g kobberpulver
 30 på en gang. Der opstod straks skumning. Da skumningen var færdig, omrørtes reaktionsblandingen i yderligere 3 minutter ved 0 til 5°C. Reaktionsblandingen fortyndes med vand og gøres alkalisk med vandig natriumhydroxidopløsning for at udfælde krystaller, der opsam-
 35 ledes ved filtrering og opløstes i et blandet opløsningsmiddel bestående af methanol og chloroform for at fjerne urenheder. Efter koncentreret renses resten med

siliciumoxidgelsøjlechromatografi. Herved opnåedes 1,6 g 2-brom-4-fluor-5-(4-hydroxy-1-piperaziny1)acetanilid. Smp. 126-127°C.

Eksempel 1

5 I en 100 ml's kolbe anbragtes 7,5 g 9-fluor-8-brom-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizin-2-carboxylsyre, 9,5 g 4-hydroxypiperidin og 60 ml N-methyl-pyrrolidon, og blandingen omrørtes ved 150°C i en nitrogenatmosfære. Efter 6,5 timer bekræftedes
10 fjernelse af udgangsmaterialerne ved tyndtlagschromatografi, og N-methylpyrrolidon og 4-hydroxypiperidin fjernedes under anvendelse af en aspirator ved en badtemperatur på 140 til 150°C. Resten tilsattes dimethylformamid, ethanol og vand, og blandingen henstille-
15 des natten over. Den næste dag opnåedes 1,6 g krystaller, der omkrystalliseredes 2 gange i ethanol-vand til opnåelse af 1,05 g 9-fluor-8-(4-hydroxy-1-piperidyl)-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizin-2-carboxylsyre. Smp. 244-247°C.

20	Elementæranalyse for $C_{19}H_{21}N_2O_4F$			
		C	H	N
	Beregnet (%):	63,32	5,87	7,78
	Fundet (%):	63,28	5,76	7,89

Eksempel 2

25 I en 100 ml's kolbe anbragtes 7 g 9-fluor-8-brom-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizin-2-carboxylsyre, 10,2 g 4-methylpiperidin og 60 ml hexamethylphosphortriamid, og blandingen omrørtes ved 160°C i nitrogenatmosfære. Efter 6,5 timer bekræf-
30 tede fjernelse af udgangsmaterialerne ved tyndtlagschromatografi, og hexamethylphosphortriamid fjernedes under anvendelse af en vakuumpumpe. Resten tilsattes adskillllige dråber koncentreret saltsyre og derefter ethylacetat for at fjerne olieagtige stoffer fra kry-
35 stallerne. Krystallerne opsamledes ved filtrering og omkrystalliseredes i dimethylformamid-vand til opnåelse

af 200 mg 9-fluor-8-(4-methyl-1-piperidyl)-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizin-2-carboxylsyre. Smp. 266-268°C, hvide rhombiske krystaller.

Elementæranalyse for $C_{20}H_{23}N_2O_3F$

	C	H	N
Beregnet (%):	67,02	6,47	7,82
Fundet (%):	66,93	6,41	7,91

Eksempel 3

I en 200 ml's autoklav anbragtes 5 g 9-fluor-8-brom-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizin-2-carboxylsyre, 5 g piperidin og 45 ml hexamethylphosphortriamid, og blandingen omrørtes ved 160°C. Efter 5,5 timer sænkedes temperaturen til stuetemperatur, og fjernelse af udgangsmaterialerne bekræftedes ved tyndtlagschromatografi efterfulgt af fjernelse af hexamethylphosphortriamid under anvendelse af en vakuumpumpe (120°C/2 mmHg). Resten tilsattes adskillige dråber koncentreret saltsyre og derefter ethylacetat. De dannede krystaller opsamledes ved filtrering og vaskedes med ethylacetat. De således opnåede krystaller omkrystalliseredes i dimethylformamid-vand, og de resulterende krystaller tilsattes natriumhydroxid og vand til opnåelse af en vandig opløsning med pH 13, der derefter behandledes med aktivt carbon og filtreredes. Filtratet justeredes til pH 7 med eddikesyre for at udfælde krystaller, der derefter opsamledes ved filtrering og omkrystalliseredes i dimethylformamid-vand til opnåelse af 570 mg 9-fluor-8-(1-piperidyl)-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizin-2-carboxylsyre. Smp. 258-261°C, hvide rhombiske krystaller.

Elementæranalyse for $C_{19}H_{21}N_2O_3F$

	C	H	N
Beregnet (%):	66,26	6,15	8,14
Fundet (%):	66,31	6,02	8,23

Eksempel 4

I en 100 ml's kolbe anbragtes 5 g 9-fluor-8-brom-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolin-2-carboxylsyre, 6,8 g 4-methoxy-1-piperidin og 5 45 ml hexamethylphosphortriamid, og blandingen omrørtes ved 160°C. Efter 6,5 timer bekræftedes fjernelse af udgangsmaterialerne ved tyndtlagschromatografi og hexamethylphosphortriamid fjernedes under anvendelse af en vakuumpumpe (160°C/2 mmHg). Resten tilsattes 3 dråber 10 koncentreret saltsyre og derefter ethylacetat. De dannede krystaller opsamledes ved filtrering og vaskedes med ethylacetat. De således opnåede krystaller omkrystalliseredes i dimethylformamid-vand, og de resulterende krystaller opløstes i en vandig natriumhydroxidopløsning til 15 opnåelse af en vandig opløsning med pH 13, der derefter behandledes med aktivt carbon og filtreredes. Filtratet justeredes til pH 7 med eddikesyre for at udfælde krystaller, der derefter opsamledes ved filtrering. Eftersom fjernelse af udgangsmaterialet 20 var bekræftet ved tyndtlagschromatografi, opløstes krystallerne i en vandig natriumhydroxidopløsning til opnåelse af en opløsning med pH 13, der derefter justeredes til pH 7 med eddikesyre. Omkrystallisation i dimethylformamid-vand gav 1,5 g 9-fluor-8-(4-methoxy-1-piperidyl)-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]- 25 quinolin-2-carboxylsyre. Smp. 249-251°C, hvide rhombiske krystaller.

Elementæranalyse for $C_{20}H_{23}N_2O_4F$

		C	H	N
30	Beregnet (%):	64,16	6,19	7,48
	Fundet (%):	64,01	6,23	7,31

Eksempel 5

I en 50 ml's kolbe anbragtes 2,5 g 9-fluor-8-brom-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolin-2-carboxylsyre, 6,4 g 4-benzylpiperidin og 35 25 ml hexamethylphosphortriamid, og blandingen omrørtes ved 160°C i en argonatmosfære i 7 timer. Efter at fjernelse

af udgangsmaterialerne var bekræftet ved tyndtlagschromatografi, fjernedes hexamethylphosphortriamid ved anvendelse af en vakuumpumpe efterfulgt af afkøling til stuetemperatur. Resten tilsattes ethylacetat og derefter adskillige dråber koncentreret saltsyre, hvorefter blandingen henstilledes i et køleskab i 1 dag. De dannede krystaller opsamledes ved filtrering og omkrystalliseredes i dimethylformamid til opnåelse af 0,45 g 9-fluor-8-(4-benzyl-1-piperidyl)-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizin-2-carboxylsyre. Smp. 230-232°C, hvide rhombiske krystaller.

Elementæranalyse for $C_{26}H_{27}N_2O_3F$

		C	H	N
15	Beregnet (%):	71,87	6,26	6,45
	Fundet (%):	71,68	6,45	6,32

Eksempel 6

I en 100 ml's kolbe anbragtes 5 g 9-fluor-8-brom-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizin-2-carboxylsyre, 9,4 g nipecotamin og 45 ml hexamethylphosphortriamid, og blandingen omrørtes ved 160°C i en argonatmosfære i 7 timer. Efter fjernelse af udgangsmaterialerne var bekræftet ved tyndtlagschromatografi, fjernedes hexamethylphosphortriamid under anvendelse af en vakuumpumpe efterfulgt af sækning af temperaturen til stuetemperatur. Resten tilsattes ethylacetat og derefter adskillige dråber koncentreret saltsyre, og blandingen henstilledes i 1 dag. Det krystallignende bundfald vaskedes med eddikesyre og opsamledes ved filtrering. Omkrystallisation i dimethylformamid gav 0,87 g 9-fluor-8-(3-carbamoyl-1-piperidyl)-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizin-2-carboxylsyre. Smp. ikke mindre end 300°C.

Elementæranalyse for $C_{20}H_{22}N_3O_4F$

		C	H	N
35	Beregnet (%):	62,00	5,73	10,85
	Fundet (%):	61,90	5,78	10,76

Eksempel 7

I en 25 ml's kolbe anbragtes 0,43 g 9-fluor-8-(4-hydroxy-1-piperidyl)-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizin-2-carboxylsyre, 0,2 g eddikesyre og 5 ml dichlormethan, og blandingen tilbagesvales efter tilsætning af 5 dråber koncentreret svovlsyre. Under omsætningen fremkom der olieagtigt stof i bunden af kolben. Efter 5 timer standsedes omsætningen, dichlormethan fjernes, og vand sættes til produktet efterfulgt af filtrering. De således opnåede krystaller vaskedes med methanol til opnåelse af 150 mg 9-fluor-8-(4-acetoxyl-1-piperidyl)-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizin-2-carboxylsyre. Smp. 250-253°C, bleggule rhombiske krystaller.

Elementæranalyse for $C_{21}H_{23}N_2O_5F$

	C	H	N
Beregnet (%):	62,67	5,76	6,96
Fundet (%):	62,53	5,87	6,87

20

Eksempel 8

I en 200 ml's rustfri stålautoklav anbragtes 10 g 9-fluor-8-brom-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizin-2-carboxylsyre, 12,8 g morpholin og 80 ml hexamethylphosphortriamid, og blandingen omsættes ved 160°C på et oliebad. Efter 7 timer sænkedes autoklavens temperatur til stuetemperatur, og fjernelse af udgangsmaterialerne bekræftedes ved tyndtlagschromatografi. Derefter overførtes reaktionsblandingen fra autoklaven til en 300 ml's Erlenmeyer-kolbe, hvortil ethylacetat sættes, og den resulterende blanding henstilles i 1 dag. De dannede krystaller opsamles ved filtrering og omkrystalliseres i dimethylformamid til opnåelse af 4 g 9-fluor-8-morpholino-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizin-2-carboxylsyre. Smp. 279-280°C, hvide rhombiske krystaller.

Elementæranalyse for $C_{18}H_{19}N_2FO_4$

	C	H	N
Beregnet (%):	62,42	5,53	8,09
Fundet (%):	62,25	5,68	8,03

5

Eksempel 9

I en 100 ml's kolbe anbragtes 6,1 g 8-chlor-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizin-2-carboxylsyre, 9,5 g 4-hydroxypiperidin og 60 ml N-methylpyrrolidon, og blandingen omrørtes ved 150°C i en argonatmosfære. Efter 6 timer fjernedes N-methylpyrrolidon og overskydende 4-hydroxypieridin under reduceret tryk. Resten tilsattes dimethylformamid, ethanol og vand og henstillede natten over til opnåelse af 2,3 g rå krystaller, der omkrystalliseredes i ethanol-vand til opnåelse af 1,8 g 8-(4-hydroxy-1-piperidyl)-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizin-2-carboxylsyre. Smp. 238-240°C

Elementæranalyse for $C_{19}H_{22}N_2O_4$

	C	H	N
20 Beregnet (%):	66,65	6,48	8,18
Fundet (%):	66,74	6,50	8,15

Eksempel 10

På tilsvarende vis som i eksempel 9 fremstilledes 1,5 g 10-chlor-8-(4-hydroxy-1-piperidyl)-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizin-2-carboxylsyre ud fra 6,6 g 8,10-dichlor-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizin-2-carboxylsyre, 9,5 g 4-hydroxypiperidin og 100 ml N-methylpyrrolidon. Smp. 253-256°C.

Elementæranalyse for $C_{18}H_{19}O_4N_2Cl$

	C	H	N
30 Beregnet (%):	59,59	5,28	7,72
Fundet (%):	59,42	5,12	7,84

Eksempel 11

I en 200 ml's autoklav anbragtes 4,6 g 8,9-dichlor-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[*ij*]quino-

35

lizin-2-carboxylsyre, 5 g piperidin og 50 ml hexamethylphosphortriamid, og blandingen omsattes ved 160°C på et oliebad i 5 timer. Efter omsætningens afslutning afdestilleredes hexamethylphosphortriamid og piperidin under reduceret tryk, og resten tilsattes ethylacetat og udkrystalliseredes. Omkrystallisation i dimethylformamid-vand til opnåelse af 1,3 g 9-chlor-8-(1-piperidyl)-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizin-2-carboxylsyre. Smp. 246-248°C.

10 Elementæranalyse for $C_{19}H_{21}O_3N_2Cl$

	C	H	N
Beregnet (%):	63,24	5,87	7,76
Fundet (%):	63,12	5,95	7,68

Eksempel 12

15 En blanding af 7 g 9-fluor-8-brom-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizin-2-carboxylsyre, 12 g 4-dimethylaminopiperidin og 50 ml hexamethylphosphortriamid opvarmedes ved 150°C på et oliebad i 5 timer. Efter omsætningens afslutning afdestilleredes 20 hexamethylphosphortriamid under reduceret tryk, og resten tilsattes ethylacetat til dannelse af krystaller. Krystallerne suspenderedes i 500 ml vand, og der tilsatte 47%'s vandig hydrogenbromidsyre til justering af pH til 3 efterfulgt af opvarmning. Derefter fjernes 25 des uopløselige stoffer ved filtrering. Filtratet koncentreredes, og resten omkrystalliseredes i ethanol-vand. De dannede krystaller opløstes i 10%'s vandig natriumhydroxidopløsning, og den resulterende opløsning justeredes til pH 8 med fortyndet saltsyre til udfældning af hvide krystaller, der derefter tørredes til 30 opnåelse af 2,4 g 9-fluor-8-(4-dimethylamino-1-piperidyl)-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizin-2-carboxylsyre. Smp. 259-261°C, hvide rhombiske krystaller.

Elementæranalyse for $C_{21}H_{26}O_3N_3F$

	C	H	N
Beregnet (%):	65,10	6,76	10,85
Fundet (%):	64,97	6,88	10,72

5

Eksempel 13

En blanding af 3,5 g 9-fluor-8-brom-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizin-2-carboxylsyre, 6 g 4-acetyl-aminopiperidin og 30 ml hexamethylphosphortriamid opvarmedes ved 150°C i 4 timer. Efter reaktionens afslutning afdestilleredes hexamethylphosphortriamid under reduceret tryk, og resten omkrystalliseredes i dimethylformamid-vand. De dannede krystaller omkrystalliseredes igen i dimethylformamid til opnåelse af 0,82 g 9-fluor-8-(4-acetylamino-1-piperidyl)-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizin-2-carboxylsyre. Smp. 274-277°C, hvide rhombiske krystaller.

20

Elementæranalyse: $C_{21}H_{24}O_4N_3F$

	C	H	N
Beregnet (%):	62,83	6,03	10,47
Fundet (%):	62,78	6,15	10,42

Eksempel 14

En blanding af 2 g 9-fluor-8-(4-acetylamino-1-piperidyl)-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizin-2-carboxylsyre og 50 ml 10%'s vandig natriumhydroxidopløsning opvarmedes i 10 timer. Efter omsætningens afslutning afkøledes reaktionsblandingen og justeredes til pH 4 med fortyndet saltsyre (10%) til dannelse af bundfald, der derefter omkrystalliseredes i ethanol-vand til opnåelse af 0,7 g 9-fluor-8-(4-amino-1-piperidyl)-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizin-2-carboxylsyrehydrochlorid. Smp. ikke lavere end 300°C, hvide rhombiske krystaller.

35

Elementæranalyse for $C_{19}H_{22}O_3N_3F.HCl$

	C	H	N
Beregnet (%):	57,65	5,86	10,61
Fundet (%):	57,46	5,97	10,52

Eksempel 15

En blanding af 3 g 9-fluor-8-brom-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizin-2-carboxylsyre, 5 g 4-ethylendioxypiperidin og 30 ml hexamethylphosphortriamid opvarmedes ved 160°C på et oliebad i 6 timer. Efter omsætningens afslutning afdestilleredes hexamethylphosphortriamid under reduceret tryk, og resten tilsattes ethylacetat til udfældning af krystaller, der derefter omkrystalliseredes i dimethylformamid, der indeholdt en lille mængde fortyndet salt-
 10 syre, til opnåelse af 0,87 g 9-fluor-8-(4-oxo-1-piperidyl)-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizin-2-carboxylsyre. Smp. ikke lavere end 300°C, hvide rhombiske krystaller.

15	Elementæranalyse for $C_{19}H_{19}O_4N_2F$			
		C	H	N
	Beregnet (%):	63,68	5,34	7,82
	Fundet (%):	63,62	5,45	7,73

Eksempel 16

En blanding af 3,4 g 9-fluor-8-brom-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizin-2-carboxylsyre, 5 g 3,5-dimethylpiperidin og 30 ml hexamethylphosphortriamid opvarmedes ved 150°C på et oliebad i 5 timer. Efter omsætningens afslutning afdestilleredes hexamethylphosphortriamid under reduceret tryk. Efter omkrystallisation i dimethylformamid opløstes resten i en 10%'s vandig natriumhydroxidopløsning, og den resulterende opløsning justeredes til pH 7 med fortyndet saltsyre (10%) til udfældelse af 9-fluor-8-(3,5-dimethyl-1-piperidyl)-5-methyl-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizin-2-carboxylsyre. Denne tørredes ved 70°C i 12 timer til opnåelse af 1,2 g hvide rhombiske krystaller. Smp. 214-216°C.

35	Elementæranalyse for $C_{21}H_{25}N_2FO_3$			
		C	H	N
	Beregnet (%):	67,72	6,77	7,52
	Fundet (%):	67,68	6,82	7,48

Eksempel 17

En autoklav indeholdende en blanding af 3 g 9-fluor-8-chlor-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizin-2-carboxylsyre, 8 g morpholin og 30 ml hexamethylphosphortriamid nedsænkedes i et oliebad ved 190°C, og omsætningen fortsattes i 5 timer. Efter omsætningens afslutning afkøledes reaktionsblandingen for at udfælde krystaller, der derefter opsamledes ved filtrering. De således opnåede krystaller omkrystalliseredes i dimethylformamid til opnåelse af 0,77 g 9-morpholino-8-chlor-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizin-2-carboxylsyre. Smp. 271-274°C, hvide rhombiske krystaller.

Elementæranalyse for $C_{18}H_{19}N_2O_4Cl$			
15	C	H	N
	Beregnet (%):	59,59	5,28
	Fundet (%):	59,53	5,35
		7,72	7,61

Eksempel 18

En blanding af 56 g 9-chlor-8-fluor-2-methyl-1,2-dihydro-6-oxo-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-5-carboxylsyre, 71 g pyrrolidin og 60 ml hexamethylphosphortriamid i en rustfri stålautoklav omsattes ved 150°C i 8 timer.

Efter reaktionens afslutning afdestilleredes hexamethylphosphortriamid under reduceret tryk, og resten omkrystalliseredes gentagne gange i dimethylformamid til opnåelse af 25 g 9-(1-pyrrolidinyl)-8-fluor-2-methyl-1,2-dihydro-6-oxo-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-5-carboxylsyre. Smp. ikke lavere end 300°C, bleggule rhombiske krystaller.

Elementæranalyse for $C_{17}H_{17}O_3N_2F$			
35	C	H	N
	Beregnet (%):	64,55	5,42
	Fundet (%):	64,28	5,57
		8,86	8,72

Eksempel 19

På tilsvarende vis som i eksempel 1 fremstilledes den følgende forbindelse:

9-(1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)-8-fluor-2-methyl-1,2-dihydro-6H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-5-carboxylsyre. Smp. 243-245°C, bleggule rhombiske krystaller.

5	Elementæranalyse for $C_{18}H_{17}FN_2O_3$			
	C	H	N	
	Beregnet (%):	65,85	5,22	8,53
	Fundet (%):	65,63	5,34	8,41

Eksempel 20

10 På tilsvarende måde som i eksempel 1 fremstilles den følgende forbindelse:

9-(4-hydroxy-1-piperidyl)-8-fluor-2-methyl-1,2-dihydro-6-oxo-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-5-carboxylsyre-
Smp. 228-231°C, hvide rhombiske krystaller.

15	Elementæranalyse for $C_{18}H_{19}FN_2O_4$			
	C	H	N	
	Beregnet (%):	62,42	5,53	8,09
	Fundet (%):	62,25	5,67	7,92

Eksempel 21

20 En blanding af 28 g 9-chlor-8-fluor-2-methyl-1,2-dihydro-6-oxo-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-5-carboxylsyre, 5 g thiomorpholin og 30 ml hexamethylphosphortriamid i en rustfri stålautoklave omsattes ved 150°C i 7 timer. Efter reaktionens afslutning
25 afdestilleredes hexamethylphosphortriamid under reduceret tryk, og resten omkrystalliseredes i dimethylformamid til opnåelse af 1,5 g 9-thiomorpholino-8-fluor-2-methyl-1,2-dihydro-6-oxo-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-5-carboxylsyre. Smp. ikke lavere end 300°C, let gule
30 rhombiske krystaller.

	Elementæranalyse for $C_{17}H_{17}FN_2O_3S$			
	C	H	N	
	Beregnet (%):	58,61	4,92	8,04
	Fundet (%):	58,52	5,11	7,92

Eksempel 22

På tilsvarende vis som i eksempel 21 fremstilles den følgende forbindelse.

9-Morpholino-8-fluor-2-methyl-1,2-dihydro-6-oxo-
 5 pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-5-carboxylsyre. Smp. 277-278°C,
 hvide rhombiske krystaller.

Elementæranalyse for $C_{17}H_{17}FN_2O_4$

	C	H	N
Beregnet (%):	61,44	5,16	8,43
10 Fundet (%):	61,23	5,29	8,32

Eksempel 23

En blanding af 6 g 9-chlor-8-fluor-2-methyl-1,2-dihydro-6-oxo-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-5-carboxylsyre, 8,6 g 2-oxopiperazin og 60 ml hexamethylphosphortriamid
 15 omsattes ved 140 til 150°C på et oliebad i 6 timer.
 Efter reaktionens afslutning afdestilleredes hexamethylphosphortriamid, og resten tilsattes ethylacetat til dannelse af krystaller, der derefter opsamledes ved filtrering. De således opnåede krystaller omkrystalliseredes to gange, hver gang i dimethylformamid til opnåelse af 2,4 g 9-(3-oxo-1-piperazinyl)-8-fluor-2-methyl-1,2-dihydro-6-oxo-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-5-carboxylsyre. Smp. ikke lavere end 300°C, hvide rhombiske krystaller.

25 Elementæranalyse for $C_{17}H_{16}FN_3O_4$

	C	H	N
Beregnet (%):	59,13	4,67	12,17
Fundet (%):	59,01	4,69	12,02

Eksempel 24

30 Til en blanding af 3,3 g 9-(1-piperazinyl)-8-fluor-2-methyl-1,2-dihydro-6-oxo-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-5-carboxylsyre og 20 ml dimethylformamid sættes 20 ml dimethylformamidopløsning af trifluormethyliodid indeholdende 10 g trifluormethyliodid, og
 35 den resulterende blanding omsattes i en rustfri stålautoklav på et oliebad ved 110-120°C i 5 timer. Efter

omsætningens afslutning afdestilleredes dimethylformamid under reduceret tryk, og resten tilsattes 10% vandig natriumhydroxidopløsning til opnåelse af en opløsning med pH 13. Uopløselige stoffer fjernedes ved filtrering, og filtratets pH justeredes til 3 med koncentreret saltsyre efterfulgt af koncentrering. Omkrystallisation af resten i ethanol-vand gav 1,8 g 9-(4-trifluormethyl-1-piperaziny1)-8-fluor-2-methyl-1,2-dihydro-6-oxo-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-5-carboxylsyrehydrochlorid. Smp. ikke lavere end 300°C, hvide rhombiske krystaller.

Elementæranalyse for $C_{18}H_{18}ClF_4N_3O_3$			
	C	H	N
Beregnet (%):	49,61	4,16	9,65
Fundet (%):	49,75	4,32	9,42

Eksempel 25 til 27

På tilsvarende vis som i eksempel 24 fremstilles de følgende forbindelser.

Eksempel 25

9-(4-Trifluormethyl-1-piperaziny1)-8-fluor-2-ethyl-1,2-dihydro-6-oxo-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-5-carboxylsyrehydrochlorid. Smp. ikke lavere end 300°C, hvide krystaller.

Elementæranalyse for $C_{19}H_{20}ClF_4N_3O_3$			
	C	H	N
Beregnet (%):	50,72	4,45	9,34
Fundet (%):	50,57	4,63	9,22

Eksempel 26

9-[4-(2,2,2-Trifluorethyl)-1-piperaziny1]-8-fluor-2-methyl-1,2-dihydro-6-oxo-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-5-carboxylsyrehydrochlorid. Smp. ikke lavere end 300°C, hvide krystaller.

Elementæranalyse for $C_{19}H_{20}ClF_4N_3O_3$			
	C	H	N
Beregnet (%):	50,72	4,45	9,34
Fundet (%):	50,62	4,71	9,21

Eksempel 27

9-(4-Trifluormethyl-1-piperaziny1)-8-fluor-1,2-dihydro-6-oxo-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-2-carboxylsyre-hydrochlorid. Smp. ikke lavere end 300°C, hvide krystaller.

Elementæranalyse for $C_{17}H_{16}ClF_4N_3O_3$

	C	H	N
Beregnet (%):	48,40	3,80	9,96
Fundet (%):	48,27	3,93	9,51

10

Eksempel 28

8,9-Difluor-2-methyl-1,2-dihydro-6-oxo-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-5-carboxylsyre (5 g) og en opløsning af 7,5 g 3-hydroxypiperidin i 50 ml hexamethylphosphortriamid omsattes under opvarmning ved 120 til 130°C i 7 timer under omrøring. Efter reaktionens afslutning afdestilleredes hexamethylphosphortriamid og ikke omsat 3-hydroxypiperidin under reduceret tryk. Omkrystallisation af resten i dimethylformamid gav 2,5 g 8-fluor-9-(3-hydroxy-1-piperidyl)-2-methyl-1,2-dihydro-6-oxo-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-5-carboxylsyre. Smp. 251 til 253°C.

15

20

Elementæranalyse for $C_{18}H_{21}N_2O_3F$

	C	H	N
Beregnet (%):	65,05	6,37	8,43
Fundet (%):	65,16	6,50	8,21

25

Eksempel 29-31

På tilsvarende vis som i eksempel 28 fremstilles de følgende forbindelser.

Eksempel 29

9-(2-Hydroxymethyl-1-pyrrolidiny1)-8-fluor-2-methyl-1,2-dihydro-6-oxo-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-5-carboxylsyre. Smp. 235-237°C, hvide rhombiske krystaller.

30

35

Elementæranalyse for $C_{18}H_{19}N_2O_4F$

	C	H	N
Beregnet (%):	62,42	5,53	8,09
Fundet (%):	62,27	5,36	8,16

5

Eksempel 30

9-(4-(2,2,2-Trifluorethyl)-1-piperazinyl)-8-fluor-2-methyl-1,2-dihydro-6-oxo-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-5-carboxylsyre. Smp. 287 til 289°C, bleggule rhombiske krystaller (DMF).

10

Elementæranalyse for $C_{19}H_{19}F_4N_3O_3$

	C	H	N
Beregnet (%):	55,21	4,63	10,17
Fundet (%):	55,18	4,78	10,26

Eksempel 31

15

9-Morpholino-8-fluor-2-ethyl-1,2-dihydro-6-oxo-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-5-carboxylsyre. Smp. 275-278°C, bleggule rhombiske krystaller (DMF).

Eksempel 32

- (a) 4-[4-(2,2,2-Trifluorethyl)-1-piperazinyl]-5-fluor-2-methylindolin (12 g) og isopropylidenylmethoxymethylenmalonat (8 g) blandedes ved stuetemperatur og opvarmedes derefter ved 100°C i 30 minutter under omrøring, herunder størknede blandingen. Der opnåedes 13 g cyclisk isopropylidinyln-N-{4-[4-(2,2,2-trifluorethyl)-1-piperazinyl]-5-fluor-2-methyl-1-indolinyln}aminomethylenmalonat.

30

Elementæranalyse for $C_{22}H_{25}N_3O_4F$

	C	H	N
Beregnet (%):	63,76	6,08	10,14
Fundet (%):	63,83	6,17	10,32

- (b) 50 g polyphosphorsyre fremstillet ud fra 25 g phosphorpentoxid og 25 g phosphorsyre samt 13,0 g cyclisk isopropylidenyl-N-{4-[4-(2,2,2-trifluorethyl)-1-piperazinyl]-5-fluor-2-methyl-1-indolinyln}aminomethy-

lenmalonat opnået ved (a) ovenfor opvarmedes ved 100°C i 1 time under omrøring. Efter afkøling til 80°C tilsattes 60 ml vand til opløsning af produktet, og den resulterende opløsning neutraliseredes med 20% 's vandig natriumhydroxidopløsning, efterfulgt af ekstraktion med 200 ml chloroform 2 gange. Chloroformlaget tørredes på vandfrit magnesiumsulfat og koncentreredes til tørhed. De dannede krystaller tilsattes 40 ml DMF og 0,5 g aktivt carbon, og blandingen opvarmedes til den opløstes. Efter fjernelse af aktivt carbon afkøledes blandingen til udfældelse af krystaller, der derefter opsamledes ved filtrering. Herved opnåedes 540 mg 9-[4-(2,2,2-trifluorethyl)-1-piperaziny]-8-fluor-2-methyl-1,2-dihydro-6-oxo-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-5-carboxylsyre. Smp. 287-289°C, bleggule rhombiske krystaller.

Eksempel 33 til 46

På tilsvarende vis som i eksempel 32 opnåedes de samme forbindelser som de, der opnåedes i henholdsvis eksemplerne 18 til 31, under anvendelse af passende udgangsmaterialer.

Eksempel 47

(a) En blanding af 9,3 g 4-[4-(2,2,2-trifluorethyl)-1-piperaziny]-5-fluor-2-methylindolin og 9 g diethylethoxymethylenmalonat opvarmedes ved 160°C i 30 minutter, hvorunder blandingen størknede. Omkrystallisation af det således dannede faste stof gav 13 g diethyl-N-{4-[4-(2,2,2-trifluorethyl)-1-piperaziny]-5-fluor-2-methyl-1-indoliny}aminomethylenmalonat.

30	Elementæranalyse for $C_{22}H_{25}N_3O_4F$			
		C	H	N
	Beregnet (%):	63,76	6,08	10,14
	Fundet (%):	63,89	6,19	10,02

(b) 70 g polyphosphorsyre fremstillet ud fra 35 g phosphorpentoxid og 35 g phosphorsyre samt 13,0 g

- diethyl-N-{4-[4-(2,2,2-trifluorethyl)-1-piperazinyl]-5-fluor-2-methyl-1-indolinyl}aminomethylenmalonat opnået ved (a) ovenfor opvarmedes ved 140 til 150°C i 1 time. Efter omsætningens afslutning hældtes reaktions-
- 5 blandingen over i 200 g isvand, og pH justeredes til 6 til 7 med 10 N vandig natriumhydroxidopløsning. Udfald, der dannedes, opsamledes ved filtrering og sættes til 60 ml koncentreret saltsyre efterfulgt af omsætning under opvarmning ved tilbagesvaling i 1 time.
- 10 Efter opvarmning sættes 100 ml vand til reaktionsblandingen til udfældelse af krystaller, der derefter opsamledes ved filtrering, vaskedes med vand og tørredes. Omkrystallisation af krystallerne i DMF gav 558 mg 9-[4-(2,2,2-trifluormethyl)-1-piperazinyl]-8-fluor-2-
- 15 methyl-1,2-dihydro-6-oxo-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-5-carboxylsyre. Smp. 287-289°C, bleggule rhombiske krystaller.

Eksempel 48 til 61

- På tilsvarende vis som i eksempel 47 fremstilledes de samme forbindelser som de, der opnåedes i ek-
- 20 semplerne henholdsvis 18 til 31 under anvendelse af passende udgangsmaterialer.

Eksempel 62

- En blanding af 7,2 g 4-[4-(2,2,2-trifluorethyl)-
- 25 1-piperazinyl]-5-fluor-2-methylindolin og 6,0 g diethylethoxymethylenmalonat omsættes under opvarmning ved 160°C i 30 minutter. Derefter tilsættes 48 g polyphosphorsyre fremstillet ud fra 24 g phosphorpentoxid og 24 g phosphorsyre, og den resulterende blanding
- 30 omsættes under opvarmning ved 150 til 160°C i 1 time. Efter omsætningens afslutning hældtes reaktionsblandingen over 150 g isvand. Det dannede bundfald opsamledes ved filtrering, vaskedes vand og tørredes. Til de således opnåede krystaller sættes 70 ml 10%'s vandig
- 35 natriumhydroxidopløsning, og blandingen omsættes ved 100 til 110°C i 1 time. Efter afkøling gjordes reak-

tionsblandingen sur med koncentreret saltsyre til udfældelse af krystaller, der derefter opsamledes ved filtrering, vaskedes med vand og omkrystalliseredes i DMF til opnåelse af 440 mg 9-[4-(2,2,2-trifluorethyl)-1-piperazinyll]-8-fluor-2-methyl-1,2-dihydro-6-oxo-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-5-carboxylsyre. Smp. 287-289°C, bleggule rhombiske krystaller.

Eksempel 63 til 76

På tilsvarende vis som i eksempel 62 fremstilles de samme forbindelser som de, der opnåedes i eksemplerne henholdsvis 18 til 31 under anvendelse af passende udgangsmaterialer.

Eksempel 77

(a) Iod (3 g) og 20 ml pyridin sættes til 2,9 g 8-(1-piperidyl)-9-fluor-5-methyl-2-acetyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizin, og blandingen opvarmes ved 100°C i 1 time. Efter omsætningens afslutning opsamledes de udfældede krystaller ved filtrering og vaskedes med 10 ml kold pyridin og 10 ml methanol til opnåelse af 8-(1-piperidyl)-9-fluor-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizin-2-carbonylmethylpyridiniumiodid.

(b) Det produkt, der opnåedes ved (a) ovenfor, sættes til 50 ml methanol og 50 ml 10%'s vandig natriumhydroxid tilsættes, og blandingen tilbagesvales i 1 time. Efter omsætningens afslutning fjernes methanol ved afdestillation under reduceret tryk efterfulgt af justering af koncentratet til pH 7 med 1 N saltsyre til opnåelse af 1,5 g 8-(1-piperidyl)-9-fluor-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizin-2-carboxylsyre. Smp. 258-261°C, hvide rhombiske krystaller.

Eksempel 78 til 94

På tilsvarende vis som i eksempel 77 fremstilles de samme forbindelser som de, der opnåedes i hen-

holdsviis eksemplerne 1 til 17 under anvendelse af passende udgangsmaterialer.

Eksempel 95

(a) Iod (3 g) og 20 ml pyridin sættes til 2,78 g 5 9-(1-piperidyl)-8-fluor-2-methyl-5acetyl-1,2-dihydro-6-oxo-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin, og blandingen opvarmedes ved 100°C i 1 time. Efter omsætningens afslutning opsamledes de udfældede krystaller ved filtrering og vaskedes med 10 ml kold pyridin og 10 ml methanol til 10 opnåelse af 9-(1-piperidyl)-8-fluor-2-methyl-1,2-dihydro-6-oxo-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-5-carbonylmethylpyridiniumiodid.

(b) Det produkt, der opnåedes ved (a) ovenfor sættes til 50 ml methanol, og der tilsættes 50 ml 10%'s vandig natriumhydroxid, og blandingen tilbagesvales i 15 1 time. Efter omsætningens afslutning fjernes methanol ved afdestillation under reduceret tryk efterfulgt af justering af koncentratet til pH 7 med 1 N saltsyre til opnåelse af 1,8 g 9-(1-piperidyl)-8-fluor-2-methyl-20 1,2-dihydro-6-oxo-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-5-carboxylsyre. Smp. ikke lavere end 300°C, bleggule rhombiske krystaller.

Eksempel 96 til 109

På tilsvarende vis som i eksempel 95 fremstilles 25 des de samme forbindelser som de, der opnåedes i henholdsvis eksemplerne 18 til 31 og anvendelse af passende udgangsmaterialer.

Eksempel 110

(a) 5-(4-Hydroxy-1-piperidyl)-6-fluor-2-methyl-30 1,2,3,4-tetrahydroquinaldin (10 g) og isopropylidenylmethoxymethylenmalonat (8 g) blandedes ved stuetemperatur og opvarmedes derefter ved 100°C under omrøring i 30 minutter, hvorved blandingen størknede. Omkrystallisation af det faste stof gav 14,5 g cyklisk isopropy-

lidenyl-N-[5-(4-hydroxy-1-piperidyl)-6-fluor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-quinaldiny]aminomethylenmalonat.

Elementæranalyse for $C_{22}H_{27}N_2O_5F$

		C	H	N
5	Beregnet (%):	63,15	6,50	6,70
	Fundet (%):	63,28	6,63	6,57

(b) 50 g polyphosphorsyre fremstillet ud fra 25 g phosphorpentoxid og 25 g phosphorsyre samt 14,0 g cyclisk isopropylidenyl-N-[5-(4-hydroxy-1-piperidyl)-6-fluor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-quinaldiny]amino-

10 methylenmalonat opnået ved (a) ovenfor opvarmedes ved 100°C i 1 time under omrøring. Efter afkøling til 80°C sættes 60 ml vand til for at opløse produktet, og den resulterende opløsning neutraliseres med 20% 's vandig

15 natriumhydroxidopløsning efterfulgt af ekstraktion med 2 gange 200 ml chloroform. Chloroformlaget tørredes over vandfrit magnesiumsulfat og koncentreret til tørhed. De blandede krystaller tilsættes 40 ml ethanol-

20 vand og 0,5 g aktivt carbon, og blandingen opvarmedes til opløsning. Efter fjernelse af aktivt carbon afkøle-

des blandingen til udfældelse af krystaller, der derefter opsamles ved filtrering. Herved opnåedes 600 mg 8-(4-methyl-1-piperidyl)-9-fluor-5-hydroxy-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizin-2-carboxylsyre. Smp.

25 $244-247^{\circ}\text{C}$.

Elementæranalyse for $C_{19}H_{21}O_4N_2F$

		C	H	N
	Beregnet (%):	63,32	5,87	7,78
	Fundet (%):	63,25	5,79	7,90

30

Eksempel 111-127

På tilsvarende vis som i eksempel 110 fremstilles de samme forbindelser som de, der opnåedes i henholdsvis eksemplerne 1 til 17 under anvendelse af passende udgangsmaterialer.

Eksempel 128

(a) 5-(4-Hydroxy-1-piperidyl)-6-fluor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinaldin (7,6 g) og diethylethoxy-methylenmalonat (9 g) blandedes, og blandingen opvarmedes ved 160°C i 30 minutter, hvorunder blandingen størknede. Omkrystallisation gav 11,3 g diethyl-N-[5-(4-hydroxy-1-piperidyl)-6-fluor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-quinaldinyll]aminomethylenmalonat.

Elementæranalyse for $C_{22}H_{31}N_2O_5F$

	C	H	N
Beregnet (%):	63,58	6,19	6,45
Fundet (%):	63,67	6,25	6,58

(b) 65 g polyphosphorsyre fremstillet ud fra 32,5 g phosphorpentoxid og 32,5 g phosphorsyre samt 11,3 g diethyl-N-[5-(4-hydroxy-1-piperidyl)-6-fluor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-quinaldinyll]aminomethylenmalonat opnået ved (a) ovenfor opvarmedes ved 140-150°C i 1 time. Efter omsætningens afslutning hældtes reaktionsblandingen over i 200 g isvand, og pH justeredes til 6 til 7 med 10 N vandig natriumhydroxidopløsning. Det dannede bundfald opsamledes ved filtrering og sættes til 60 ml koncentreret saltsyre efterfulgt af omsætning ved opvarmning under tilbagesvaling i 1 time. Efter opvarmning sættes 100 ml vand til reaktionsblandingen til udfældning af krystaller, der derefter opsamledes ved filtrering, vaskedes med vand og tørredes. Omkrystallisation i ethanol-vand gav 480 mg 8-(4-hydroxy-1-piperidyl)-9-fluor-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizin-2-carboxylsyre. Smp. 244-247°C.

Elementæranalyse for $C_{19}H_{21}N_2O_4F$

	C	H	N
Beregnet (%):	63,32	5,87	7,78
Fundet (%):	63,26	5,75	7,91

Eksempel 129 til 145

På tilsvarende vis som i eksempel 128 fremstilles de samme forbindelser som de, der opnåedes i henholdsvis eksemplerne 1 til 17 under anvendelse af
5 passende udgangsmaterialer.

Eksempel 146

En blanding af 6,6 g 5-(4-hydroxy-1-piperidyl)-6-fluor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinaldin og 6,0 diethylethoxymethylenmalonat omsattes under opvarm-
10 ning ved 160°C i 30 minutter. Derefter tilsattes 48 g polyphosphorsyre fremstillet ud fra 24 g phosphorpentoxid og 24 g phosphorsyre, og den resulterende blanding omsattes under opvarmning ved 150 til 160°C i 1 time. Efter omsætningens afslutning hældtes reaktionsblan-
15 dingen over i 150 g isvand. Det dannede bundfald opsamledes ved filtrering, vaskedes med vand og tørredes. De således opnåede krystaller tilsattes 70 ml 10%'s vandig natriumhydroxidopløsning, og blandingen omsattes ved 100 til 110°C i 1 time. Efter afkøling gjordes reak-
20 tionsblandingen sur med koncentreret saltsyre til udfældelse af krystaller, der derefter opsamledes ved filtrering, vaskedes med vand og omkrystalliseredes i ethanol-vand til opnåelse af 440 mg 8-(4-hydroxy-1-piperidyl)-9-fluor-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-
25 benzo[ij]quinolizin-2-carboxylsyre. Smp. 244-247°C.

Elementæranalyse for $C_{19}H_{21}N_2O_2F$

	C	H	N
Beregnet (%):	63,32	5,87	7,78
Fundet (%):	63,27	5,77	7,92

30

Eksempel 147-163

På tilsvarende vis som i eksempel 144 fremstilles de samme forbindelser som de, der opnåedes i henholdsvis eksemplerne 1-17 under anvendelse af passende udgangsmaterialer.

Eksempel 164

På tilsvarende vis som i eksempel 2, fremstilledes 9-fluor-8-thiomorpholino-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizin-2-carboxylsyre ud fra 9-fluor-8-brom-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[*ij*]quinolin-2-carboxylsyre og thiomorpholin. Smp. 292-294°C, hvide rhombiske krystaller (DMF).

Eksempel 165

På tilsvarende vis som i eksempel 2 fremstilledes 9-fluor-8-(1-pyrrolidiny1)-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizin-2-carboxylsyre ud fra 9-fluor-8-brom-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[*ij*]quinolin-2-carboxylsyre og pyrrolidin. Smp. 248-250°C, hvide rhombiske krystaller (DMF).

Eksempel 166

På tilsvarende vis som i eksempel 2 fremstilledes 9-chlor-8-morpholino-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[*ij*]quinolizin-2-carboxylsyre ud fra 9-chlor-8-brom-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[*ij*]quinolin-2-carboxylsyre og morpholin. Smp. 279-280°C, bleggule rhombiske krystaller (DMF).

Eksempel 167

På tilsvarende måde som beskrevet i eksempel 1 fremstilledes følgende forbindelser ud fra passende udgangsmaterialer:

8-fluor-8-(cis-3,4-dihydroxy-1-piperidyl)-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[*ij*]quinolin-2-carboxylsyre, et lysegult pulverformigt produkt med et smeltepunkt på 251-252°C (omkrystalliseret af ethanol-methanol-n-hexan),

9-fluor-8-(trans-3,4-dihydroxy-1-piperidyl)-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[*ij*]quinolin-2-carboxylsyre, et lysegult pulverformigt produkt med et smeltepunkt på 244-245°C (omkrystalliseret af ethanol-n-hexan).

Præparateksempel 1

	Natrium-9-fluor-8-(4-hydroxy-1-piperidyl)- 5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]- 5 quinolizin-2-carboxylat	200 mg
	Glucose	250 mg
	Destilleret vand til injektion	q.s. til 5 ml

Den virksomme forbindelse og glucose opløstes i destilleret vand til injektion, og opløsningen hældtes i en 5 ml ampul. Luft uddrevedes med nitrogen, og ampullen forseglede og steriliseredes ved 121°C i 15 minutter til opnåelse af et injektionspræparat.

Præparateksempel 2

15	Natrium-9-fluor-8-(4-hydroxy-1-piperidyl)- 5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]- quinolizin-2-carboxylat	100 g
	Avicel (handelsnavn for et produkt fra Asahi Kasei Kogyo Kabushiki Kaisha)	40 g
20	Majsstivelse	30 g
	Magnesiumstearat	2 g
	TC-5 (handelsnavn for hydroxypropyl- methylcellulose, fremstillet af Shinetsu Chemical Industry Co., Ltd.)	10 g
	Polyethylenglycol-6000 (molekulvægt:6000)	3 g
25	Amerikansk olie	40 g
	Methanol	40 g

Den virksomme forbindelse Avicel, majsstivelse og magnesiumstearat blandedes og maledes, og tabletteredes derefter under anvendelse af en konventionel presse (R 10 mm) til sukkerovertrækning (fremstillet af Kikusui Seisakusho Co., Ltd.). De resulterende tabletter overtræktes med et filmovertrækningsmiddel sammensat af TC-5, polyethylenglycol-6000, amerikansk olie og methanol til fremstilling af filmovertrukne tabletter.

Præparateksempel 3

	Natrium-9-fluor-8-(4-hydroxy-1-piperidyl)- 5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]- quinolizin-2-carboxylat	2 g
	Renset vandigt lanolin	5 g
5	Japanvoks	5 g
	Mineralsk terpentin	88 g

Japanvokset opvarmedes, indtil det var smeltet, og den virksomme forbindelse, rensat vandigt lanolin og mineralsk terpentin tilsattes, efterfulgt af varme-
 10 smeltning. Blandingen omrørtes, indtil den begyndte at størkne til fremstilling af en salve.

Præparateksempel 4

15	Natrium-9-fluor-8- morpholino-5-methyl-6,7-dihydro- 1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizin-2-carboxylat	100 g
	Avicel (handelsnavn for et produkt af Asahi Kasei Kabushiki Kaisha)	40 g
	Majsstivelse	30 g
	Magnesiumstearat	2 g
20	TC-5 (handelsnavn for hydroxypropylmethyl- cellulose, fremstillet af Shinetsu Chemical Industry Co., Ltd.)	10 g
	Polyethylenglycol-6000 (molekulvægt:6000)	3 g
	Amerikansk olie	40 g
	Methanol	40 g

25 Den aktive forbindelse, Avicel, majsstivelse og magnesiumstearat blandedes og maledes og tablette-
 redes derefter under anvendelse af en konventionel
 presse (R 10 mm) til sukkerovertrækning (fremstillet af
 Kikusui Seisakusho Co., Ltd.). De resulterende tabletter
 30 overtrækkes med et filmovertrækningsmiddel sammensat
 af TC-5, polyethylenglycol-6000, amerikansk olie og
 methanol til fremstilling af filmovertrukne tabletter.

Præparateksempel 5

	Natrium-9-fluor-(3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizin-2-carboxylat	100 g
5	Avicel (handelsnavn for et produkt af Asahi Kasei Kogyo Kabushiki Kaisha)	40 g
	Majsstivelse	30 g
	Magnesiumstearat	2 g
	TC-5 (handelsnavn for hydroxypropylmethyl-cellulose, fremstillet af Shinetsu Chemical Industry Co., Ltd.)	10 g
10	Polyethylenglycol-6000 (molekulvægt:6000)	3 g
	Amerikansk olie	40 g
	Methanol	40 g

- Den aktive forbindelse, Avicel, majsstivelse og magnesiumstearat blandedes og maledes og tabletteredes derefter under anvendelse af en konventionel presse (R 10 mm) til sukkerovertrækning (fremstillet af Kikusui Seisakusho Co., Ltd.). De resulterende tabletter overtrækkedes med et filmovertrækningsmiddel sammensat af TC-5, polyethylenglycol-6000, amerikansk olie og methanol til fremstilling af filmovertrukne tabletter.

Præparateksempel 6

	9-(1-Pyrrolidiny1)-8-fluor-2-methyl-1,2-dihydro-6-oxo-pyrrolo[3,2,1-ij]-quinolin-5-carboxylsyre	200 mg
25	Glucose	250 mg
	Destilleret vand til injektion	q.s. til 5 ml

- Den aktive forbindelse og glucose opløstes i destilleret vand til injektion, og opløsningen hældtes i en 5 ml's ampul. Luften uddrevedes med nitrogen, og ampullen forsegledes og steriliseredes ved 121°C i 15 minutter til opnåelse af et injektionspræparat.

Præparateksempel 7

	9-Morpholino-8-fluor-2-methyl-1,2-dihydro-6-oxo-pyrrolo[3,2,1-ij]-quinolin-5-carboxylsyre	100 g
5	Avicel (handelsnavn for et produkt af Asahi Kasei Kogyo Kabushiki Kaisha)	40 g
	Majsstivelse	30 g
	Magnesiumstearat	2 g
	TC-5 (handelsnavn for hydroxypropylmethyl-cellulose, fremstillet af Shinetsu Chemical Industry Co., Ltd.)	10 g
10	Polyethylenglycol-6000 (molekulvægt:6000)	3 g
	Amerikansk olie	40 g
	Methanol	40 g

- Den aktive forbindelse Avicel, majsstivelse og
- 15 magnesiumstearat blandes og maledes og tabletteredes derefter under anvendelse af en konventionel presse (R 10 mm) til sukkerovertrækning (fremstillet af Kikusui Seisakusho Co., Ltd.). De resulterende tabletter overtrækkes med et filmovertrækningsmiddel sammensat af
- 20 TC-5, polyethylenglycol-6000, amerikansk olie og methanol til fremstilling af filmovertrukne tabletter.

Præparateksempel 8

25	9-(4-Trifluormethyl-1-piperaziny)-8-fluor-2-methyl-1,2-dihydro-6-oxo-pyrrolo-[3,2,1-ij]quinolin-5-carboxylsyrehydrochlorid	2 g
	Renset vandigt lanolin	5 g
	Japanvoks	5 g
	Mineralsk terpentin	<u>88 g</u>
30		Total 100 g

- Japanvokset opvarmedes, indtil det var smeltet, og den virksomme forbindelse, rensed vandigt lanolin og mineralsk terpentin tilsattes, efterfulgt af varmesmelting. Blandingen omrørtes, indtil den begyndte at
- 35 størkne til fremstilling af en salve.

Præparateksempel 9

9-(4-Trifluormethyl-1-piperaziny)-8-fluor-2-methyl-1,2-dihydro-6-oxo-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-5-carboxylsyre-	
5 hydrochlorid	200 g
Glucose	250 mg
Destilleret vand til injektion	q.s. til 5 ml

Den aktive forbindelse og glucose opløses i destilleret vand til injektion, og opløsningen hældtes i en 5 ml's ampul. Luften uddrevedes med nitrogen, og ampullen forseglede og steriliseredes ved 121°C i 15 minutter til opnåelse af et injektionspræparat.

Præparateksempel 10

15 Natrium-9-fluor-8-morpholino-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizin-2-carboxylat	200 mg
Glucose	250 mg
Destilleret vand til injektion	q.s. til 5 ml

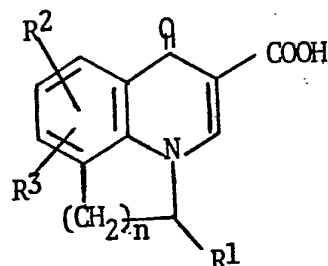
Den aktive forbindelse og glucose opløses i destilleret vand til injektion, og opløsningen hældtes i en 5 ml's ampul. Luften uddrevedes med nitrogen, og ampullen forseglede og steriliseredes ved 121°C i 15 minutter til opnåelse af et injektionspræparat.

25

P A T E N T K R A V

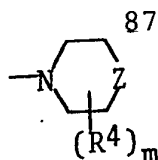
1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af benzoheterocycliske forbindelser med den almene formel I

30



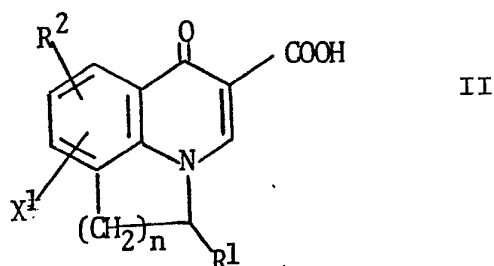
I

hvor R^1 er et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe, R^2 er et hydrogenatom eller et halogenatom, R^3 er en 1-pyrrolidinygruppe, der eventuelt er substitueret med en hydroxymethylgruppe, en 1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridylgruppe, en 1-piperazinygruppe, der er substitueret med en oxogruppe eller en lavere halogenalkylgruppe, eller en gruppe med formelen



hvor R^4 er et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe,
 5 en lavere alkoxygruppe, en hydroxygruppe, en phenyl-
 lavere alkylgruppe, en lavere alkanoyloxygruppe, en
 aminogruppe, der eventuelt er substitueret med en
 lavere alkylgruppe eller en lavere alkanoylgruppe,
 en oxogruppe eller en carbamoylgruppe, Z er et oxygen-
 10 atom, et svovlatom eller en methylen-
 gruppe, m er 1
 eller 2, og n er et heltal på 1 eller 2, med det forbe-
 hold, at såfremt n er 2, er R^3 ikke en 1-piperazinyl-
 gruppe, der er substitueret med en lavere halogenalkyl-
 gruppe, eller farmaceutisk acceptable salte deraf,
 15 k e n d e t e g n e t ved, at man

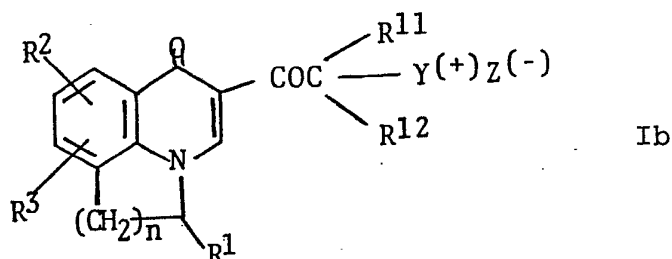
a) omsætter en forbindelse med formlen II



20 hvor R^1 , R^2 og n har de samme betydninger som angivet
 ovenfor, og X^1 er et halogenatom, en lavere alkansul-
 fonyloxygruppe eller en arylsulfonyloxygruppe,
 med en forbindelse med formlen III



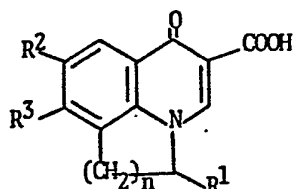
hvor R^3 har den samme betydning som angivet ovenfor, eller
 30 b) hydrolyserer en forbindelse med formlen Ib



35 hvor R^1 , R^2 , R^3 og n har de samme betydninger som de-
 fineret ovenfor, R^{11} og R^{12} hver er et hydrogenatom

eller en lavere alkylgruppe, Y er en aromatisk heterocyclisk ring, der indeholder et tertiært nitrogenatom, hvorigennem den er forbundet, eller en trialkylamingruppe, og Z er en anion, eller

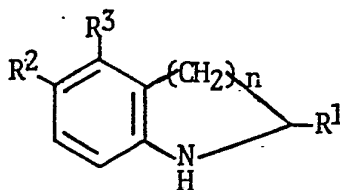
5 c) til fremstilling af forbindelser med den alme-
ne formel I'



I'

10

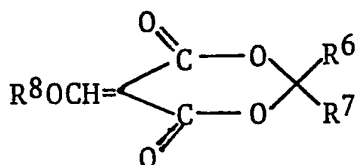
hvor R^1 , R^2 , R^3 og n har de samme betydninger som angivet ovenfor, eller farmaceutisk acceptable salte deraf, 15 omsætter en forbindelse med formlen V



V

20

hvor R^1 , R^2 , R^3 og n har de samme betydninger som defineret ovenfor, med en forbindelse med formlen VI

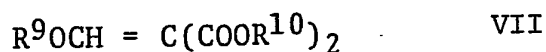


VI

25

hvor R^6 , R^7 og R^8 hver er en lavere alkylgruppe, eller med en forbindelse med formlen VII

30



hvor R^9 og R^{10} hver er en lavere alkylgruppe, og underkaster den opnåede forbindelse en ringslutningsreaktion 35 og eventuelt hydrolyse,

hvorefter en opnået forbindelse med formlen I om ønsket omdannes til et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at man fremstiller 9-fluor-8-(4-hydroxy-1-
piperidyl)-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]-
quinolizin-2-carboxylsyre.

5 3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at man fremstiller 9-fluor-8-(4-acetoxy-1-
piperidyl)-5-methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]-
quinolizin-2-carboxylsyre.

10 4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at man fremstiller 9-fluor-8-morpholino-5-
methyl-6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizin-2-
carboxylsyre.