



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

221907

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 27 03 80
(21) (PV 4045-81)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 215/22
C 07 D 215/36

(40) Zveřejněno 15 09 82

(45) Vydáno 15 03 85

(72) Autor vynálezu

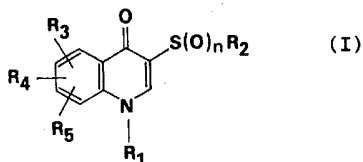
DAVIES ROY VICTOR, SUTTON IN ASHFIELD, FRASER JAMES.
NICHOL KENNETH JOHN, NOTTINGHAM, PARKINSON RAYMOND, LOWDHAM,
YATES DAVID BRYAN, FARNSFIELD, ŠIM MALCOLM FREEMAN, WOODBOROUGH
(Velká Británie)

(73) Majitel patentu

THE BOOTS COMPANY LIMITED, NOTTINGHAM (Velká Británie)

(54) Způsob přípravy 3-(alkylthio, alkylsulfinyl nebo
alkylsulfonyl)-4-chinolonů

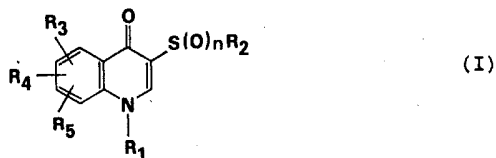
Vynález se týká způsobu přípravy
3-(alkylthio, alkylsulfinyl nebo alkyl-
sulfonyl)-4-chinolonů obecného vzorce I



ve kterém obecné symboly mají význam uve-
dený v bodě 1.

Bylo zjištěno, že látky obecného
vzorce I mají antihypertenzivní vlastnos-
ti.

Tento vynález se týká způsobu přípravy 3-(alkylthio, alkylsulfinyl nebo alkylsulfonyl)-4-chinolonů obecného vzorce I



ve kterém znamená

n 0, 1 nebo 2,

R₁ C₁₋₈ alkyl popřípadě substituovaný hydroxylem nebo alkoxykarbonylem s 1 až 4 atomy uhlíku, allyl, propenyl nebo benzyl, kde je fenylový kruh popřípadě substituován jednou nebo dvěma alkoxy skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku,

R₂ alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku

s tou podmínkou, že je-li n rovno 0 znamená R₂ methyl,

R₃, R₄ a R₅ které mohou být stejné nebo rozdílné znamenají vodík, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₂₋₄ alkanoyl, halogen, trifluormethyl nebo C₁₋₄ alkylthioskupinu,

s dalšími výhradami

a) jestliže R₃, R₄ a R₅ znamenají vodík a R₂ znamená methyl, pak R₁ obsahuje více než jeden atom uhlíku a

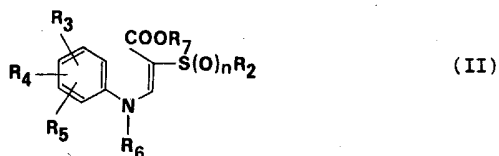
b) jestliže R₃ a R₄ znamenají vodík, R₅ znamená vodík nebo 7-methyl a R₁ znamená ethyl, pak R₂ obsahuje více než jeden atom uhlíku.

Znamená-li R₁ alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku obsahuje výhodně 1 až 4 atomy uhlíku.

Příklady takových skupin pro R₁ až R₅ jsou methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, terc.butyl, n-heptyl, n-oktyl, methoxy, ethoxy, propoxy, n-butoxy, isobutoxy, acetyl, propionyl, butyryl, methylthio, ethylthio, propylthio a n-butylthioskupinu.

Bylo zjištěno, že látky obecného vzorce I mají antihypertenzivní vlastnosti. Podání netoxických dávek těchto látek teplokrevným živočichům je účinné pro snížení zvýšeného krevního tlaku.

Tento vynález poskytuje způsob přípravy těchto nových 3-(alkylthio, alkylsulfinyl nebo alkylsulfonyl)-4-chinolonů obecného vzorce I, vyznačující se tím, že se cyklizuje při 50 až 150 °C v přítomnosti kyseliny nebo při 200 až 300 °C za nepřítomnosti kyseliny, akrylát obecného vzorce II



ve kterém znamená

R₆ vodík nebo R₁,

R₇ nižší alkyl nebo fenyl-nižší alkyl (například benzyl),

R₁ až R₅ mají výše uvedený význam a

n znamená 0, 1 nebo 2,

s tou podmínkou, že R₆ je alkyl, když n je 1 nebo 2, s následující alkylací látek, ve kterých R₆ znamená vodík, za vzniku látek, ve kterých R₆ má význam R₁ a případnou oxidací, které

a) převádí látky, ve kterých n znamená 0 na látky, ve kterých n znamená 1 nebo 2, nebo

b) převádí látky, ve kterých n znamená 1 na látky, ve kterých n znamená 2.

Výhodné je, znamená-li R_7 methyl nebo ethyl. Tyto cyklizační reakce lze provést běžnými způsoby pro tento typ reakcí. Například znamená-li R_6 vodík, lze cyklizaci provést zahříváním akrylátu ve vhodném inertním organickém rozpouštědle, například difenyletheru. Jestliže R_6 znamená R_1 , lze cyklizaci provést ve směsi anhydridu kyseliny octové a koncentrované kyseliny sírové.

Akrylát obecného vzorce II lze připravit reakcí methyl- R_2 -(thio nebo sulfinyl nebo sulfonyl)acetátu s methoxidem sodným za vzniku odpovídajícího aniontu, jehož sodná sůl pak reaguje s methylmravenčanem za vzniku sodné soli methyl-3-hydroxy-2- R_2 -(thio nebo sulfinyl nebo sulfonyl)akrylátu. Tato látka se pak nechá reagovat s vhodným derivátem $N-R_1$ -anilinu za vzniku akrylátu obecného vzorce II. Oxidací akrylátů obecného vzorce II, ve kterém n znamená 0, běžným způsobem, se získají odpovídající akryláty, ve kterých $n = 1$ nebo 2.

Alkylace se ve výše uvedené reakci provede pomocí alkylačních činidel známých v oboru, například halogenidů R_1 -Hal, kde Hal znamená atom halogenu (chlor, brom nebo jod), nebo di(R_1)sulfátů, jako je dimethylsulfát. Podobně oxidace S na SO nebo SO₂, nebo oxidace SO na SO₂ se provede oxidačními činidly známými v oboru, například organickými perkyselinami jako je kyselina perbenzoová a kyselina 3-chlorperbenzoová a peroxidy, například peroxidem vodíku.

Pro terapeutické použití lze účinnou látku podávat orálně, rektálně nebo parenterálně, výhodně orálně. Z toho vyplývá, že farmaceutické přípravky vhodné pro sloučeniny podle vynálezu zahrnují známé formy farmaceutických přípravků pro orální, rektální nebo parenterální podání. Farmaceuticky vhodné nosiče pro tyto formy jsou v oboru farmacie dobře známy.

Terapeutická účinnost látek obecného vzorce I byla demonstrována pomocí testů na standardních laboratorních zvířatech. Tyto testy zahrnují například (A) orální podání účinných látek druhu spontánně hypertenzivních krys a (B) intraduodenální podání účinných látek druhu normotenzivních krys.

V testu (A) byly skupiny čtyř krys drženy bez potravy přes noc a jejich krevní tlak byl stanoven následujícím způsobem. Krysy byly umístěny do klíčky při teplotě 38 °C s tím, že jejich ocasy byly vystrčeny děrami ven z klíček.

Po 30 minutách pobytu v klícce byl změřen jejich krevní tlak použitím nafukovací manžety umístěné okolo kořene každého ocasu. Na manžetu byl vložen větší tlak, než byl tlak předpokládán. Tento tlak se zvolna snižoval a jako krevní tlak byl vzat ten, při kterém se objevily arteriální pulsace. Pak byly krysy z klíček vyňaty a byla jim orálně podána testovaná sloučenina ve formě roztoku nebo suspenze v 0,25% vodném roztoku karboxymethylcelulózy. Mimo odečtení krevního tlaku před podáním léčiva, byl krevní tlak měřen 1,5 až 5,0 hodin po jeho podání. Látka byla označena jako účinná, jestliže poskytla 20% nebo větší snížení krevního tlaku při jednom z těchto časových intervalů.

V testu (B) byly skupiny tří krys anestetizovány a do krčních tepen jim byly zavedeny kanyly. Tímto způsobem byl měřen duodenální krevní tlak pomocí převodu z arteriální kanyly. Testovaná látka byla podána do duodena ve formě roztoku nebo suspenze v 0,25% vodném roztoku karboxymethylcelulózy. Krevní tlak byl zaznamenán před podáním léčiva a 30 minut po něm. Látky, které působily 10% nebo větší snížení krevního tlaku byly označeny jako účinné.

U sloučenin podle příkladů 1 až 20 v rámci obecného vzorce I byla nalezena účinnost podle jednoho nebo obou testů (A) nebo (B).

Výhodnou sloučeninou obecného vzorce I je 7-fluor-1-methyl-3-methylsulfinyl-4-chinolon.

Výhodné dávkování látek obecného vzorce I je obecně v rozmezí od 0,1 do 100 mg/kg/den, obvyklejší je od 1 do 60 mg/kg/den.

Tento vynález dokládají následující příklady, které jej nijak neomezuji a ve kterých uváděné díly a procenta jsou hmotnostní a složení směsí rozpouštědel je udáváno objemově. Nové látky byly charakterizovány jednou nebo několika z následujících spektrálních metod: nukleární magnetická rezonance (^1H nebo ^{13}C), infračervená nebo hmotová spektroskopie. Navíc produkty podle příkladů měly vyhovující elementární analýzy.

P ř í k l a d 1

2,2 ml dimethylsulfátu se přikape k míchané směsi 7-chlor-6-methoxy-3-methylthio-4-chinolonu (5,42 g, obsahuje malé množství 5-chlor izomeru), 3,2 g bezvodého uhličitánu draselného a 400 ml butanonu. Směs se vaří přes noc pod zpětným chladičem a filtruje se horka. Horký filtrát se nechá ochladit za vykřystalování produktu, 7-chlor-6-methoxy-1-methyl-3-methylthio-4-chinolonu, t. t. 220 až 222 °C.

Výchozí materiál pro uvedenou reakci se připraví následovně:

7,65 g sodíku se rozpustí v bezvodém methanolu (450 ml) a roztok se odpaří do sucha. Výsledný methoxid sodný se suspenduje ve 300 ml bezvodého diethyletheru. Suspenze se míchá při 0 °C a přikape se 40 g methyl methylthioacetátu. Směs se míchá při 0 °C jednu hodinu a pak se přikape 21 g methylmravenčanu. Směs se míchá 1 hodinu při 0 °C a pak se míchá přes noc při teplotě místnosti. Výsledná suspenze pevné látky se extrahuje 300 ml vody a objem vodného extraktu se upraví vodou na 333 ml.

Tento vodný extrakt obsahující 0,33 mol sodné soli methyl-3-hydroxy-2-methylthioakrylátu se přidá k míchanému roztoku 52 g 3-chlor-4-methoxyanilinu ve směsi 800 ml vody a 33 ml 11,6 N kyseliny chlorovodíkové při 0 °C. Směs se míchá 30 minut a produkt se odfiltruje. Získá se nový meziprodukt, methyl-3-(3-chlor-4-methoxyanilino)-2-methylthioakrylát, t. t. 110 až 112 °C. 77,6 g tohoto akrylátu se přidá ke 200 ml difenyletheru míchaného pod dusíkem při 250 °C. Po 15 minutách míchání při 250 °C se směs ochladí. Výsledná sraženina se odfiltruje. Získá se nový meziprodukt, 7-chlor-6-methoxy-3-methylthio-4-chinolon, t. t. 288 až 290 °C. Chromatografie na tenké vrstvě prokázala přítomnost menšího množství odpovídajícího 5-chlor izomeru.

P ř í k l a d 2

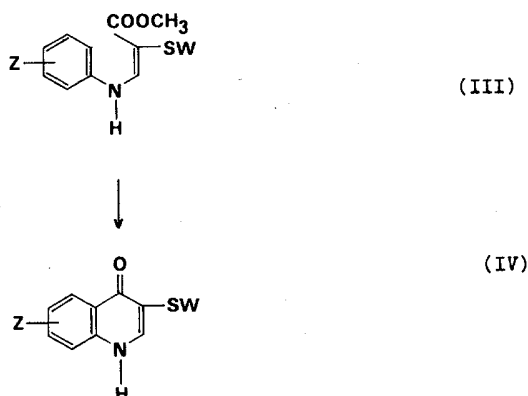
1,5 g 7-chlor-6-methoxy-1-methyl-3-methylthio-4-chinolonu se rozpustí v 75 ml dichlormethanu a k výslednému roztoku se přikape při -20 °C roztok 3-chlorperbenzoové kyseliny (85%, 1,203 g) v 75 ml dichlormethanu. Reakční směs se vlije do 300 ml nasyceného vodného roztoku uhličitánu sodného a směs se extrahuje 4 x 50 ml dichlormethanu. Peroxidů prosté organické extrakty se suší a odpaří. Výsledná pevná látka krystaluje ze směsi ethylacetát:methanol. Získá se 7-chlor-6-methoxy-1-methyl-3-methylsulfinyl-4-chinolon, t. t. 263 až 265 °C.

P ř í k l a d 3

Příslušné chinolony se methylují obdobným způsobem popsaným v příkladu 1 za vzniku následujících sloučenin (a) až (e). Sloučeniny (f) až (n) se připraví obdobným způsobem s tou výjimkou, že sloučeniny (f) až (j) se methylují ve vodném hydroxidu draselném při 0 až 5 °C a sloučeniny (k) až (n) ve vodném hydroxidu sodném při teplotě místnosti.

- a) 1-methyl-3-methylthio-7-trifluormethyl-4-chinolon, t. t. 160 až 162 °C,
 b) 7-terc. butyl-1-methyl-3-methylthio-4-chinolon, t. t. 165 až 168 °C (z ethylacetátu),
 c) 7-chlor-1,6-dimethyl-3-methylthio-4-chinolon, t. t. 211 až 212 °C (z ethanolu),
 d) 1,5,7-trimethyl-3-methylthio-4-chinolon, t. t. 146 až 147 °C (z ethanolu),
 e) 5,7-dichlor-1-methyl-3-methylthio-4-chinolon, t. t. 194 až 195 °C,
 f) 7-methoxy-1-methyl-3-methylthio-4-chinolon, t. t. 155 až 157 °C (ze směsi ethylacetát : lehký benzín),
 g) 8-fluor-1-methyl-3-methylthio-4-chinolon, t. t. 145 až 147 °C,
 h) 7-chlor-3-ethylthio-1-methyl-4-chinolon, t. t. 146 až 148 °C (z ethanolu),
 i) 6-acetyl-1-methyl-3-methylthio-4-chinolon, t. t. 183 až 184 °C (ze směsi ethylacetát : lehký benzín),
 j) směs isomerů 7-acetyl-1-methyl-3-methylthio-4-chinolonu a 5-acetyl-1-methyl-3-methylthio-4-chinolonu, t. t. 148 až 150 °C. Vysokotlakou kapalinovou chromatografií na silikagelu pokrytém 11% oktadecylsilanem elucí směsí methanol : voda 35:65 rychlostí 100 ml za minutu se získá čistý 7-izomer, t. t. 245 až 246 °C,
 k) 6-chlor-7-methoxy-1-methyl-3-methylthio-4-chinolon, t. t. 227 až 229 °C (z butanolu),
 l) 7-fluor-6-methoxy-1-methyl-3-methylthio-4-chinolon, t. t. 210 až 212 °C (z ethanolu),
 m) 1-methyl-3-methylthio-7-isopropyl-4-chinolon, t. t. 114 až 115 °C (ze směsi ethanol : diethylether),
 n) směs izomerů 7-fluor a 5-fluor-1-methyl-3-methylthio-4-chinolonu. Izomery se oddělí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií na silikagelu. Elucí ethylacetátem při průtokové rychlosti 200 ml za minutu se získá 7-fluor-1-methyl-3-methylthio-4-chinolon, t. t. 261 až 263 °C.

Požadované 1-H-4-chinolony pro výše uvedené reakce se připraví obdobným způsobem jako v příkladu 1. Příslušný anilin se převede na akrylátový ester vzorce III, který se pak cyklickuje za vzniku chinolonu vzorce IV



Tímto způsobem byly připraveny následující meziprodukty:

Akryláty vzorce III

Z	W	t. t. °C
3-CF ₃	CH ₃	73 až 75
3-terc. butyl	CH ₃	53 až 54
3-Cl-4-CH ₃	CH ₃	88 až 90

Z	W	t. t. °C
3,5-(CH ₃) ₂	CH ₃	94 až 96
3,5-Cl ₂	CH ₃	110 až 125
3-OCH ₃	CH ₃	76 až 78
2-F	CH ₃	olej
3-Cl	C ₂ H ₅	56 až 58
4-COCH ₃	CH ₃	85 až 87
3-COCH ₃	CH ₃	73 až 75
3-OCH ₃ -4-Cl	CH ₃	115 až 116
3-F-4-OCH ₃	CH ₃	85 až 86
3-isopropyl	CH ₃	50 až 52
3-F	CH ₃	80 až 84

Chinolony vzorce IV

Z	W	t. t. °C
7-CF ₃ [*]	CH ₃	300 až 305
7-terc.butyl	CH ₃	239 až 241
7-Cl-6-CH ₃	CH ₃	310
5,7-(CH ₃) ₂	CH ₃	238 až 240
5,7-Cl ₂	CH ₃	199 až 201
7-OCH ₃ [*]	CH ₃	218 až 220
8-F	CH ₃	213 až 215
7-Cl	C ₂ H ₅	248 až 250
6-COCH ₃	CH ₃	265 až 269
7-COCH ₃ [*]	CH ₃	189 až 191
6-Cl-7-OCH ₃	CH ₃	315 až 320
		(rozkl.)
6-OCH ₃ -7-F [*]	CH ₃	292 až 294
7-isopropyl	CH ₃	149 až 151
7-F [*]	CH ₃	234 až 236

* Přítomny také odpovídající 5-izomery. Produkt byl použit v dalším stupni bez oddělení izomerů.

P ř í k l a d 4

Způsobem obdobným postupu v příkladu 2 se oxidují sulfidy a) až k) z příkladu 3 na následující sulfoxidy:

- 1-methyl-3-methylsulfinyl-7-trifluormethyl-4-chinolon, t. t. 218 až 220 °C (ze směsi cyklohexan : ethylacetát),
- 7-terc.butyl-1-methyl-3-methylsulfinyl-4-chinolon, t. t. 209 až 210 °C (z butanonu),
- 7-chlor-1,6-dimethyl-3-methylsulfinyl-4-chinolon, t. t. 257 až 258 °C (z ethanolu),
- 1,5,7-trimethyl-3-methylsulfinyl-4-chinolon, t. t. 248 až 250 °C (z ethanolu),
- 5,7-dichlor-1-methyl-3-methylsulfinyl-4-chinolon, t. t. 241 až 242 °C (z ethanolu),
- 7-methoxy-1-methyl-3-methylsulfinyl-4-chinolon, t. t. 233 až 235 °C (ze směsi ethylacetát : lehký benzín),

- g) 8-fluor-1-methyl-3-methylsulfinyl-4-chinolon, t. t. 161 až 162 °C (ze směsi ethylacetát : lehký benzín),
h) 7-chlor-3-ethylsulfinyl-1-methyl-4-chinolon, t. t. 180 až 182 °C (ze směsi ethylacetát : ethanol),
i) 6-acetyl-1-methyl-3-methylsulfinyl-4-chinolon, t. t. 254 až 255 °C (ze směsi ethylacetát : methanol),
j) 7-acetyl-1-methyl-3-methylsulfinyl-4-chinolon, t. t. 245 až 246 °C.

Tato sloučenina byla izolována odpařením organického extraktu za vzniku pevné látky, která se čistí (včetně odstranění 5-acetyl-izomeru) vysokotlakovou kapalinovou chromatografií. Použije se kolona 5,7 cm x 30 cm obsahující 420 g silikagelu impregnovaného 11 % okta-decylsilanu. Produkt se eluuje způsobem obrácených fází směsí methanol : voda 35 : 65 rychlostí 100 ml za minutu.

k) 6-chlor-7-methoxy-1-methyl-3-methylsulfinyl-4-chinolon, t. t. 278 až 279 °C (z ethanolu).

P ř í k l a d 5

Stejným způsobem jako v příkladu 1 se připraví vodný roztok 3-hydroxy-2-methylthioakrylátu za použití 17,5 g sodíku, 91,2 g methyl-methylthioacetátu a 54,9 g methylmravenčanu. Produkt pak reaguje se 101 g N-methyl-3-ethylanilinu stejným způsobem jako v příkladu 1 a produkt se extrahuje ethylacetátem. Získá se methyl-2-(3-ethyl-N-methylanilino)-1-methylthioakrylát jako olej. Přidá se 10 ml koncentrované kyseliny sírové po kapkách k míchanému roztoku 10 g tohoto akrylátu ve 20 ml acetanhydridu při teplotě místnosti, čímž se směs začne vařit.

Směs se ochladí na teplotu místnosti, vlije se do směsi led/voda (300 ml) a extrahuje 3 x 200 ml ethylacetátu a pak 2 x 150 ml dichlormethanu. Spojené extrakty se suší a odpaří. Získá se směs izomerů 5-ethyl-1-methyl-3-methylthio-4-chinolonu a 7-ethyl-1-methyl-3-methylthio-4-chinolonu jako olejovitá pevná látka. Izomery se oddělí vysokotlakovou kapalinovou chromatografií za použití 325 g silikagelu (5,7 cm x 30 cm).

Elucí směsí dichlormethanu : isopropanolu 96:4 průtokovou rychlostí 200 ml za minutu se získají izomery:

- a) 5-ethyl-1-methyl-3-methylthio-4-chinolon, t. t. 148 až 150 °C a
b) 7-ethyl-1-methyl-3-methylthio-4-chinolon, t. t. 138 až 140 °C.

Produkty a) a b) byly krystalovány z toluenu a charakterizovány NMR.

Následující sloučeniny se připraví stejným způsobem bez použití kapalinové vysokotlaké chromatografie:

- c) 1-methyl-3-propylthio-4-chinolon, t. t. 74 až 76 °C (ze směsi ethylacetát : lehký benzín),
d) 3-ethylthio-1-methyl-4-chinolon, t. t. 115 až 117 °C (ze směsi ethanol : diethyl-ether),
e) 3-n-butylthio-1-methyl-4-chinolon, t. t. 53 až 55 °C (ze směsi ethylacetát : lehký benzín),
f) 8-methoxy-1-methyl-3-methylthio-4-chinolon, t. t. 133 až 135 °C (ze směsi ethylacetát : lehký benzín),
g) směs izomerů 1,6,7-trimethyl-3-methylthio-4-chinolonu a 1,5,6-trimethyl-3-methylthio-4-chinolonu, t. t. 132 až 134 °C.

Výchozí akryláty pro výše uvedené chinolony c) až g) byly izolovány jako olej, který byl cyklizován na chinolony bez čištění.

P ř í k l a d 6

Stejným způsobem jako v příkladu 2 se sulfidy a) až g) z příkladu 5 oxidují na následující sulfoxidy:

- a) 5-ethyl-1-methyl-3-methylsulfinyl-4-chinolon, t. t. 196 až 197 °C. Produkt čištěný krystalizací z ethanolu a následující vysokotlakovou kapalinovou chromatografií na silikagelu a elucí směsí methylenchloridu : isopropanolu (9:1) průtokovou rychlostí 200 ml za minutu,
- b) 7-ethyl-1-methyl-3-methylsulfinyl-4-chinolon, t. t. 227 až 229 °C,
- c) 1-methyl-3-propylsulfinyl-4-chinolon, t. t. 153 až 155 °C. Čištěno preparativní chromatografií na tenké vrstvě silikagelu za použití směsi dichlormethan : ethanol 95:5 jako elučního činidla a extrakcí produktu ethanolém,
- d) 3-ethylsulfinyl-1-methyl-4-chinolon, t. t. 160 až 163 °C. Produkt čištěn způsobem uvedeným výše pod c),
- e) 3-n-butylsulfinyl-1-methyl-4-chinolon, t. t. 105 až 106 °C. Čištěno způsobem uvedeným výše pod c) po krystalizaci ze směsi ethylacetát : lehký benzin a pak toluen : diethyl-ether,
- f) 8-methoxy-1-methyl-3-methylsulfinyl-4-chinolon, t. t. 147 až 148 °C ze směsi ethylacetát : lehký benzin).

Produkt oxidace z příkladu (g) byl izolován extrakcí dichlormethanem. Byl čištěn vysokotlakovou kapalinovou chromatografií na silikagelu. Elucí směsí ethylacetátu : methylenchloridu : ethanolu (45:45:10) rychlostí 200 ml za minutu se získá:

- g) 1,5,6-trimethyl-3-methylsulfinyl-4-chinolon, t. t. 250 až 252 °C (z ethanolu) a
- h) 1,6,7-trimethyl-3-methylsulfinyl-4-chinolon, t. t. 253 až 254 °C (z ethanolu).

P ř í k l a d 7

Směs 1,035 g 3-methylsulfinyl-4-chinolonu, 1,38 g bezvodého uhlíčitanu draselného, 0,685 g n-butylbromidu a 50 ml suchého acetonu se refluxuje 24 hodin. Směs se odfiltruje a filtrát se odpaří do sucha. Výsledný olej se rozpustí v 50 ml chloroformu. Roztok se promyje vodou, suší a odpaří. Výsledný olej se trituruje s lehkým benzinem. Získá se pevný produkt, 1-n-butyl-3-methylsulfinyl-4-chinolon, t. t. 103 až 105 °C.

Podobným způsobem se alkyluje 3-methylsulfinyl-4-chinolon následujícími alkylačními činidly vzorce $R_{10}-V$, kde $V = Br$ nebo Cl , za vzniku produktů 1- R_{10} -3-methylsulfinyl-4-chinolonů, které mají dále uvedené teploty tání:

R_{10}	V	t. t. produktu (°C)
n-pentyl	Br	83 až 85
n-hexyl	Br	77 až 78
benzyl	Br	210 až 212
allyl	Br	144 až 146
propargyl	Br	245 (rozklad)
$CH_2COOC_2H_5$	Cl	229 až 230
CH_2CH_2OH	Br	190 až 191
3,4-dimethoxybenzyl	Cl	151 až 152*

* rekrystalováno z ethylacetátu

Výchozí 3-methylsulfinyl-4-chinolon se připraví cyklizací methyl-3-anilino-2-methylthioakrylátu způsobem popsaným v příkladu 1 s následující oxidací výsledného 3-methylthio-4-chinolonu způsobem z příkladu 2.

P ř í k l a d 8

Použitím způsobu popsaného v příkladu 2 byly následující oxidace provedeny kyselinou 3-chlorbenzoovou jako oxidačním činidlem.

a) 7-methoxy-1-methyl-3-methylthio-4-chinolon se oxiduje v chloroformu při 0 až 5 °C, získá se 7-methoxy-1-methyl-3-methylsulfonyl-4-chinolon, t. t. 212 až 214 °C (ze směsi ethylacetát : methanol),

b) 7-fluor-1-methyl-3-methylthio-4-chinolon se oxiduje v dichlormethanu při 20 °C, získá se 7-fluor-1-methyl-3-methylsulfonyl-4-chinolon, t. t. 231 až 236 °C (z ethanolu),

c) 1-methyl-3-methylsulfinyl-7-trifluormethyl-4-chinolon se oxiduje v dichlormethanu při 0 °C, získá se 1-methyl-3-methylsulfonyl-7-trifluormethyl-4-chinolon, t. t. 300 až 301 °C (ze směsi methanol : ethylacetát),

d) 3-n-butylthio-1-methyl-4-chinolon se oxiduje v chloroformu při 0 °C, získá se 3-n-butylsulfonyl-1-methyl-4-chinolon, t. t. 107 až 107,5 °C (ze směsi ethylacetát : ethanol),

e) 3-ethylthio-1-methyl-4-chinolon se oxiduje v dichlormethanu při 20 °C, získá se 3-ethylsulfonyl-1-methyl-4-chinolon, t. t. 164 až 166 °C,

f) 7-terc.butyl-1-methyl-3-methylsulfinyl-4-chinolon se oxiduje v chloroformu při 20 °C, získá se 7-terc.butyl-1-methyl-3-methylsulfonyl-4-chinolon, t. t. 247 až 248 °C (z ethanolu),

P ř í k l a d 9

Směs 8,23 g 7-methoxy-1-methyl-3-methylthio-4-chinolonu, 75 ml ledové kyseliny octové a 75 ml kyseliny bromovodíkové se míchá a zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem 2 dny. Směs se ochladí a vlije do 500 ml nasyceného vodného uhličitanu sodného. Výsledná sraženina se odfiltruje a suší. Získá se 7-hydroxy-1-methyl-3-methylthio-4-chinolon, t. t. 285 až 288 °C.

Směs 1,65 g této sloučeniny, 3,105 g uhličitanu draselného, 1,5 g 1-jodbutanu a 150 ml suchého acetonu se refluxuje přes noc. Horká reakční směs se odfiltruje. Filtrát se odpaří za vzniku lepkavé pevné látky, která se trituruje s diethyletherem. Získá se 7-n-butoxy-1-methyl-3-methylthio-4-chinolon, t. t. 88 až 92 °C.

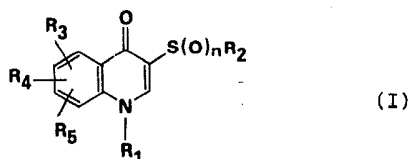
Část tohoto sulfidu se oxiduje 3-chlorperbenzoovou kyselinou v chloroformu při -20 °C, způsobem popsaným v příkladu 2. Získá se 7-n-butoxy-1-methyl-3-methylsulfinyl-4-chinolon, t. t. 148 až 150 °C (ze směsi ethylacetát : lehký benzín).

P ř í k l a d 10

Způsobem popsaným v příkladu 5 za použití N-methyl-3-fluoranilinu místo N-methyl-3-ethylanilinu se připraví směs 7-fluor-1-methyl-3-methylthio-4-chinolonu a 5-fluor-1-methyl-3-methylthio-4-chinolonu. Způsobem jako v příkladu se směs izomerů oxiduje na odpovídající sulfoxid. Produkt se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií na silikagelu za vzniku 7-fluor-1-methyl-3-methylsulfinyl-4-chinolonu, t. t. 226 až 228 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy 3-(alkylthio, alkylsulfinyl, nebo alkylsulfonyl)-4-chinolonů obecného vzorce I



ve kterém znamená

n 0, 1 nebo 2,

R₁ C₁₋₈ alkyl popřípadě substituovaný hydroxyskupinou nebo C₁₋₄ alkoxykarbonylem, allyl, propinyl nebo benzyl, ve kterém je fenylový kruh popřípadě substituován jednou nebo dvěma C₁₋₄ alkoxylovými skupinami,

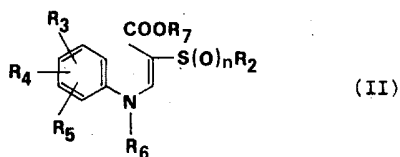
R₂ C₁₋₄ alkyl a

R₃, R₄ a R₅, které mohou být stejné nebo rozdílné znamenají vodík, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₂₋₄ alkanoyl, atom halogenu, trifluormethyl nebo C₁₋₄ alkylthioskupinu

s tou podmínkou, že

a) když R₃, R₄ a R₅ znamenají vodík a R₂ je methyl, obsahuje R₁ více než jeden atom uhlíku a

b) když R₃ a R₄ jsou vodík, R₅ je vodík nebo 7-methyl a R₁ je ethyl, R₂ obsahuje více než jeden atom uhlíku, vyznačující se tím, že se cyklizuje při 50 až 150 °C v přítomnosti kyseliny nebo při 200 až 300 °C za nepřítomnosti kyseliny, akrylát obecného vzorce II



ve kterém znamená

R₆ vodík nebo R₁,

R₇ C₁₋₈ alkyl nebo fenyl-C₁₋₄ alkyl,

R₁ až R₅ mají výše uvedený význam a

n znamená 0, 1 nebo 2,

s tou podmínkou, že R₆ je alkyl, když n je 1 nebo 2, s následující alkylací látek, ve kterých R₆ znamená vodík, za vzniku látek, ve kterých R₆ má význam R₁ a případnou oxidací, která

převádí látky, ve kterých n znamená 0 na látky, ve kterých n znamená 1 nebo 2, nebo

převádí látky, ve kterých n znamená 1 na látky, ve kterých n znamená 2.

2. Způsob podle bodu 1, pro přípravu 7-fluor-1-methyl-3-methylthio-4-chinolonu, vyznačující se tím, že jako výchozí sloučenina použije opovídacím způsobem substituovaný akrylát obecného vzorce II.