

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

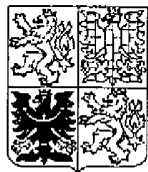
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2881-99

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06. 02. 98**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 26.02.97

(31) Číslo prioritní přihlášky: 97/806806

(33) Země priority: US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 11. 99**
(Věstník č. 11/99)

(86) PCT číslo: **PCT/US98/02327**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/38191**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 455/02

(71) Přihlášovatel:

ABBOTT LABORATORIES, Abbott Park, IL,
US;

(72) Původce:

Wang Wei-Bo, Grayslake, IL, US;
Kerdesky Francis A. J., Grayslake, IL, US;
Hsaio Chi-Nung W., Libertyville, IL, US;
Li Qun, Libertyville, IL, US;
Chu Daniel T., Santa Clara, CA, US;

(74) Zástupce:

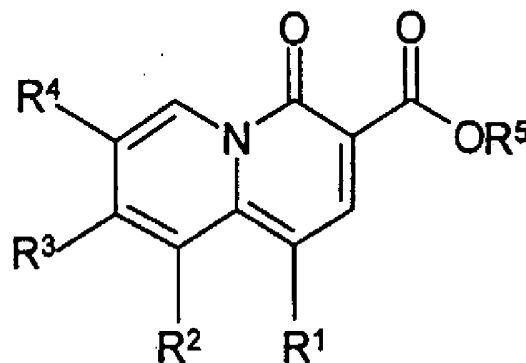
Guttmann Michal JUDr. Ing., Nad Štolou
12, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob přípravy derivátů
4H-4-oxo-chinolizin-3-karboxylové
kyseliny**

(57) Anotace:

Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce /a/, ve kterém substituenty R¹, R², R³, R⁴ a R⁵ mají specifické významy od enaminu přes rozšíření řetězce a uzavření kruhu následně dodatečnou derivatizací, reakcí s 3-alkoxyaldehydovou sloučeninou, další uzavření kruhu a změnou hydroxylové skupiny na skupinu odstupující.



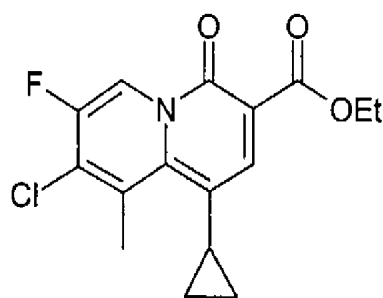
ZPŮSOB PŘÍPRAVY DERIVÁTŮ 4H-4-OXO-CHINOLIZIN-3-KARBOXYLOVÉ KYSELINY

Oblast techniky

Předložený vynález se týká způsobu přípravy derivátů 4H-4-oxo-chinolizin-3-karboxylové kyseliny, kterých se má používat jako meziprodukty při přípravě antibakteriálních prostředků 4H-4-oxo-chinolizin-3-karboxylové kyseliny (také známy jako pyridonové antibiotika).

Dosavadní stav techniky

Léčebné použití určitých derivátů 4H-4-oxo-chinolizin-3-karboxylové kyseliny jako antibakteriálních prostředků popsal Chu *et al.* (PCT patentové přihlášky číslo WO 9116894, zveřejněná dne 14.11.1991 a číslo WO 951059, zveřejněná dne 20.04.1995). Klíčový meziprodukt pro přípravu těchto sloučenin je ethylester 8-chloro-1-cyklopropyl-7-fluoro-9-methyl-4H-4-oxo-chinolizin-3-karboxylové kyseliny obecného vzorce:



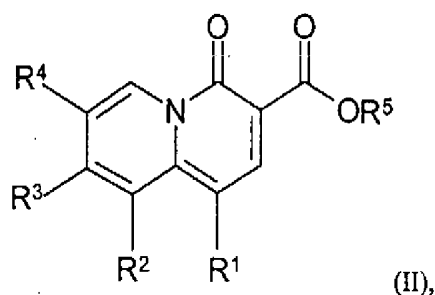
(I)

Způsob přípravy sloučeniny (I), která je popsána ve schéma 12, PCT patentové přihlášky PCT pod číslem WO 9510519, zahrnuje syntézu s deseti kroky, která vyžaduje drahou výchozí látku 3-chloro-2,4,5,6-tetrafluoropyridin.

Na přípravu tohoto klíčového meziproduktu a příbuzných sloučenin užitečných v syntéze pyridonových antibiotik jsou potřeba více účinné způsoby k zajištění produktů, které by byly snadno dostupné veřejnosti.

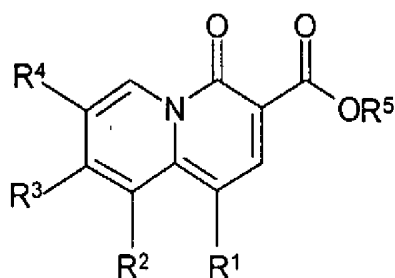
Podstata vynálezu

V sedmi krocích popisuje předložený vynález účinný způsob přípravy sloučenin obecného vzorce (II),



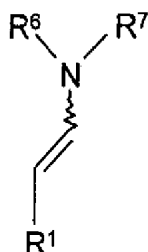
ve kterém substituent R^1 je vybrán ze skupiny sestávající se z C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkinyl, C_3 - C_6 -cykloalkyl, feny, fluorofeny, difluorofeny, nitrofeny, dinitrofeny a fluoropyridyl, substituent R^2 je C_1 - C_3 -alkyl nebo cyklopropyl, substituent R^3 je chlor, brom, jód, methylsulfonat, trifluoromethylsulfonat nebo toluensulfonat, substituent R^4 je fluor, chlor, brom nebo jód a substituent R^5 je C_1 - C_6 -alkyl. Sloučeniny obecného vzorce (II) jsou užitečné jako meziprodukty při přípravě antibiotických přípravků 4H-4-oxo-chinolizin-3-karboxylové kyseliny.

Z jednoho hlediska předložený vynález představuje způsob přípravy derivátů 4H-4-oxo-chinolizin-3-karboxylové kyseliny obecného vzorce:

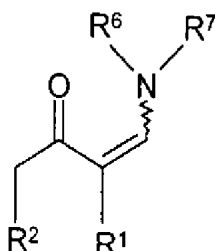


ve kterém substituenty R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 jsou výše definovány, zahrnuje:

a) Sloučenina obecného vzorce:

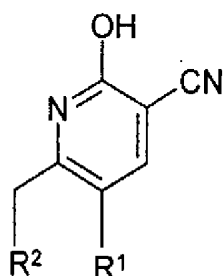


ve kterém substituent R^1 je výše definován, substituenty R^6 a R^7 jsou C_1 - C_6 -alkyl nebo se substituenty R^6 a R^7 tvoří spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, morfolinylový, pyrrolidinylový nebo piperidinylový kruh, se nechá reagovat s chloridem kyseliny R^2 - CH_2 -CO-Cl, ve kterém substituent R^2 je výše popsán, a izoluje se první meziprodukt obecného vzorce:



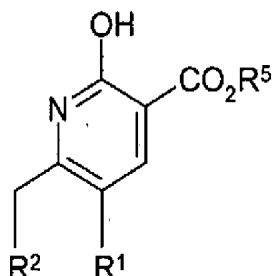
ve kterém substituenty R^1 , R^2 , R^6 a R^7 jsou výše popsány;

b) první meziprodukt se postupně nechá reagovat s bází, pak s 2-kyanoacetamidem, a izoluje se druhý meziprodukt obecného vzorce:



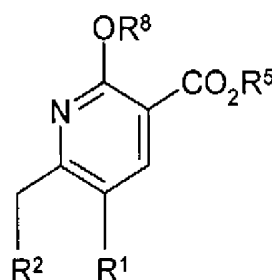
ve kterém substituenty R^1 a R^2 jsou výše popsány;

c) kyano skupina druhého meziproductu se hydrolyzuje kyselinou v alkoholickém rozpouštědle obecného vzorce R^5-OH , ve kterém substituent R^5 je výše popsán, a izoluje se třetí meziproduct obecného vzorce:

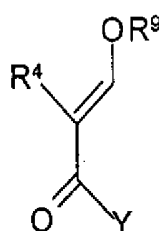


ve kterém substituenty R^1 a R^2 jsou výše popsány a substituent R^5 je C_1-C_6 -alkyl;

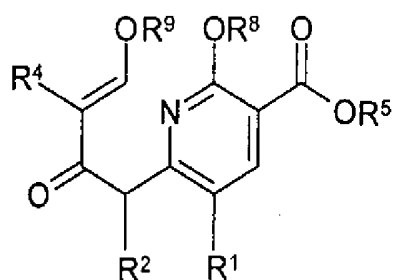
d) třetí meziproduct se nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce R^8X , ve kterém substituent R^8 je C_1-C_6 -alkyl, benzyl, substituovaný benzyl nebo trialkylsilyl a substituent X je chlor, brom, jód, methylsulfonát, trifluoromethylsulfonát nebo toluensulfonát, a izoluje se čtvrtý meziproduct obecného vzorce:



e) čtvrtý meziproduct se nechá postupně reagovat s báží alkalického kovu a potom se sloučeninou 3-alkoxy-akryloyl obecného vzorce:

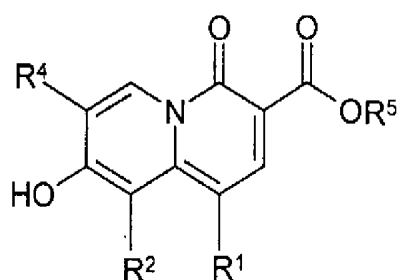


ve kterém substituent R^4 je výše popsán, substituent R^9 je C_1-C_6 -alkyl a substituent Y je chlorid, bromid, kyano skupina, alkoxy skupina nebo imidazolyl, a izoluje se pátý meziproduct obecného vzorce:



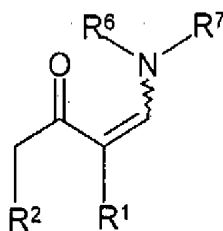
;a

f) s katalytickým množstvím kyseliny se pátý meziprodukt cyklizuje a izoluje se šestý meziprodukt obecného vzorce:

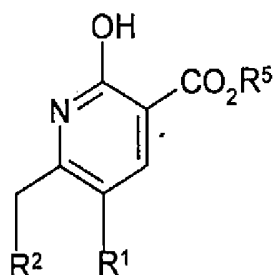


g) šestý meziprodukt se nechá reagovat s halogenačním nebo sulfonačním činidlem, a izoluje se žádaná sloučenina.

Z dalšího hlediska vynález zahrnuje i jiný způsob, podobný tomu, jenž je výše popsán, ve kterém jsou kroky (b) a (c) nahrazeny jedním, který se skládá z reakce prvního meziproduktu obecného vzorce:



ve kterém substituenty R^1 , R^2 , R^6 a R^7 jsou již výše uvedeny, s esterem kyseliny malonamové vzorce $R^5O_2C-CH_2-CO-NH_2$, kde substituent R^5 je již výše uveden, za přítomnosti báze, za vzniku meziproduktu obecného vzorce:



dále se potom pokračuje tak, jak je popsáno v krocích (d) až (g) výše, a izoluje se žádaný produkt.

Podrobnější popis vynálezu

Termínem "C₁-C₆-alkyl" se označuje, ale neomezuje, nasycený, přímý nebo rozvětvený řetězec uhlovodíkových radikálů, které mají od jednoho do šesti atomů uhlíku včetně, t. j. methyl, ethyl, propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *tert*-butyl, pentyl, neopentyl, a hexyl. Termínem "C₁-C₃-alkyl" se označují alkylové radikály, které mají od jednoho do tří atomů uhlíku včetně, tj. zahrnující methyl, ethyl, propyl a *i*-propyl.

Termínem "C₂-C₆-alkenyl", tak jak je užit zde, se označuje, ale neomezuje, mononenasycený přímý nebo rozvětvený řetězec uhlovodíkových radikálů, které mají od dvou do šesti atomů uhlíku včetně, tj. zahrnující vinyl, propenyl, *n*-butenyl, *i*-butenyl, *n*-pentenyl a *n*-hexenyl.

Termínem "C₂-C₆-alkinyl", tak jak je užit zde, se označuje, ale neomezuje, přímý nebo rozvětvený řetězec uhlovodíkových radikálů, které vlastní jednoduchou trojnou vazbu a mají od dvou do šesti atomů uhlíku včetně, t. j. ethinyl, propinyl, *n*-butinyl, *n*-pentinyl a *n*-hexinyl.

Termínem "C₃-C₆-cykloalkyl" se označuje nasycený, monocyklický uhlovodíkový radikál, který má tři až šesti členný uhlíkový kruh. Příklady cykloalkylových radikálů zahrnují cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl a cyklohexyl.

Termínem "substituovaný benzyl", tak jak je užit zde, se označuje benzylová skupina substituovaná chlorem, bromem, methylem nebo methoxy skupinou. Příklady substituovaného benzylu zahrnují, ale nejsou omezeny, 4-chlorbenzyl, 4-brombenzyl, 4-methoxybenzyl, 4-methylbenzyl apod.

Termínem "trialkylsilyl", tak jak je užit zde, se označuje atom křemíku nezávisle substituovaný třemi C_1 - C_6 -alkyl radikály. Příklady trialkylsilylových zbytků zahrnují, ale nejsou omezeny, trimethylsilyl, dimethyl-*t*-butylsilyl apod.

Termínem "aprotické rozpouštědlo" nebo "aprotické organické rozpouštědlo", tak jak je užit zde, se označuje rozpouštědlo, které je relativně inertní k protonové aktivitě; to znamená, že nevystupuje jako donor protonu. Příklady zahrnují, ale nejsou omezeny, uhlovodíky jako například hexan, a toluen, halogenované uhlovodíky jako například methylenchlorid, ethylenchlorid, chloroform apod., heterocyklické sloučeniny jako například tetrahydrofuran a *N*-methylpyrrolidinon a ethery jako diethylether, bis-methoxymethyl ether. Rozpouštědla vhodná na přípravu zde popsaných sloučenin jsou velmi dobře známa u odborné veřejnosti a je samozřejmostí, že bude záležet na každém, jaká rozpouštědla nebo směsi upřednostňuje pro dané sloučeniny a reakční podmínky, které závisí například na takových faktorech jako je rozpustnost činidel, reaktivitě činidel a na zvolení rozmezí teplot. Další odkazy o rozpouštědlech naleznete v učebnicích nebo specializovaných monografiích zabývajících se organickou chemií, například: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4th ed., vydaným A.Riddickem *et al.*, Vol.II, v *Techniques of Chemistry Series*, John Wiley & Sons, NY, 1986.

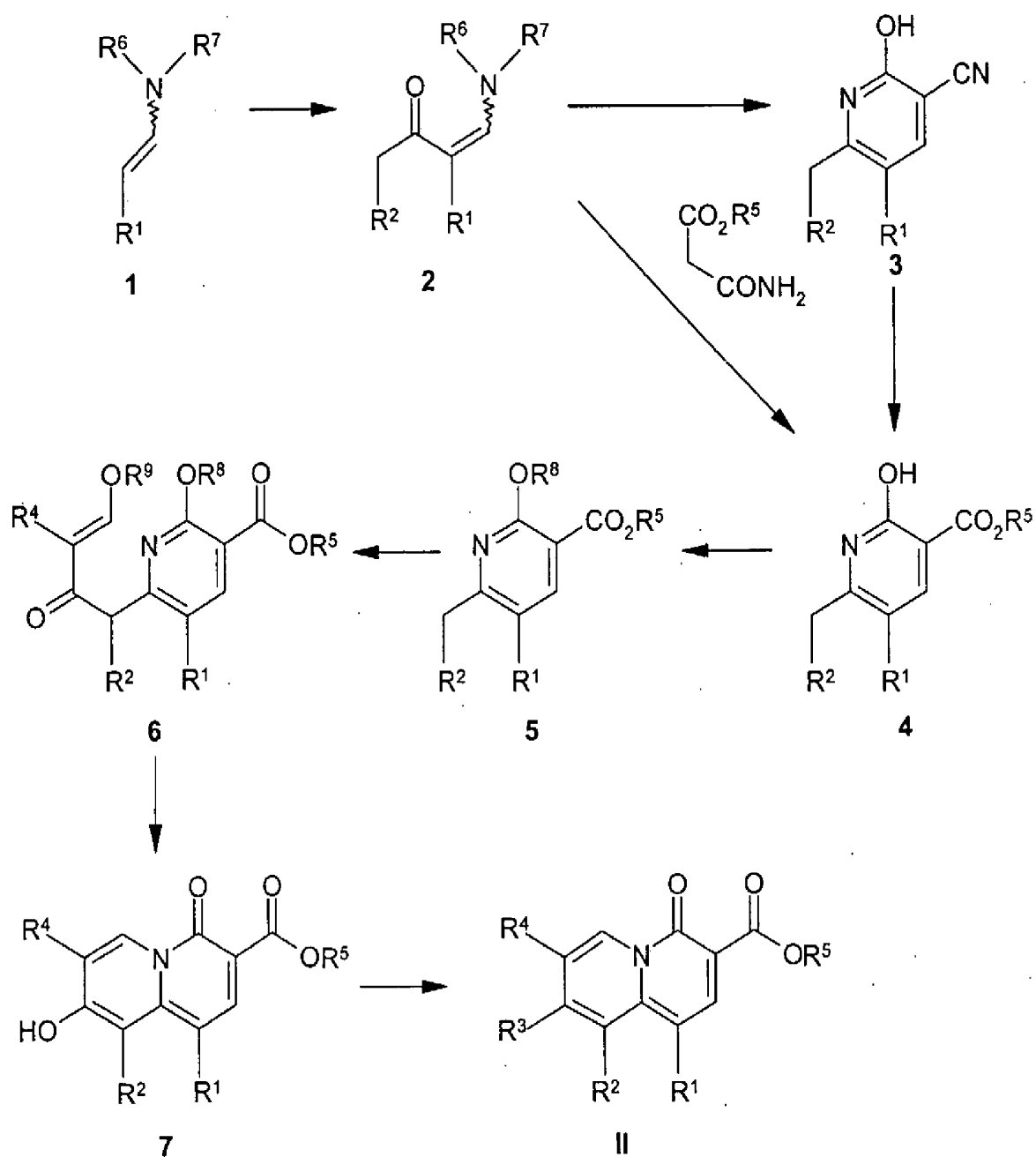
Následující zkratky byly použity při popisu schemat a v příkladech: n-BuLi pro n-butyllithium; LDA pro lithium diisopropylamid; TBSCI pro *t*-butyldimethylsilylchlorid; THF pro tetrahydrofuran.

Způsoby syntéz

Způsob přípravy sloučenin (II) v předloženém vynálezu bude více srozumitelný s použitím následujících schémat syntéz 1-5, které objasňují specifické reakce ve větších detailech.

Pro odborníka v oboru je zřejmé, že tautomerní formy určitých zobrazených sloučenin mohou existovat za podmínek uvedených ve vynálezu, a že vynález není jakkoliv omezen výběrem ukázaných tautomerů ve schématech kvůli účelu ilustrace. V následujících schématech a v dále zobrazených postupech bude použití vlnité čáry znamenat, že substituovaná skupina spojená vlnitou čarou s dvojnou vazbou je buď v pozici *cis* nebo v pozici *trans* podle toho v jaké pozici je substituovaná skupina na opačném konci dvojně vazby.

Schéma 1



V souladu se schéma 1, se nechá sloučenina enaminu **1** reagovat s chloridem kyseliny $\text{R}^2\text{-CH}_2\text{-CO-Cl}$ za účelem vzniku sloučeniny **2**. Ve sloučeninách **1** a **2** může být substituent R^1 vybrán ze skupiny skládající se z $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkinyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -cykloalkyl, fenyl, fluorofenyl, difluorofenyl, nitrofenyl, dinitrofenyl, fluoropyridyl, substituent R^2 může být z $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alkyl nebo cyklopropyl, substituenty R^6 a R^7 mohou nezávisle být $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl nebo se obecné substituenty R^6 a R^7 dají dohromady s

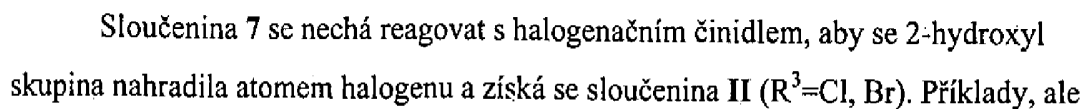
atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, aby vznikl morfolinylový, pyrrolidinylový a piperidinylový kruh. Příklady skupin, ale nejsou omezeny, znázorňující substituent R^1 jsou methyl, ethyl, propyl, butyl, *iso*-butyl, *t*-butyl, pentyl, hexyl, vinyl, allyl, 2-butenyl, 4-pentenyl, 3-hexenyl, ethinyl, 2-propinyl, butinyl, pentinyl, hexinyl, apod. Skupiny znázorňující, ale neomezující, substituenty R^6 a R^7 vzaty odděleně, jsou methyl, ethyl, propyl, butyl, *iso*-butyl, *t*-butyl, pentyl, hexyl apod. Reakci je výhodnější provést za přítomnosti báze jako například triethylamin, trimethylamin, diisopropylethylamin, *N*-methylpiperidin, *N*-methylpyrrolidin, *N*-methylmorfolin, pyridin apod. nebo další ekvivalent enaminu, a nebo tuto reakci lze provést za přítomnosti katalyzátoru - Lewisovy kyseliny jako například chlorid cínitý. Reakci se může provést při teplotě od okolo -20 °C do asi 80 °C po dobu od okolo 4 do a 48 hodin v aprotickém rozpouštědle jako je chloroform, methylenchlorid, acetonitril, benzen, toluen, ether, dioxan, pyridin, hexan nebo podobných.

Sloučenina 2 se nechá postupně reagovat s bází, pak s 2-kyanoacetamidem, abychom připravili sloučeninu 3. Příklady, ale nejsou omezeny, znázorňující vhodné báze jsou piperidinacetat, uhličitán draselný nebo uhličitán sodný, methoxid sodný, ethoxid sodný, hydrid sodný, *tert*-butoxid draselný, triethylamin, diisopropylethylamin, apod. Reakce se může provést za teploty od okolo 23 °C do refluxu po dobu okolo od 4 do okolo 24 hodin v polárním rozpouštědle jako je ethanol, methanol, voda, acetonitril, tetrahydrofuran, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, 1,1,3,3-tetramethoxypropan, 2-propanol, pyridin apod. Jiným způsobem se může reakce provést použitím katalyzátoru jako je tetrabutylammonium-hydrogensíran místo báze.

Kyano skupina sloučeniny 3 se pak hydrolyzuje kyselinou ve vhodném alkoholu tak, aby vznikla sloučenina 4, ve kterém obecný substituent R^5 je C_1 - C_6 -alkyl. Příklady, ale nejsou omezeny, znázorňující vhodná alkoholická rozpouštědla jsou methanol, ethanol, propanol, *iso*-propanol, butanol, *t*-butanol, pentanol, hexanol, apod. Nejužívanější kyselinou může být HCl, H_2SO_4 , kyselina *p*-toluensulfonová, kyselina trifluorooctová apod., ale další vhodné kyseliny, které jsou známy v oboru, mohou tyto nahradit. Reakce se běžně provádí při refluxní teplotě alkoholu po dobu asi od 4 do 24 hodin.

Jiným způsobem můžeme sloučeninu 4 získat přímo a to tak, že sloučeninu 2 necháme reagovat s esterem kyseliny malonamové, R^5 -O-CO-CH₂-CO-NH₂, za

Sloučenina 5 se pak nechá postupně reagovat s bázi alkalického kovu a pak se sloučeninou 3-alkoxy-akryloyl obecného vzorce:



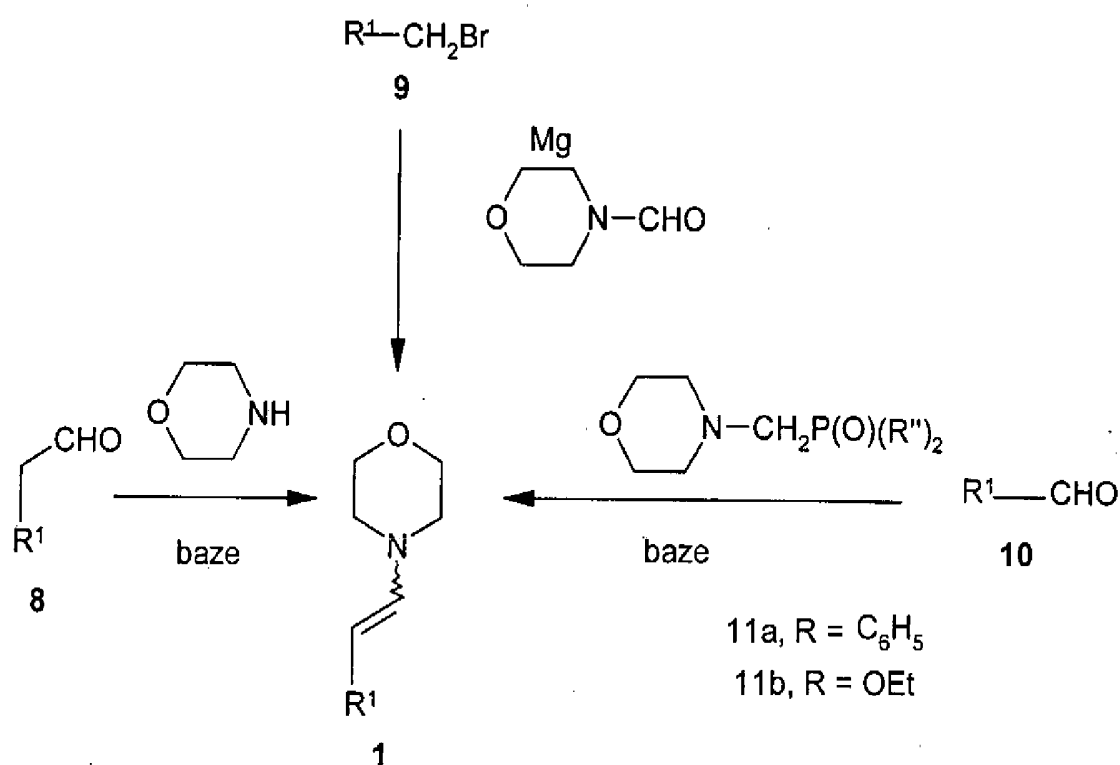
nejsou omezeny, znázorňující halogenační činidla jsou PCl_5 , POCl_3 , PBr_3 , SOBr_2 , apod.; nebo za příslušných podmínek se může 2-hydroxy skupina převést na methylsulfonat, trifluoromethylsulfonat nebo toluensulfonat za účelem získání sloučeniny II ($\text{R}^3 = \text{OMs}$, OTs nebo OTf). Příklady, ale nejsou omezeny, znázorňující příslušné podmínky jsou methansulfonylchlorid, toluensulfonylchlorid nebo anhydrid kyseliny trifluoroctové za přítomnosti vhodné báze jako je pyridin, triethyl amin a podobných. Reakce se může provést v aprotickém rozpouštědle za teploty od okolo 0°C do refluxu po dobu okolo 4 - 24 hodin.

V rámci výhodného postupu podle schéma 1 je substituent R^1 cyklopropyl, substituent R^2 je methyl, substituent R^3 je chloro-, obecný substituent R^4 je fluoro- a substituent R^5 je ethyl.

V rámci dalšího výhodného postupu podle schéma 1 se substituenty R^6 a R^7 dají dohromady s atomem, ke kterému jsou připojeny, aby vznikl morfolinylový kruh.

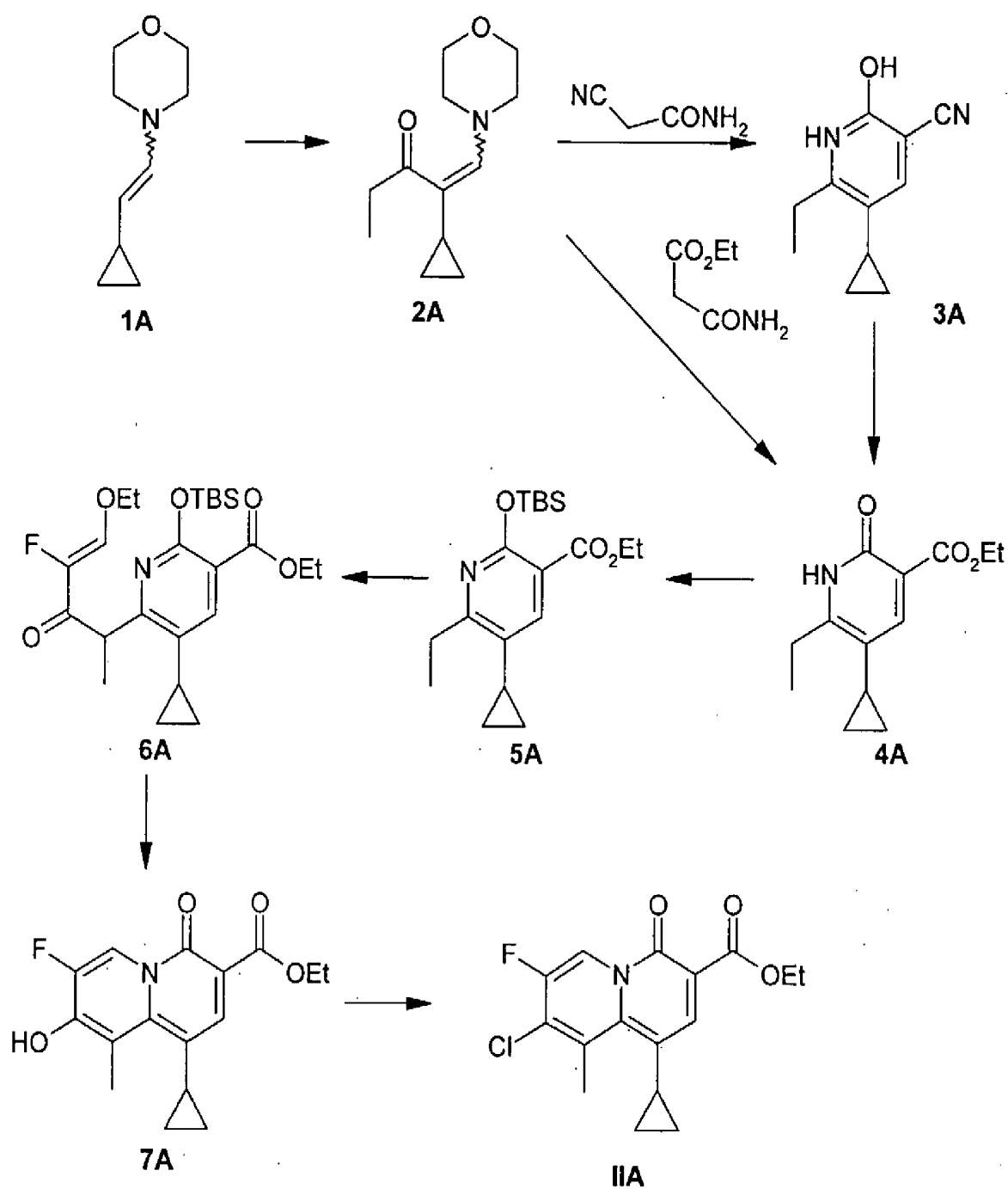
V rámci ještě výhodnějšího postupu podle schéma 1: v kroku (a) se reakce provede za přítomnosti báze při teplotě od okolo -20°C do 80°C po dobu od okolo 4 do 48 hodin; v kroku (b) se reakce provede při teplotě od okolo 23°C do refluxu po dobu od okolo 4 do 24 hodin; v kroku (c) se reakce provede při refluxní teplotě rozpouštědla po dobu od okolo 4 do 24 hodin; v kroku (d) se reakce provede při teplotě od okolo 0°C do refluxní teploty po dobu okolo od 4 do 48 hodin; v kroku (e) se reakce provede při teplotě okolo od -78°C do 0°C po dobu od 2 do 6 hodin; v kroku (f) se reakce provede při refluxní teplotě po dobu od okolo 4 do 24 hodin; a v kroku (g) se reakce provede při pokojové teplotě po dobu okolo od 4 do 24 hodin.

Schéma 2



Výchozí látka **1** používaná v tomto vynálezu se připraví podle schéma 2. Příslušný aldehyd **8** reaguje s morfolinem při zvýšené nebo okolní teplotě za přítomnosti báze jako je například K_2CO_3 . Jiným způsobem se může sloučenina **1** připravit tak, že se nechá reagovat alkylbromid **9** s hořčíkem za podmínek Grignardovy reakce a ty se spojí s *N*-formylmorfolinem. V další metodě se může enamin **1** připravit tak, že se nechá aldehyd **10** reagovat s difenylfosfínem **11a** nebo diethylfosfonátem **11b** za přítomnosti alkylitiové báze takové jako například *n*-butyllithium při teplotě od okolo -70°C do 0°C .

Schéma 3

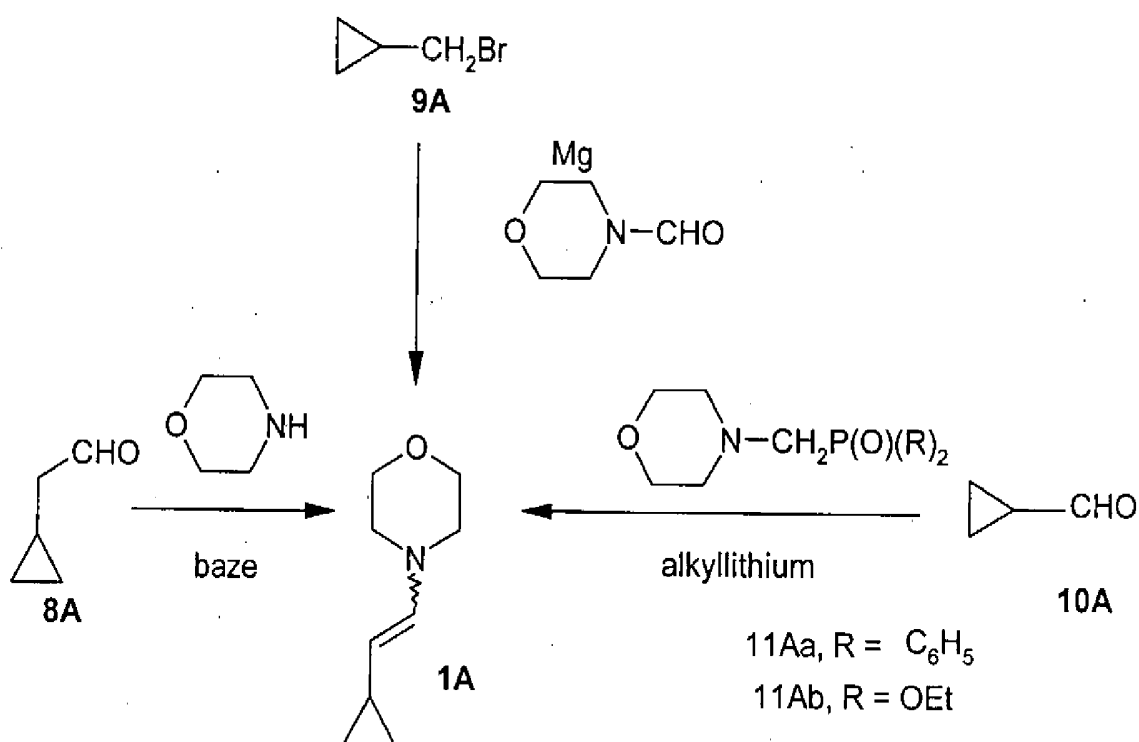


Výhodné provedení postupu podle schéma 1 je ilustrováno ve schéma 3, ve kterém substituent R^1 je cyklopropyl, substituent R^2 je methyl, substituent R^3 chloro-, substituent R^4 je fluoro-, substituenty R^6 a R^7 se dají dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, za vzniku morfolinylového kruhu, substituent R^5 je ethyl, obecný substituent R^8

je *t*-butyldimethylsilyl, obecný substituent R^9 je ethyl. Reakční podmínky jsou jako ve schéma 1.

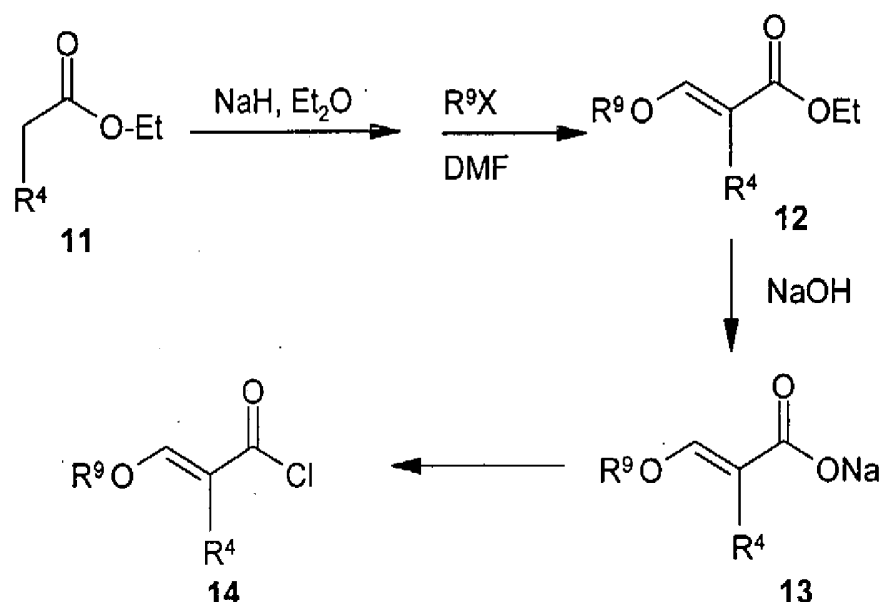
Jiným způsobem se může sloučenina 4A získat přímo a to tak, že sloučeninu 2A se nechá reagovat s ethylesterem kyseliny malonamové, ethyl-O-CO-CH₂-CO-NH₂, za přítomnosti báze takové jaká je použita ve výše popsané kyanoacetamidové reakci.

Schéma 4



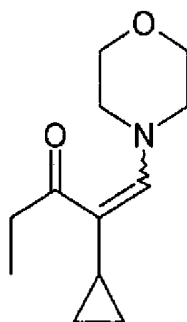
Ve schéma 4 je ukázáno několik metod, pomocí kterých se může výhodná výchozí látka 1A připravit (sloučenina 1 schéma 1, ve kterém substituent R^1 je cyklopropyl a substituenty R^6 a R^7 se dají dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, za vzniku morfolinylového kruhu). Při jedné metodě se nechá reagovat 2-cyklopropylacetaldehyd (8A) s morfolinem při zvýšené teplotě nebo teplotě okolí za přítomnosti báze jako je uhličitan draselný. V další metodě se nechá reagovat cyklopropylmethylbromid (9A) s Mg a *N*-formylmorfolinem za podmínek Grignardovy reakce. U poslední ukázané metody se nechá reagovat cyklopropylkarboxaldehyd (10A) s činidlem morfolin *N*-methylfosfonat za podmínek Wittigova typu.

Schéma 5

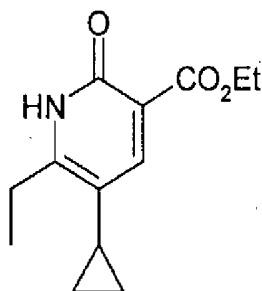


Podle schéma 5 se výchozí látka (11), včetně výhodné sloučeniny, ve kterém substituent R⁴ je F, jmenovitě ethyl-fluoroacetat, se nejdříve nechá postupně za bezvodých podmínek reagovat s bázi alkalického kovu jako například NaH v etheru, pak po odstranění zbytku reakce rozpouštědla se nechá znovu rozpustit v DMF a reagovat se sloučeninou obecného vzorce R⁹X, ve kterém substituent R⁹ je C₁-C₆-alkyl, výhodněji ethyl, a substituent X je chlor, brom, jód, methylsulfonyl, trifluoromethylsulfonyl nebo toluensulfonyl, aby se připravila sloučenina 12. Reakce běží lépe při teplotě kolem 0 °C po dobu od okolo 1 do okolo 16 hodin. Sloučenina 12 se převede na sodnou sůl 13 reakcí s 2N NaOH při refluxu po dobu od 1 do 4 hodin. Sloučenina 13 se suší a převede se na acylchlorid 14 reakcí s thionylchloridem v etheru nebo podobném vhodném rozpouštědle při refluxu po dobu asi od 2 do 8 hodin.

Výhodnějším provedením vynálezu, je druhá možnost postupu podobná té, která byla popsána ve výše uvedeném schéma 3, ve kterém kroky (b) a (c) jsou nahrazeny jedním, který se skládá z reakce prvního meziproductu vzorce:



s ethylesterem kyseliny malonamové (ethyl-O-CO-CH₂-CO-NH₂) za přítomnosti báze jako je uhličitán draselný, piperidinacetat, piperidin, triethylamin nebo ethoxid sodný a při teplotě okolo 23 °C do refluxu v rozpouštědle jako je ethanol, tetrahydrofuran, acetonitril a podobném, po dobu od okolo 4 do 24 hodin za účelem přípravy meziprojektu vzorce:



dále pak sepokračuje tak, jak je popsáno v krocích (d) až (g) výše, a izoluje se žádaný produkt.

Vynález bude lépe pochopen v souvislosti s následujícími konkrétními příklady, které jsou zamýšleny pouze jako ilustrace a nikterak neomezují rozsah vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

(Sloučenina 1A, Schéma 3)

Příprava výchozí látky 1-(2-cyklopropylethenyl)morfolin

Způsob 1A

Cyklopropanacetaldehyd (8A, 168 mg, 2 mmol, připravený podle C. A. Hendricka, US patent 3,876,682) se po kapkách přidává do ochlazené směsi morfolinu (435 mg,

5 mmol) a uhličitanu draselného (276mg, 2 mmol). Po 12 hodinách míchání při teplotě 23 °C se reakční směs přefiltruje, baňka a pevná látka se promyje etherem. Extrakty z etheru se spojí, zakoncentrují a destilují za účelem vytvoření požadované sloučeniny jako bezbarvý olej (**1A**, 189 mg, 62%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,26 (m, 2H), 0,63 (m, 2H), 1,30 (m, 1H), 2,78 (t, 4H), 3,71 (t, 4H), 4,18 (dd, 1H), 5,92 (d, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/e* 154 (M+H)⁺, 168 (M+NH₄)⁺. Vypočteno pro C₉H₁₅NO: C, 70,54; H, 9,86; N, 9,14. Nalezeno C, 70,84; H, 9,90; N, 8,92.

Způsob 1B

K roztoku (bromomethyl)cyklopropanu (**9A**, 1,35 g, 10mmol) v etheru (5 ml) se přidají hobliny hořčiku (240 mg, 10 mmol) při teplotě 23 °C pod dusíkem. Potom se reakční směs refluxuje po dobu 6 hodin. Výsledné Grignardovo činidlo se přidá do *N*-formylmorfolinu (1,5 g, 13mmol) v tetrahydrofuranu (5ml) při teplotě -15 °C a po 30 minutách se může směs zahřát na pokojovou teplotu. Požadovaná sloučenina se izoluje srážecí anorganickou látkou s hexanem a destilací kapalinou nad sraženinou jako bezbarvý olej (**1A**, 0,98 g, 64%).

Způsob 1C

n-BuLi (40ml 2,5 M roztoku hexanu, 0,1 mol) se přidává po kapkách do suspenze *N*-morfolinylmethyl-difenyfosfinoxidu (**11Aa**, 30 g, 0,1 mol, připraveného podle N.L.J.M. Broekhofa *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 2433) v tetrahydrofuranu (300ml) pod dusíkem při teplotě 0 °C. Výsledný čirý červený roztok se míchá po dobu 10 minut při teplotě 0 °C a po kapkách přidáváme cyklopropankarboxaldehyd (**10A**, 7.5 ml, 0,1 mol) při teplotě 0 °C. Po 2 hodinách při teplotě 0 °C se nechá výsledný čirý žlutý roztok zreagovat s nasyceným chloridem amonným. Organická vrstva se separuje a vodní vrstva se extrahuje methylenchloridem. Spojené organické vrstvy se promyjí vodou a vysuší (MgSO₄). Odpaření rozpouštědla se provede za předpokladu, že alkoholový adukt se suší a přidá do suspenze hydridu sodíku (2,75 g, 0,11 mol) v tetrahydrofuranu (300 ml), a pak se míchá po dobu 8 hodin při teplotě 23 °C. Potom se přidá pentan (1,5 l) a voda (300 ml) a reakční směs se nechá přes noc míchat. Organická vrstva se oddělí, suší (MgSO₄) a zakoncentruje

za účelem vytvoření surového produktu. Destilací surového produktu pod vysokým vakuem dostaneme požadovanou sloučeninu jako bezbarvý olej (1A, 7,5 g, 82%).

Příklad 2

(Sloučenina 2A, Schéma 3)

Příprava meziproductu 2-cyklopropyl-1-(morfolin-4-yl)pent-1-en-3-on

Ke vzorku 1-(2-cyklopropylethenyl)morfolinu (1A, 1,53 g, 10 mmol, z Příkladu 1) a triethylaminu (1,01 g, 10mmol) v methylenchloridu (80 ml) míchaném při teplotě 0 °C pod dusíkem se po kapkách přidá roztok propionylchloridu (0,92 g, 10 mmol) v methylenchloridu (40 ml). Potom se reakční směs zahřívá za refluxu po dobu 20 hodin. Reakční směs se ochladí, promyje vodou, suší a zakoncentruje za účelem vytvoření požadované sloučeniny (2A, 133 mg, 64 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,55 (m, 2H), 1,02 (m, 2H), 1,16 (t, 3H), 1,38 (m, 1H), 2,37 (q, 2H), 3,45 (t, 4H), 3,75 (t, 4H), 7,10 (s, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/e* (M+H)⁺ 210, (M+NH₄)⁺ 217.

Příklad 3

(Sloučenina 3A, Schéma 3)

Příprava meziproductu 1,2-dihydro-5-cyklopropyl-6-ethyl-2-oxo-3-kyanopyridinu

Vzorek 2-cyklopropyl-1-(morfolin-4-yl)pent-1-en-3-onu (2A, 2,09 g, 10mmol), kyanoacetamidu (0,92 g, 11mmol) a piperidinacetatu (4 ml) se rozpustí v ethanolu (30 ml) pod dusíkem. Reakční směs se zahřívá za refluxu po dobu 24 hodin. Potom se reakční směs ochladí, zakoncentruje a zředí se methylenchloridem. Roztok se promyje solankou, suší (MgSO₄), filtruje a zakoncentruje. Surová tuhá látka se chromatografuje (silikagel, 5% methanol/metylenchlorid) za účelem získání čisté požadované sloučeniny (3A, 1,54 g, 82%) v pevné krystalické formě. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,62 (m, 2H), 0,98 (m, 2H), 1,38 (t, 3H), 1,71 (m, 1H), 2,91 (q, 2H), 7,63 (s, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/e* 189 (M+H)⁺, 206 (M+NH₄)⁺. Vypočteno pro C₁₁H₁₂N₂O: C, 70,19; H, 6,42; N, 14,88. Nalezeno: C, 70,31; H, 6,49; N, 14,62.

Příklad 4

(Sloučenina 4A, Schéma 3)

Příprava ethyl-(1,2-dihydro-5-cyklopropyl-6-ethyl-2-oxo-3-pyridinkarboxylatu)

Způsob 4A

1,2-Dihydro-5-cyklopropyl-6-ethyl-2-oxo-3-pyridinkarbonitril (3A, 1.88 g, 10 mmol, z Příkladu 3) se rozpustí v absolutním ethanolu (3 ml) a výsledný roztok se přidá k nasycené ethanolické HCl (15 ml) při teplotě 0 °C pod dusíkem. Reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 3,5 hodiny, přidá se voda (1,5 ml) a reakční směs se zahřeje na teplotu 80 °C po dobu 3 hodin. Po ochlazení se reakční směs nalije do studené vody (70 ml) a přidává se tuhý NaHCO₃ dokud nebude pH 8 a potom se směs extrahuje methylenchloridem (25 ml x 3). Extrakt se promyje solankou (20 ml), suší (MgSO₄), filtruje a zakoncentruje. Zbytek se čistí chromatografií (silikagel, 5% methanol/metylenchlorid) za účelem poskytnutí požadované sloučeniny (4A, 1,9 g, 81%) v pevné krystalické formě. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,60 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 1,32 (t, 3H), 1,38 (t, 3H), 1,75 (m, 1H), 2,88 (q, 2H), 4,38 (q, 2H), 7,94 (s, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/e* 236 (M+H)⁺, 253 (M+NH₄)⁺. Vypočteno pro C₁₃H₁₇NO₃: C, 66,36; H, 7,28; N, 5,95. Nalezeno: C, 66,59; H, 7,36; N, 6,17.

Způsob 4B

1,2-Dihydro-5-cyklopropyl-6-ethyl-2-oxo-3-pyridinkarbonitril (3A, 2,09 g, 10 mmol, z Příkladu 3) a karboxyethylacetamid (0,92 g, 11 mmol) se rozpustí v roztoku piperidinacetatu (4 ml) a ethanolu (20 ml) pod dusíkem. Reakční směs se zahřívá za refluxu po dobu 24 hodin. Po skončení reakce se reakční směs ochladí na teplotu 20 °C a zakoncentruje pod vakuem. Přidá se methylenchlorid a organický roztok se promyje solankou, suší (MgSO₄), filtruje a zakoncentruje. Surová pevná látka se chromatografuje (silikagel, 5% methanol/metylenchlorid) za účelem obstarání požadované sloučeniny (4A, 1,24 g, 55%).

Příklad 5

(Sloučenina 5A, Schéma 3)

Příprava ethyl-(5-cyklopropyl-6-ethyl-2-O-(*tert*-butyldimethylsilyl)-3-pyridinkarboxylatu)

Roztok ethyl-(1,2-dihydro-5-cyklopropyl-6-ethyl-2-oxo-3-pyridinkarboxylatu) (4A, 1,17 g, 5 mmol), TBSCl (0,82g, 5.5 mmol), imidazolu (0,68 g, 10 mmol) a DMAP (61 mg, 0,5 mmol) v DMF (15 ml) se míchá při pokojové teplotě po dobu 24 hodin. Potom se směs zředí ethylacetatem, promyje vodou a solankou, a suší (MgSO₄). Roztok se zakoncentruje a chromatografuje (silikagel, methylenchlorid) a tím se dostane požadovaný produkt (5A, 1,68 g, 96%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.45 (s, 6H), 0.58 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 1.00 (s, 9H), 1.28 (t, 3H), 1.37 (t, 3H), 1.80 (m, 1H), 2.88 (q, 2H), 4.34 (q, 2H), 7.75 (s, 1H); MS (DCI/NH₃) *m/e* 350 (M+H)⁺. Vypočteno pro C₁₉H₃₁NO₃Si: C, 65,28; H, 8,93; N, 4,00. Nalezeno C, 65,58; H, 8,86; N, 4,17.

Příklad 6

(Sloučenina 6A, Schéma 3)

Příprava ethyl-{5-cyklopropyl-6-[2-(4-penten-4-fluoro-5-ethoxy-3-on)]-3-pyridinkarboxylatu}

Hexamethyldisilazid draselný (6 ml 0,5 M roztoku toluenu, 3 mmol) se přidá po kapkách k roztoku ethyl-[5-cyklopropyl-6-ethyl-2-O-(*tert*-butyldimethylsilyl)-3-pyridinkarboxylatu] (5A, 0,7 g, 2 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) při teplotě -78 °C pod dusíkem. Po 1 hodinovém míchání při teplotě -78 °C se reakční směs zahřívá na teplotu -50 °C a míchá po dobu 40 minut. Tento roztok se pak po kapkách přidává k 3-ethoxy-2-fluoroakryloylchloridu (14, R⁹=ethyl, 0,3 g, 2 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) při teplotě -78 °C. Po 2 hodinách míchání se může směs pomalu zahřívát na teplotu 0 °C a míchá se dalších 6 hodin. Přidá se nasycený chlorid amonný (2g) a roztok se extrahuje etherem (20 ml x 3). Organické extrakty se spojí, suší (Na₂SO₄), filtrují a odpařují za získání požadované sloučeniny ve formě oleje, který se použije na další krok (Příklad 7) přímo bez dalšího čištění.

3-Ethoxy-2-fluoroakryloylchlorid (14, R⁹=ethyl) se připraví tímto způsobem:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.35 (t, 3H), 1.39 (t, 3H), 4.10 (q, 2H), 4.30 (q, 2H), 6.95 (d, 1H).

Příklad 7

(Sloučenina 7A, Schéma 3)

Příprava ethyl-(8-hydroxy-1-cyklopropyl-7-fluoro-9-methyl-4-oxo-4H-chinolizin-3-karboxylatu)

Ethyl-(5-cyklopropyl-6-[2-(4-penten-4-fluoro-5-ethoxy-3-on)]-3-pyridin-karboxylat (surový **6A**, z Příkladu 6) se rozpustí v bezvodém toluenu (10 ml) a přidá se katalytické množství monohydrátu toluensulfonové kyseliny do roztoku. Reakční směs se refluxuje pod dusíkem po dobu 2 hodin. Po ochlazení na pokojovou teplotu se žádaný produkt vysráží jako ne zcela bílá pevná látka. Následná filtrace poskytne požadovanou sloučeninu **7A** (25% výtěžek ze sloučeniny **5A**). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,50 (m, 2H), 0,82 (m, 2H), 1,22 (t, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 4,10 (q, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 8,95 (d, 1H). MS (DCI/ NH_3) m/e 306 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad 8

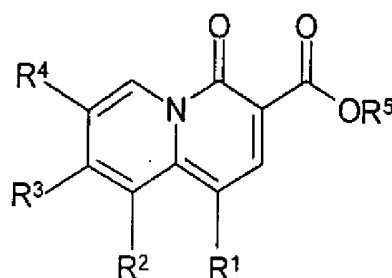
(Sloučenina **IIA**, Schéma 3)

Příprava ethyl-(8-chloro-1-cyklopropyl-7-fluoro-9-methyl-4-oxo-4H-chinolizin-3-karboxylatu)

Pod dusíkem se rozpustí ethyl-(8-hydroxy-1-cyklopropyl-7-fluoro-9-methyl-4-oxo-4H-chinolizin-3-karboxylat) (**7A**, 1,52 g, 5 mmol) v methylenchloridu (10 ml) a nechá se reagovat s DMF (0,73 g, 10 mmol) a POCl_3 (1,53 g, 10 mmol). Po míchání přes celou noc se směs nalije do 10 ml ledové vody. Organická vrstva se separuje a vodná vrstva se extrahuje methylenchloridem (10 ml x 2). Organické vrstvy se spojí, promyjí nasyceným NaHCO_3 a solankou, suší (MgSO_4), filtrují a zakoncentrují za účelem získání surového produktu, který se chromatografuje (na sloupci silikagelu, 50% ethylacetat/hexan) za účelem získání požadované sloučeniny. (**IIA**, 1,3 g, 80%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0,75 (m, 2H), 1,08 (m, 2H), 1,42 (t, 3H), 2,30 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 4,42 (q, 4H), 8,39 (s, 1H), 9,43 (d, 1H). MS (DCI/ NH_3) m/e 324 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Vypočteno pro $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClFNO}_3$: C, 59,35; H, 4,67; N, 4,32. Nalezeno C, 59,68; H, 4,76; N, 4,22.

PATENTOVÉ NÁROKY

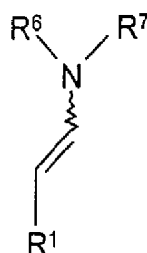
1. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce:



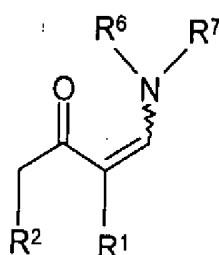
ve kterém substituent R^1 je vybrán ze skupiny zahrnující C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkinyl, C_3 - C_6 -cykloalkyl, fenyl, fluorofenyl, difluorofenyl, nitrofenyl, dinitrofenyl a fluoropyridyl, substituent R^2 je C_1 - C_3 -alkyl nebo cyklopropyl, substituent R^3 je chlor, brom, jod, methylsulfonat, trifluoromethylsulfonat nebo toluensulfonat, substituent R^4 je fluor, chlor, brom nebo jód a substituent R^5 je C_1 - C_6 -alkyl;

vyznačující se tím, že zahrnuje:

(a) reakci sloučeniny obecného vzorce:

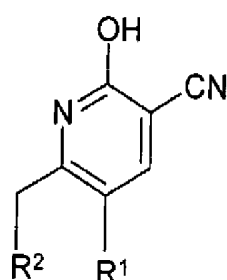


ve kterém substituent R^1 má výše uvedený význam, substituenty R^6 a R^7 jsou C_1 - C_6 -alkyl nebo R^6 a R^7 dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny tvoří morfolinylový, pyrrolidinylový nebo piperidinylový kruh, s chloridem kyseliny R^2 - CH_2 -CO-Cl, ve kterém substituent R^2 má výše uvedený význam, a izolaci prvního meziprojektu obecného vzorce:



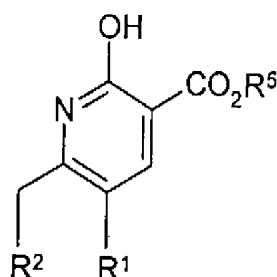
ve kterém substituenty R^1 , R^2 , R^6 a R^7 mají výše uvedený význam;

(b) reakci prvního meziproductu s bází, pak s 2-kyanoacetamidem a izoluje se druhý meziproduct obecného vzorce:



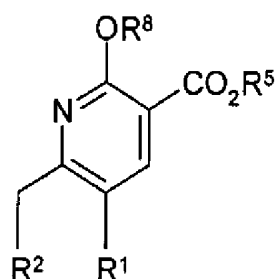
ve kterém substituenty R^1 a R^2 mají výše uvedený význam;

(c) hydrolyzu kyano skupiny druhého meziproductu kyselinou v alkoholickém rozpouštědle obecného vzorce R^5 -OH, ve kterém substituent R^5 má výše uvedený význam, a izolaci třetího meziproductu obecného vzorce:

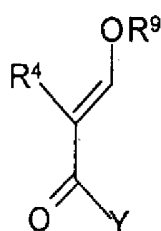


ve kterém substituenty R^1 a R^2 jsou výše popsány a substituent R^5 je C_1 - C_6 -alkyl;

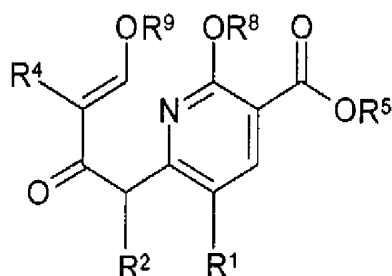
(d) reakci třetího meziproductu se sloučeninou obecného vzorce R^8X , ve kterém substituent R^8 je C_1 - C_6 -alkyl, benzyl, substituovaný benzyl nebo trialkylsilyl a substituent X je chlor, brom, jód, methylsulfonát, trifluoromethylsulfonát nebo toluensulfonát, a izolaci čtvrtého meziproductu obecného vzorce:



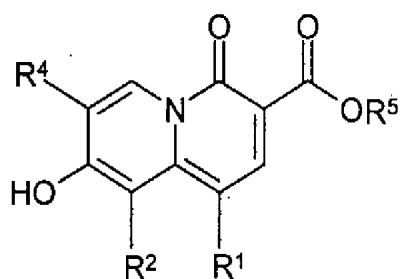
(e) reakci čtvrtého meziproductu postupně s báží alkalického kovu, potom se 3-alkoxy-akryloylovou sloučeninou obecného vzorce:



ve kterém substituent R^4 má výše uvedený význam, substituent R^9 je C_1 - C_6 -alkyl a substituent Y je chlorid, bromid, kyano skupina, alkoxy skupina nebo imidazoly a izolaci pátého meziproductu obecného vzorce:



(f) cyklizaci pátého meziproductu s katalytickým množstvím kyseliny a izolaci šestého meziproductu obecného vzorce:



(g) reakci šestého meziprojektu s halogenačním nebo sulfonačním činidlem a izolaci žádané sloučeniny.

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** substituent R^1 je cyklopropyl, substituent R^2 je methyl, substituent R^3 je chlor, substituent R^4 je fluor a substituent R^5 je ethyl.

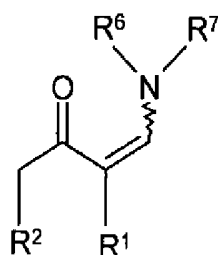
3. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** substituenty R^6 a R^7 tvoří spolu s atomem, ke kterému jsou připojeny, morfolinylový kruh.

4. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** v kroku (a) se reakce provádí za přítomnosti báze při teplotě od okolo $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ do okolo $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu od okolo 4 do okolo 48 hodin; v kroku (b) se reakce provádí při teplotě okolo $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ do refluxu po dobu od okolo 4 do okolo 24 hodin; v kroku (c) se reakce provádí při teplotě refluxu rozpouštědla po dobu od okolo 4 do okolo 24 hodin; v kroku (d) se reakce provádí při teplotě od okolo $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ do teploty refluxu po dobu od okolo 4 do okolo 48 hodin; v kroku (e) se reakce provádí při teplotě od okolo $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ do okolo $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu od okolo 2 do 6 hodin; v kroku (f) se reakce provádí při teplotě refluxu po dobu od okolo 4 do okolo 24 hodin; a v kroku (g) se reakce provádí při pokojové teplotě po dobu od okolo 4 do okolo 24 hodin.

5. Způsob podle nároku 4, **vyznačující se tím, že** substituent R^1 je cyklopropyl, substituent R^2 je methyl, substituent R^3 je chlor, substituent R^4 je fluor a substituent R^5 je ethyl.

6. Způsob podle nároku 4, **vyznačující se tím, že** substituenty R^6 a R^7 tvoří spolu s atomem, ke kterému jsou připojeny, morfolinylový kruh.

7. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** kroky (b) a (c) jsou nahrazeny jedním krokem, ve kterém první meziprojekt obecného vzorce:

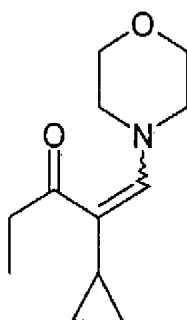


kde substituenty R^1 , R^2 , R^6 a R^7 mají výše uvedený význam,
se nechá reagovat s esterem malonamové kyseliny
 R^5 -O-CO-CH₂-CO-NH₂,
ve kterém substituent R^5 má výše uvedený význam, za přítomnosti báze.

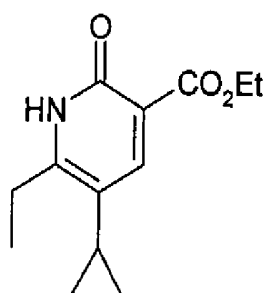
8. Způsob podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že substituent R^1 je cyklopropyl, substituent R^2 je methyl, substituent R^3 je chlor, substituent R^4 je fluor a substituent R^5 je ethyl.

9. Způsob podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že substituenty R^6 a R^7 tvoří spolu s atomem, ke kterému jsou připojeny, morfolinylový kruh.

10. Způsob podle nároku 9, **vyznačující se tím**, že v kroku (a) se reakce provádí za přítomnosti báze při teplotě od okolo -20 °C do okolo 80 °C po dobu od asi 4 do asi 48 hodin a první meziprodukt obecného vzorce:



se nechá reagovat s ethylesterem malonamové kyseliny za přítomnosti báze vybrané ze skupiny zahrnující uhličitan draselný, piperidinacetát, piperidin, triethylamin a ethoxid sodný, při teplotě od okolo 23 °C do teploty refluxu po dobu od asi 4 hodin do asi 24 hodin za vzniku meziproduktu obecného vzorce:



v kroku (d) se reakce provádí při teplotě refluxu po dobu od asi 4 do asi 48 hodin; v kroku (e) reakce se provádí při teplotě od okolo -78°C do okolo -50°C po dobu od okolo 20 do okolo 120 minut; v kroku (f) se reakce provádí při teplotě refluxu po dobu od asi 4 do asi 24 hodin; a v kroku (g) reakce se provádí při teplotě od okolo 0°C do teploty refluxu po dobu od asi 4 do asi 24 hodin.