



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

247180

(11)

(B2)

(22) Přihlášeno 07 09 83
(21) PV 4632-84
(32) (31) (33) Právo přednosti od 12 08 83
(522275) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 13 02 86

(45) Vydáno 16 05 88

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 417/04
C 07 D 215/22
C 07 D 471/04
C 07 D 491/052
A 61 K 31/47

(72) Autor vynálezu

CULBERTSON TOWNLEY P., MICH THOMAS F., ANN ARBOR, DOMAGALA JOHN M.,
CANTON, NICHOLS JEFFREY B., YPSILANTI, MICHIGAN (Sp. st. a.)

(73) Majitel patentu

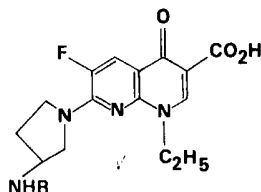
WARNER-LAMBERT COMPANY, MORRIS PLAINS, NEW JERSEY (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby nových derivátů chinolin-, naftyridin- a benzoxazinkarboxylových kyselin

1

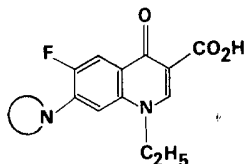
Předložený vynález se týká způsobu výroby nových derivátů chinolin-, naftyridin- a benzoxazinkarboxylových kyselin.

V americkém patentovém spisu 4 341 784 se popisují substituované 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny obecného vzorce



kterým se připisuje antibakteriální účinnost.

V Journal of Medicinal Chemistry, 23, 1 358 (1980) se popisují substituované chinolin-3-karboxylové kyseliny obecného vzorce

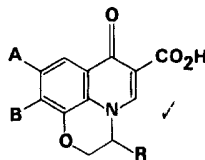


v němž

symbol  znamená pyrrolidinylovou skupinu

(srov. též americký patentový spis 4 146 719); uvedené sloučeniny se popisují jako sloučeniny s antibakteriálním účinkem.

V publikované EP-příhlášce č. 47 005 se popisují určité deriváty benzoxazinu obecného vzorce



v němž

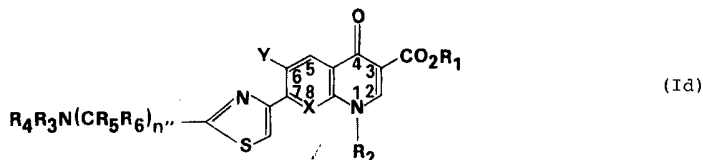
A znamená atom halogenu a

B znamená zbytek cyklického aminu, jako pyrrolidinu nebo piperidinu.

V Eur. J. Med. Chem. Chimica Therapeutica, 29, 27 (1977) se popisují 1,8-naftýridiny, které jsou substituovány v poloze 7 určitými heterocyklickými zbytky. V amerických patentových spisech 3 753 993 a 3 907 808 se popisují určité deriváty 7-pyridylchinolinu.

Uvedené sloučeniny, které se popisují ve shora uvedených publikacích, mají antibakteriální účinnost.

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových derivátů chinolin-, naftýridin- a benzoxazinkarboxylových kyselin obecného vzorce Id



v němž

X znamená skupinu CH, CCl, CF, C-OH, CO-alkyl, kde alkyl obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku, C-NH-alkyl, kde alkyl obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku nebo N,

Y znamená vodík, fluor, chlor nebo brom,

n" znamená číslo 0, 1 nebo 2,

R₁ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo kation,

R₂ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, vinylovou skupinu, halogenalkylovou skupinu nebo hydroxyalkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku,

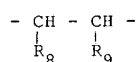
R₃ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku,

R^4 znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, trifluorethylovou skupinu nebo skupinu R_7CO- , kde R_7 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo R_3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a R_4 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo trifluorethylovou skupinu,

R^5 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

R^6 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,
a

znamená-li X skupinu C-OH, pak atom vodíku skupiny C-OH a zbytek R_2 skupiny -N- R_2 jsou popřípadě nahrazeny zbytkem



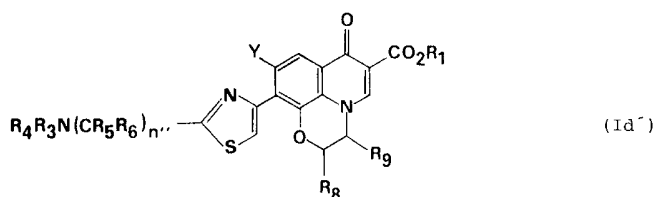
spoluvytvářejícím kruh, přičemž

R_8 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a

R_9 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami nebo solí s bázemi.

Sloučeniny, ve kterých X znamená skupinu C-OH, jejíž atom vodíku a zbytek R_2 ze skupiny NR_2 představují zbytek $-\text{CH}-\text{CH}-$ vytvářející kruh odpovídající následujícímu obecnému vzorci Id'



v němž

Y, n , R_1 , R_3 až R_6 , R_8 a R_9 mají shora uvedené významy.

Výhodnými sloučeninami podle předloženého vynálezu jsou sloučeniny, ve kterých Y znamená fluor.

Dalšími výhodnými sloučeninami podle předloženého vynálezu jsou sloučeniny, ve kterých X znamená N, CH, nebo C-F.

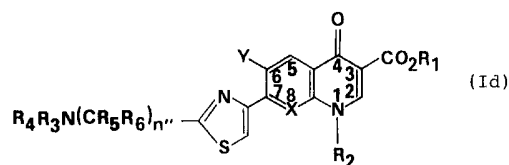
Dalšími výhodnými sloučeninami podle předloženého vynálezu jsou ty cyklické deriváty, ve kterých je skupina C-O vázána na dusík v poloze 1 zbytkem $-\text{CHR}_8\text{CHR}_9$, a R_8 a R_9 znamená každý vodík nebo methylovou skupinu.

Dalšími výhodnými sloučeninami podle předloženého vynálezu jsou ty sloučeniny, ve kterých R_1 znamená vodík nebo jejich farmaceuticky použitelné soli s bázemi jako soli s kovy nebo soli s aminy.

Dalšími výhodnými sloučeninami podle předloženého vynálezu jsou sloučeniny, ve kterých R_2 znamená ethylovou skupinu, vinylovou skupinu nebo 2-fluorethylovou skupinu.

Dalšími výhodnými sloučeninami podle předloženého vynálezu jsou sloučeniny, ve kterých n'' znamená číslo 1, R_3 znamená vodík, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, R_4 , R_5 a R_6 znamenají vodík.

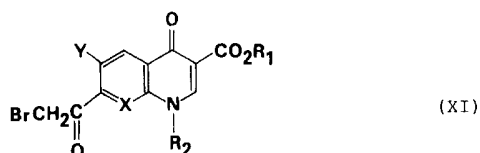
Předmětem předloženého vynálezu je způsob přípravy sloučenin obecného vzorce Id



v němž

X , Y , R_1 až R_6 a n'' mají shora uvedené významy,

a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, který spočívá v reakci sloučeniny obecného vzorce XI



v němž

X , Y , R_1 a R_2 mají shora uvedený význam,

s thioamidem obecného vzorce XII

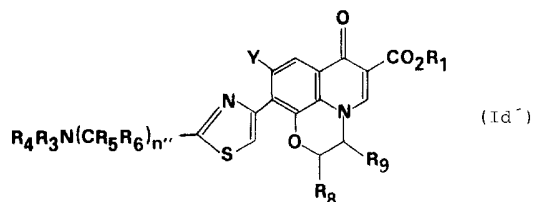


v němž

n'' , R_3 až R_6 mají shora uvedený význam,

načež se popřípadě převede získaná sloučenina na farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou nebo na sůl s bází.

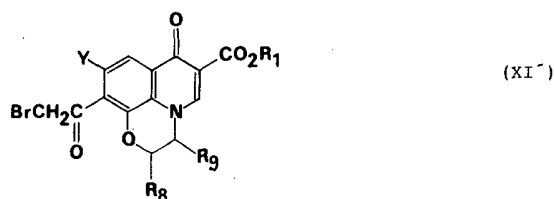
Pod rozsah sloučenin obecného vzorce Id spadající sloučeniny obecného vzorce Id'



v němž

X , n'' , R_1 , R_3 až R_6 , R_8 a R_9 mají shora uvedené významy,

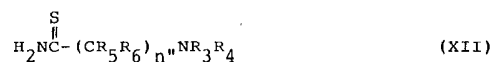
se připravují tím, že se na sloučeninu obecného vzorce XI⁻



v němž

X, R₁, R₈ a R₉ mají shora uvedené významy,

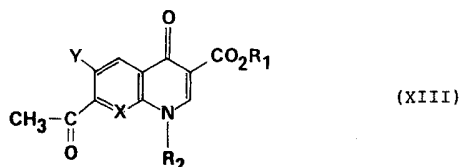
působí amidinem obecného vzorce XII



v němž

R₃ až R₆ a n^o mají shora uvedené významy.

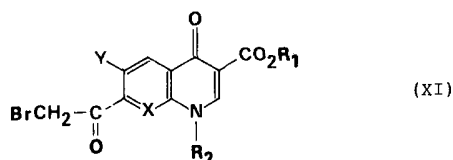
Sloučeniny obecného vzorce Id se mohou připravovat také z příslušně substituovaného methylketonu obecného vzorce XIII



v němž

X, Y, R₁ a R₂ mají shora uvedený význam.

Tak například se sloučenina obecného vzorce XIII nejdříve bromuje za vzniku alfa-brom-ketonu obecného vzorce XI



v němž

X, Y, R₁ a R₂ mají shora uvedený význam.

Tato reakce se může provádět působením bromičnanu draselného a bromovodíkové kyseliny na sloučeninu obecného vzorce XIII v rozpouštědle, které je inertní vůči reakčním složkám, jako v octové kyselině.

Sloučenina vzorce XI se poté uvádí v reakci s thioamidy obecného vzorce XII



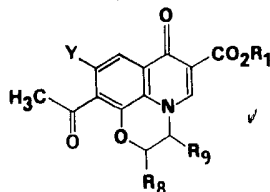
v němž

R_3 a R_6 a n mají shora uvedený význam,

za vzniku příslušně substituovaných 2-thiazol-4-ylderivátů.

Tato reakce se může provádět smísením sloučenin vzorce XI a XII v inertním rozpouštědle, jako v ethanolu, nebo dimethylformamidu, obvykle při teplotě místnosti. Obměny těchto reakcí, například k dosažení nejvyššího výtěžku, jsou možné na základě odborných zkušeností.

Sloučeniny obecného vzorce Id' je tudíž možné připravit způsobem popsáným shora za použití methylketonu obecného vzorce



v němž

R_1 , R_8 , R_9 a Y mají shora definovaný význam,

jako výchozí látky.

Sloučeniny vyráběné postupem podle vynálezu mají antibakteriální účinnost jsou-li testovány mikrotitrační zředovací metodou [Heifetz a další, Antimicrob. Agents and Chemother., 6, 124 (1974)].

Za použití shora popsané srovnávací metody byly získány hodnoty následujících minimálních inhibičních koncentrací (MIC v $\mu\text{g/ml}$) pro vybrané sloučeniny podle vynálezu a pro sloučeninu známou ze stavu techniky, tj. pro 7-(3-amino-1-pyrrolidiny)-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylovou kyselinu, která je označena v tabulce jako xx .

Antibakteriální účinnost in vitro
minimální inhibiční koncentrace MIC ($\mu\text{g/ml}$)

mikroorganismus	xx
Enterobacter cloacae MA 2 646	0,05
Escherichia coli Vogel	0,013
Klebsiella pneumoniae MGH-2	0,05
Proteus rettgeri M 1 771	0,05
Pseudomonas aeruginosa UI-18	0,05
Staphylococcus aureus H 228	0,8
Staphylococcus aureus UC-76	0,025
Streptococcus faecalis MGH-2	1,6
Streptococcus pneumoniae SV-1	0,4
Streptococcus pyogenes C-203	0,4

Mikroorganismus	Sloučenina					
	č. 1	č. 2	č. 3	č. 4	č. 5	č. 6
Enterobacter cloacae MA 2 646	0,1	0,4	1,6	6,3	1,6	0,1
Escherichia coli Vogel	0,05	0,2	0,2	1,6	0,8	0,013
Klebsiella pneumoniae MGH-2	0,05	0,4	0,4	3,1	0,8	0,1
Proteus rettgeri M 1 771	0,2	0,4	1,6	12,5	3,1	0,2

pokračování tabulky

Mikroorganismus	Sloučenina					
	č. 1	č. 2	č. 3	č. 4	č. 5	č. 6
Pseudomonas aeruginosa UI-18	1,6	6,3	12,5	100	25	0,8
Staphylococcus aureus H 228	0,1	0,4	0,05	0,8	1,6	0,1
Staphylococcus aureus UC-76	0,013	0,1	0,025	0,2	0,2	0,025
Streptococcus faecalis MGH-2	0,2	0,8	0,4	0,8	1,6	0,2
Streptococcus pneumoniae SV-1	0,4	0,8	0,4	0,4	3,1	1,6
Streptococcus pyogenes C-203	3,1	1,6	0,8	0,4	6,3	3,1

Mikroorganismus	Sloučenina					
	č. 6a	č. 6b	č. 6c	č. 6d	č. 6e	č. 6f
Enterobacter cloacae MA 2 646	0,2	0,1	0,8	0,2	0,2	0,8
Escherichia coli Vogel	0,013	0,05	0,4	0,05	0,2	0,4
Klebsiella pneumoniae MGH-2	0,1	0,1	0,4	0,1	0,8	0,8
Proteus rettgeri M 1 771	0,8	0,4	0,4	0,2	0,8	1,6
Pseudomonas aeruginosa UI-18	3,1	6,3	6,3	3,1	6,3	6,3
Staphylococcus aureus H 228	0,2	0,1	0,8	0,2	0,4	0,4
Staphylococcus aureus UC-76	0,05	0,05	< 0,1	0,025	< 0,05	< 0,1
Staphylococcus faecalis MGH-2	0,8	0,4	0,4	0,2	0,4	1,6
Streptococcus pneumoniae SV-1	3,1	1,6	6,3	3,1	1,6	6,3
Streptococcus pyogenes C-203	3,1	1,6	3,1	1,6	3,1	1,6

Mikroorganismus	Sloučenina				
	č. 7	č. 8	č. 8a	č. 9	č. 9a
Enterobacter cloacae MA 2 646	0,1	0,8	0,8	3,1	3,1
Escherichia coli Vogel	0,025	0,2	< 0,1	0,8	< 0,1
Klebsiella pneumoniae MGH-2	0,2	0,8	0,4	3,1	0,4
Proteus rettgeri M 1 771	0,2	6,3	1,6	3,1	6,3
Pseudomonas aeruginosa UI-18	3,1	50	6,3	12,5	25
Staphylococcus aureus H 228	0,4	0,4	0,8	< 0,05	< 0,1
Staphylococcus aureus UC-76	0,1	0,2	< 0,1	< 0,05	< 0,1
Streptococcus faecalis MGH-2	0,4	3,1	1,6	0,2	< 0,1
Streptococcus pneumoniae SV-1	3,1	6,3	6,3	0,8	0,8
Streptococcus pyogenes C-203	3,1	6,3	6,3	1,6	1,6

Sloučeniny podle vynálezu mají schopnost tvořit farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami nebo/a soli s bázemi. Soli s bázemi se tvoří s kovy nebo s amidy, jako s alkalickými kovy a s kovy alkalických zemin nebo s organickými aminy. Jako příklady kovů, které se používají jako kationty, lze uvést sodík, draslík, hořčík, vápník apod.

Jako příklady vhodných aminů lze uvést N,N'-dibenzylethyldiamin, chlorprokain, cholin diethanolamin, ethylendiamin, N-methylglukamin a prokain.

Farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami se tvoří za použití organických a anorganických kyselin.

Jako příklady vhodných kyselin pro tvorbu solí lze uvést chlorovodíkovou kyselinu, sírovou kyselinu, fosforečnou kyselinu, octovou kyselinu, citronovou kyselinu, malonovou kyselinu, salicylovou kyselinu, jablečnou kyselinu, glukonovou kyselinu, fumarovou kyselinu, jantarovou kyselinu, askorbovou kyselinu, maleinovou kyselinu, methansulfonovou kyselinu apod.

Tyto soli se připravují obvyklou reakcí volné báze s dostatečným množstvím požadované kyseliny, přičemž vznikají buď mono- nebo di-, atd. soli. Sloučeniny ve formě volné báze se mohou uvolnit ze svých solí reakcí těchto solí s bází.

Tak lze používat například zředěných roztoků vodné báze. Pro tyto účely jsou vhodné zředěný vodný roztok hydroxidu sodného, uhličitanu draselného, amoniaku a hydrogenuhličitanu sodného. Volné báze se v určitých fyzikálních vlastnostech, jako je rozpustnost v polárních rozpouštědlech, poněkud liší od svých příslušných solí, avšak pro účely tohoto vynálezu jsou soli jinak ekvivalentní odpovídajícím volným bázím. Při použití nadbytku báze, když R^- znamená vodík, se získá odpovídající bazická sůl.

Sloučeniny vyráběné podle vynálezu se mohou vyskytovat v nesolvatované stejně jako v solvatované, včetně hydratované, formě. Pro účely tohoto vynálezu jsou obecně solvatované formy, včetně hydratovaných forem apod., ekvivalentní nesolvatovaným formám.

Alkylovými skupinami se v předloženém vynálezu rozumí alkylové skupiny s přímým a rozvětveným uhlíkovým řetězcem s 1 až 3 atomy uhlíku s výjimkou případů, kdy je uveden vyšší počet atomů uhlíku než 3.

Jako příklady takových skupin lze uvést skupinu methylovou, skupinu ethylovou, skupinu propylovou, skupinu isopropylovou apod.

Cykloalkylovými skupinami se v předloženém vynálezu rozumí cykloalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku, jako je skupina cyklopropylová, skupina cyklobutylová, skupina cyklopentylová a skupina cyklohexylová.

Alkoxyskupinami se v předloženém vynálezu rozumí alkoxyskupiny s přímým a rozvětveným řetězcem s 1 až 6 atomy uhlíku, pokud není výslovně uvedeno jinak. Jako příklady takových skupin lze uvést methoxyskupinu, ethoxyskupinu, propoxyskupinu, isopropoxyskupinu, terc.butoxyskupinu, hexoxyskupinu apod.

Halogenalkylovou skupinou se v předloženém vynálezu rozumí halogenem substituovaný alkylový zbytek se 2 až 4 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem. Pro odborníka je z toho zřejmé, že halogen jako substituent nemůže být přítomen na atomu uhlíku řetězce v poloze alfa.

Jako příklady takových skupin lze uvést beta-fluorethylovou skupinu, beta-chlorethylovou skupinu, beta,beta-dichlorethylovou skupinu, beta-chlorpropylovou skupinu, beta-chlor-2-propylovou skupinu, gama-jodbutylovou skupinu apod.

Halogenem se rozumí fluor, chlor, brom a jod, pokud není uvedeno jinak.

Určité sloučeniny podle vynálezu mohou existovat v opticky aktivních formách. Do rozsahu vynálezu spadá čistý D isomer, čistý L isomer stejně jako směs; vynález rovněž zahrnuje racemické směsi.

V substituentu, jako v alkylové skupině, mohou být navíc přítomny asymetrické atomy uhlíku. Do rozsahu vynálezu spadají všechny takové isomery stejně jako jejich směsi.

Sloučeniny podle vynálezu lze převádět na různé orálně nebo parenterálně aplikovatelné formy. Takové formy dávkování mohou obsahovat jako účinnou složku buď sloučeninu vzorce Ia nebo odpovídající farmaceuticky použitelnou sůl sloučeniny vzorce Ia.

Pro přípravu farmaceutických přípravků ze sloučenin popsaných podle vynálezu lze používat inertní, farmaceuticky přijatelné nosné látky, které mohou být pevné nebo kapalné. Pevné přípravky zahrnují prášky, tablety, dispergovatelné granuláty, kapsle, čípky a podobně.

Jako pevný nosič se používá jedna nebo několik látek, které mohou sloužit také jako ředidla, aromatické prostředky, rozpouštědla, lubrikátory, suspenzní prostředky, pojidla nebo prostředky umožňující rozpad tablet. Může se rovněž jednat o enkapsulovanou látku.

V práškových formách je nosičem jemně dispergovaná pevná látka, která se smísí s jemně dispergovanou účinnou látkou. V tabletách je účinná sloučenina smísená s nosičem, který má potřebné vlastnosti, jako pojídlo, ve vhodných poměrech a ze směsi se lisují tablety požadovaného tvaru a rozměru.

Prášky a tablety obsahují výhodně 5 nebo 10 až asi 70 % účinné složky. Vhodnými pevnými nosnými látkami jsou uhličitán hořečnatý, hořečnatá sůl stearové kyseliny, mastek, cukr, laktóza, pektin, dextrin, škrob, želatina, tragant, methylcelulóza, natriumkarboxymethylcelulóza, vosk s nízkou teplotou tání, kakaové máslo atd..

Výrazem "přípravek" se míní formulace účinné složky s enkapsulovaným materiálem jako nosičem. Kapsle obsahují účinnou látku s nosičem nebo bez nosiče, který je s ní takto spojen. Tablety, prášky a kapsle se mohou používat jako pevné formy dávkování pro orální podání.

Kapalné formy přípravků zahrnují roztoky, suspenze a emulze. Jako příklad lze uvést roztoky ve vodě nebo ve směsi vody a propylenglykolu pro parenterální injekce. Takovéto roztoky se připravují tak, aby byly přijatelné pro biologické systémy (isotonická, pH atd.).

Kapalné přípravky lze také připravovat jako roztoky ve vodném roztoku polyethylenglykolu. Vodné roztoky, které jsou vhodné pro perorální podání, lze připravovat rozpouštěním účinné složky ve vodě a přidáním vhodného barviva, aromatického prostředku, stabilizátoru a zahušťovadel podle potřeby.

Vodná suspenze vhodná pro perorální podání se může připravovat dispergováním jemně rozptýlené účinné složky ve vodě s viskózní látkou, tj. s přírodní nebo syntetickou klovatinou, pryskyřicemi, methylcelulózou, natriumkarboxymethylcelulózou, nebo s dalšími dobře známými suspenzačními prostředky.

Farmaceutický přípravek se výhodně používá v jednotkové dávkovací formě. V takovéto formě je přípravek rozdělen do jednotkových dávek, které obsahují odpovídající množství účinné složky. Jednotková dávkovací forma může být jako balený přípravek, přičemž takové balení obsahuje oddělené množství přípravku, jako je tomu například v případě balených tablet, kapslí a prášků v lahvičkách nebo v ampulích.

Jednotkovou dávkovací formou může být také kapsle nebo tableta samotná nebo jí může být příslušný počet několika takto balených forem.

Množství účinné látky v jednotlivé dávce přípravku se může měnit nebo upravit od 1 mg do 100 mg v závislostech na způsobu aplikace a na aktivitě účinné složky.

Při terapeutickém použití jako prostředků k léčbě bakteriálních infekcí se sloučeniny vyráběné podle vynálezu aplikují při počáteční dávce od asi 3 mg do asi 40 mg na 1 kg tělesné hmotnosti a den.

Denní doporučená dávka se pohybuje v rozmezí od asi 6 mg do asi 14 mg. Tyto dávky se mohou měnit v závislosti na potřebách pacienta, na závažnosti léčené choroby a na použité sloučenině.

Stanovení správné dávky pro zvláštní situaci je v možnostech zkušeného odborníka. Obecně se léčba zahajuje s menšími dávkami, které jsou menší než je optimální dávka sloučeniny. Potom se dávka zvyšuje po malých zvýšeních až je dosaženo optimálního účinku za daných okolností.

Celková denní dávka se může výhodně rozdělit a aplikovat po částech podle potřeby během dne.

Následující příklady předmět vynálezu blíže objasňují, jeho rozsah však v žádném případě neomezují.

P ř í k l a d 1

7-[2-(Aminomethyl)-4-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina

K suspenzi 0,59 g (1,54 mmol) ethyl-7-bromacetyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu ve 4 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 0,22 g (1,67 mmol) acetamidothioacetamidu [připraveného podle J. Am. Chem. Soc. 51, 1 817 (1929)].

Reakční směs se míchá 3 hodiny a poté se přidá 0,22 ml (1,58 mmol) triethylaminu, směs se dále míchá 1 hodinu a potom se vylíje do 40 ml ledové vody. Vyloučený produkt se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se.

Získá se 0,45 g surové pevné látky. Chromatografií na sloupci 20 g silikagelu za použití směsi chloroformu a methanolu (9:1) jako elučního činidla a překrystalováním z ethanolu se získá 0,33 g ethyl-7-[2-(acetamidomethyl)-4-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu, teplota tání 230 až 233 °C (rozklad).

Roztok 0,32 g (0,76 mmol) ethyl-7-[2-(acetamidomethyl)-4-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu ve 3 ml 6N chlorovodíkové kyseliny se zahřívá za míchání k varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin.

Směs se odpaří k suchu a odparek se suspenduje v 5 ml vody a rozpustí se přidáním 1N roztoku hydroxidu sodného až k dosažení hodnoty pH 11. Po filtraci se produkt vyloučí přidáním 1N roztoku chlorovodíkové kyseliny až do pH 6,2, vyloučená látka se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se.

Získá se 0,22 g 7-[2-(aminomethyl)-4-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny, teplota tání 249 až 254 °C (rozklad).

P ř í k l a d 2

7-[2-(Methylaminomethyl)-4-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina

Postupem podle příkladu 1 se reakcí ethylesteru 7-bromacetyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny s 2-(N-acetyl-N-methylamino)thioacetamidem v ethanolu získá ethylester 1-ethyl-6-fluor-7-[2-(N-acetyl-N-methylaminomethyl)-4-thiazolyl]-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny, teplota tání 173 až 175 °C, který se poté hydrolýzuje zahříváním s 6N roztokem chlorovodíkové kyseliny k varu pod zpětným chladičem. Získá se sloučenina uvedená v názvu. Teplota tání 230 až 234 °C (rozklad).

Analýza: pro $C_{17}H_{16}N_3FO_3S$

vypočteno 56,50 % C, 4,46 % H, 11,63 % N;

nalezeno 56,26 % C, 4,56 % H, 11,40 % N.

P ř í k l a d 3

Hydrochlorid 7-[2-ethylaminomethyl)-4-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny

Postupem podle příkladu 1 se reakcí ethylesteru 7-bromacetyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny s 2-(N-acetyl-N-ethylamino)thioacetamidem v ethanolu získá ethylester 1-ethyl-7-[2-[(N-acetyl-N-ethylamino)methyl]-4-thiazolyl]-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny. Teplota tání 160 až 161 °C.

Tento produkt se poté hydrolýzuje zahříváním v 6N roztoku chlorovodíkové kyseliny k varu pod zpětným chladičem. Získá se sloučenina uvedená v názvu o teplotě tání 289 až 300 °C (rozklad).

Analýza: pro $C_{18}H_{19}N_3ClFO_3S \cdot 0,3 H_2O$

vypočteno 51,81 % C, 4,73 % H, 10,07 % N, 8,50 % Cl;

nalezeno 51,81 % C, 4,79 % H, 10,09 % N, 8,49 % Cl.

P ř í k l a d 4

Hydrochlorid 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[2-[(2-hydroxyethyl)amino]methyl]-4-thiazolyl]-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny

Postupem podle příkladu 1 se reakcí ethylesteru 7-bromacetyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny s 2-[N-(2-acetoxyethyl)-N-acetylamino]thioacetamidem v ethanolu získá ethylester 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[2-[(2-acetoxyethyl)-N-acetylamino]methyl]-4-thiazolyl]-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny, teplota tání 148 až 152 °C.

Produkt znovu ztuhne a poté taje při 164 až 165 °C. Získaný produkt se hydrolýzuje zahříváním v 6N roztoku chlorovodíkové kyseliny k varu pod zpětným chladičem za vzniku sloučeniny uvedené v názvu. Teplota tání 290 °C (rozklad).

Analýza: pro $C_{18}H_{17}FClO_4S$

vypočteno 50,76 % C, 4,02 % H, 9,87 % N;

nalezeno 50,36 % C, 4,50 % H, 9,66 % N.

P ř í k l a d 5

7-[2-(1-Aminoethyl)-4-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina

Postupem popsaným v příkladu 1 se reakcí ethylesteru 7-bromacetyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny s 2-(acetylamino)thiopropionamidem v ethanolu získá ethylester 7-[2-[1-(N-acetylamino)ethyl]-4-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny, teplota tání 236 až 238 °C, který se hydrolýzuje zahříváním s 6N roztokem chlorovodíkové kyseliny k varu pod zpětným chladičem. Získá se sloučenina uvedená v názvu, teplota tání 246 až 250 °C (rozklad).

Analýza: pro $C_{17}H_{16}N_3FO_3S \cdot 0,2 H_2O$

vypočteno 55,94 % C, 4,53 % H, 11,51 % N;

nalezeno 55,92 % C, 4,51 % H, 11,68 % N.

P ř í k l a d 6

7-[2-(Aminomethyl)-4-thiazolyl]-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina

K 800 mg (1,99 mmol) 7-bromacetyl-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-karboxylové kyseliny ve směsi N,N-dimethylformamidu a ethanolu se přidá 446 mg (1,0 ekvivalentu) 2-(N-benzyloxykarbonyl)aminothiacetamidu.

Reakční směs se míchá 72 hodin při teplotě místnosti. Poté se směs přidá ke směsi vody a ledu a pevná látka se odfiltruje. Získá se 0,92 g 1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-[2-[(fenylmethoxy)karbonyl]aminomethyl]-4-thiazolyl]-3-chinolinkarboxylové kyseliny, teplota tání 185 až 190 °C.

Bez dalšího čištění se na pevnou látku působí chlorovodíkovou kyselinou v octové kyselině přes noc a poté se směs vylíje do směsi etheru a ethylacetátu. Filtrací se oddělí pevná látka, která se rozpustí ve vodném roztoku amoniaku při pH 10,8.

Zahuštěním směsi na 1/3 původního objemu a filtrací se získá 0,46 g 7-[2-(aminomethyl)-4-thiazolyl]-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny, teplota tání 199 až 203 °C.

Podobným způsobem se připraví následující sloučeniny:

1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-[2-[(methylamino)methyl]-4-thiazolyl]-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina, teplota tání 172 až 174 °C (6a),

7-[2-[(ethylamino)methyl]-4-thiazolyl]-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina, teplota tání 155 až 157 °C (6b),

7-[2-(aminomethyl)-4-thiazolyl]-6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina, teplota tání 216 až 218 °C (6c),

6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-[2-[(methylamino)methyl]-4-thiazolyl]-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina, teplota tání 214 až 215 °C (6d),

7-[2-[(ethylamino)methyl]-4-thiazolyl]-6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina, teplota tání 197 až 201 °C (6e) a

10-[2-(aminomethyl)-4-thiazolyl]-9-fluor-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-karboxylová kyselina, teplota tání 229 až 231 °C (6f).

P ř í k l a d 7

7-[2-(Aminomethyl)-4-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-methylamino-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina

K 500 mg (1,37 mmol) 7-[2-(aminomethyl)-4-thiazolyl]-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny se přidá 15 ml 40% vodného roztoku methylaminu. Směs se zahřívá 72 hodin na 50 °C.

Roztok se pak upraví na pH 6,5 a zfiltruje se. Získá se 350 mg 7-[2-(aminomethyl)-4-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-methylamino-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny, teplota tání 194 až 195 °C.

P ř í k l a d 8

1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-methoxy-7-[2-[(methylamino)methyl]-4-thiazolyl]-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina

K 500 mg (1,32 mmol) 1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-7-[2-[(methylamino)methyl]-4-

-thiazolyl]-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny ve 30 ml absolutního methanolu se přidá 300 mg (2 ekvivalenty) terc.butoxidu draselného. Reakční směs se zahřívá 24 hodiny k varu pod zpětným chladičem, potom se směs ochladí, zředí se vodou, upraví se na pH 6,0 a zfiltruje se.

Získá se 310 mg 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-methoxy-7-[2-[(methylamino)methyl]-4-thiazolyl]-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny, teplota tání 164 až 166 °C.

Podobným způsobem se získá 7-[2-(aminomethyl)-4-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina, teplota tání 172 až 175 °C (8a).

P ř í k l a d 9

1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-hydroxy-7-[2-[(methylamino)methyl]-4-thiazolyl]-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina

K 700 mg (1,79 mmol) 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-methoxy-7-[2-[(methylamino)methyl]-4-thiazolyl]-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny se přidá 8 ml bromovodíkové kyseliny v octové kyselině a směs se zahřívá na 70 °C.

Po 4 hodinách se přidá dalších 8 ml bromovodíkové kyseliny a směs se míchá přes noc. Pevná látka se izoluje, rozpustí se ve vodném roztoku amoniaku a roztok se zahustí na 1/4 původního objemu.

Filtrací se získá 580 mg 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-hydroxy-7-[2-[(methylamino)methyl]-4-thiazolyl]-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny, teplota tání 242 až 246 °C.

Podobným způsobem se získá 7-[2-(aminomethyl)-4-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-hydroxy-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina, teplota tání 275 až 277 °C (9a).

Příprava výchozích látek:

Ethyl-7-acetyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylát

Roztok 26,4 g (0,17 mol) 3-acetyl-4-fluoranilinu a 34,6 ml (0,35 mol) 1,3-propandithiolu v 2,5 litru chloroformu se ochladí na teplotu 5 °C. Míchaným roztokem se při teplotě 5 až 10 °C po dobu 15 minut vede proud plynného chlorovodíku a reakční směs se zahřeje až na teplotu místnosti a míchá se přes noc při uvedené teplotě.

Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu při teplotě 60 °C. Pevná látka se rozpustí v 1,5 litru chloroformu, dvakrát se promyje 200 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, dvakrát 200 ml vody a poté se vysuší síranem hořečnatým.

Odstraněním rozpouštědla ve vakuu se získá hnědý olej, obsahující 4-fluor-3-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)benzenamin. Tento olej se rozpustí v 1,2 litru toluenu a k roztoku se přidá 34,4 ml (0,17 mol) diethylethoxymethylenmalonátu.

Toluen se během dvou hodin oddestiluje, až teplota zahřívání dosáhne 120 až 125 °C. Výsledný hnědý olej obsahující diethyl-[[4-fluor-3-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)fenyl]amino]-methylen]propandioát se vylíje přímo do 500 ml technické kapalné směsi difenylu a jeho oxidu (Dowtherm A) předehřátého na 250 °C.

Teplota směsi se udržuje na 250 °C a směs se zahřívá 15 minut. Po ochlazení se směs pomalu vylíje do 2 litrů pentanu a směs se intenzívně míchá přes noc. Pevná látka se izoluje, dobře se promyje pentanem a vysuší se.

Získá se 40 g světle hnědé pevné látky, tj. ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu. Bez dalšího čištění se k této látce přidá 75,3 g (0,55 mol) uhličitanu draselného a 43,6 ml (0,55 mol) ethyljodidu v 2,7 litru N,N-dimethylformamidu a reakční směs se zahřívá přes noc na 85 °C.

Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu při teplotě 65 °C a zbytek se rozpustí ve 2 litrech chloroformu, chloroformový roztok se dobře promyje vodou a vysuší se síranem hořečnatým. Odstraněním rozpouštědla ve vakuu se získá 48,2 g světle hnědé pevné látky, tj. ethyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu.

Bez dalšího čištění se tato látka rozpustí v 1 litru směsi 80% acetonitrilu a vody a během 30 minut se při teplotě místnosti a pod atmosférou dusíku přidá k dobře míchané suspenzi 28,9 g (0,13 mol) oxidu rtuťnatého a 72,9 g (0,27 mol) chloridu rtuťnatého ve 2 litrech směsi 80% acetonitrilu a vody.

Reakční směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem pod atmosférou dusíku po dobu 6 hodin, poté se ochladí na teplotu místnosti a zfiltruje se přes vrstvu celitu. Filtrační vrstva se promyje 3 litry směsi dichlormethanu a hexanu (1:1).

Organická fáze filtrátu se oddělí, promyje se dvakrát 500 ml 5M roztoku octanu amonného, dvakrát 500 ml vody a poté se vysuší síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a pevný zbytek se míchá přes noc v 1,5 litru diethyletheru.

Pevná látka se izoluje, dobře se promyje diethyletherem a vysuší se. Získá se 23,4 g sloučeniny uvedené v názvu, tj. ethyl-7-acetyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu, teplota tání 106 až 108 °C.

Ethyl-7-bromacetyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina

K roztoku 2,45 g (8,0 mmol) ethyl-7-acetyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu v 50 ml octové kyseliny se přidá 0,46 g bromičnanu draselného a potom 3,8 ml 48% bromovodíkové kyseliny po kapkách během 1/2 hodiny.

Směs se míchá 24 hodin při teplotě místnosti a poté se vylije do 200 ml ledové vody. Vyloučený produkt se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se. Získá se 2,87 g ethyl-7-bromacetyl-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu.

7-Acetyl-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina

2,6-Difluoracetofenon

K 64,19 g (455 mmol) 2,6-difluorbenzonitrilu v 300 ml diethylacetátu se přidá během 1 hodiny při teplotě -78 °C 650 ml 1,6M roztoku methylithia (2,0 ekvivalentu). Směs se míchá při teplotě -78 °C po dobu 2,5 hodiny a potom se přidá 250 ml 6N roztoku chlorovodíkové kyseliny.

Teplota reakční směsi se nechá vystoupit na 5 °C a poté se reakční směs ponechá přes noc při teplotě místnosti. Vzniklé vrstvy se oddělí a poté se vodná vrstva promyje dichlormethanem. Etherová vrstva a dichlormethanová vrstva se spojí, vysuší se a zahustí se za vzniku oleje, který se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu.

Získá se 61 g 2,6-difluoracetofenonu ve formě světle žluté kapaliny.

IČ spektrum (kapalný film) 1 709, 1 622 cm⁻¹.

2,6-Difluor-3-nitroacetofenon

Ke 100 ml koncentrované sírové kyseliny se při teplotě 0 °C přidá 17,0 g (109 mmol) 2,6-difluoracetofenonu pozvolna během 20 minut při dodržování teploty mezi 0 a 10 °C. K tomuto roztoku se při teplotě -5 °C přidá směs 20 ml koncentrované sírové kyseliny a 6,5 ml 70% kyseliny dusičné ochlazené před přidáním na teplotu 0 °C.

Nitrační činidlo se přidává postupně tak, aby teplota reakční směsi nepřesáhla 5 °C. Reakční směs se poté míchá 20 minut a vylije se na led. Směs se extrahuje dvakrát dichlormethanem. Dichlormethanová vrstva se vysuší a zahustí se na olej, který se čistí sloupcovou chromatografií. Získá se 14,8 g 2,6-difluor-3-nitroacetofenonu ve formě světle žlutého oleje.

IČ spektrum (kapalný film) 1 715, 1 620, 1 590, 1 540, 1 350 cm⁻¹.

Diethyl-3-acetyl-2,4-difluoranilinomethylenmalonát

K 18,1 g (90,0 mmol) 2,6-difluor-3-nitroacetofenonu se přidá methanol a Raneyův nikl a zavádí se plynný vodík. Když bylo spotřebováno teoretické množství vodíku, reakční směs se zfiltruje. Methanol se odstraní a ke směsi se přidá toluen, který se poté oddestiluje až na polovinu původního objemu.

Směs se poté zahustí za sníženého tlaku a zbytek se míchá se směsí etheru a pentanu. Získá se 24,4 g 3-acetyl-2,4-difluoranilinomethylenmalonátu o teplotě tání 82 až 84 °C.

Ethyl-7-acetyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylát

Ke 380 ml kapalné směsi difenylu a jeho oxidu (Dowtherm A) zahříváné k varu pod zpětným chladičem se ve třech částech přidá 14,4 g (42,2 mmol) 3-acetyl-2,4-difluoranilinomethylenmalonátu. Reakční směs se míchá 30 minut. Po ochlazení se k reakční směsi přidá 500 ml pentanu.

Pevná látka se odfiltruje a promyje se směsí etheru a pentanu. Získá se 7,9 g ethyl-7-acetyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu o teplotě tání 267 až 270 °C. Uvedená látka se používá bez čištění pro další reakci.

Ke 22,3 g (76,6 mmol) ethyl-7-acetyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu v 900 ml dimethylformamidu se přidá 25,6 g (2,5 ekvivalentu) uhličitanu draselného a 22 ml (3,6 ekvivalentu) ethyljodidu. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě 45 °C.

Potom se reakční směs zahustí a zbytek se rozpustí ve vodě, načež se provede extrakce dichlormethanem. Dichlormethanový extrakt se zahustí a zbylý olej se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se 10,5 g ethyl-7-acetyl-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu o teplotě tání 129 až 130 °C.

K 400 mg (1,23 mmol) této látky se přidá 5 ml 6N roztoku chlorovodíkové kyseliny a získaná suspenze se míchá přes noc při teplotě 85 °C. Filtrací se získá 310 mg 7-acetyl-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny o teplotě tání 250 až 251 °C.

7-(Bromacetyl)-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina

K 1,12 g (3,80 mmol) 7-acetyl-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny ve 30 ml octové kyseliny se přidá 0,18 g bromičnanu draselného a 1,48 ml 48% bromovodíkové kyseliny.

Směs se míchá 24 hodiny při teplotě 50 °C. Poté se směs zahustí na 1/2 původního objemu a přidá se 20 ml vody. Pevná látka se odfiltruje a získá se 1,3 g 7-bromacetyl-1-ethyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny, teplota tání 213 až 215 °C.

Podobným způsobem se připraví

7-(bromacetyl)-6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyseliny, teplota tání 173 až 175 °C a

10-(bromacetyl)-9-fluor-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-karboxylová kyselina, teplota tání 224 až 225 °C.

7-Acetyl-6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina

K 1,62 g (34,0 mmol) hydridu sodného (50% disperze v oleji promytá pentanem) ve 250 ml dimethylformamidu se přidá 10,0 g (34 mmol) ethyl-7-acetyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu ve 100 ml dimethylformamidu při teplotě místnosti.

Směs se míchá 2 hodiny a poté se přidá 13,0 g (2,4 ekvivalentu) 1-brom-2-fluorethanu. Směs se míchá přes noc při teplotě 50 °C. Poté se reakční směs zahustí a rozdělí se mezi vodu a dichlormethan.

Dichlormethanová vrstva se poté zahustí a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií. Získá se 3,75 g ethyl-7-acetyl-6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-7-oxo-3-chinolinkarboxylátu, teplota tání 155 až 156 °C.

Tato látka se hydrolyzuje 2N roztokem chlorovodíkové kyseliny za použití 2-propanolu jako pomocného rozpouštědla, přičemž se získá 2,95 g 7-acetyl-6,8-difluor-1-(2-fluorethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina o teplotě tání 215 až 216 °C.

10-Acetyl-9-fluor-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-karboxylová kyselina

1-[6-Fluor-2-[2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)propoxy]-3-nitrofenyl]ethanon

K 35,45 g (0,230 mol) 2-hydroxymethyl-2-methyl-1,3-dioxolanu . 0,78 H₂O ve 300 ml tetrahydrofuranu se při teplotě -78 °C přidá 100 ml 2,3M roztoku n-butyllithia. Roztok se zahřeje na teplotu -40 °C a přidá se 46,35 g (0,230 mol) 2,6-difluor-3-nitroacetofenonu ve 200 ml tetrahydrofuranu při teplotě 0 °C.

Reakční směs se míchá 30 minut a potom se vylije do 1 000 ml ethylacetátu nasyceného chloridem amonným (1:1). Roztok se zfiltruje přes celit. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje třikrát vždy 500 ml ethylacetátu.

Spojené organické extrakty se promyjí solankou, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Produkt se chromatografuje na silikagelu za použití směsi hexanu a etheru (4:1) jako elučního činidla. Získá se 41,2 g 1-[6-fluor-2-[2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)propoxy]-3-nitrofenyl]ethanonu.

1-(2-Acetyl-3-ethanon-1-(2-acetyl-3-fluor-6-nitrofenoxy)-2-propanon

2,2 g (7,35 mmol) 1-[6-fluor-2-[2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)propoxy]-3-nitrofenyl]-ethanonu a 360 ml směsi vody, chlorovodíkové kyseliny a octové kyseliny (100:10:250) se míchá přes noc.

Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se přidá do dichlormethanu a získaný roztok se opakovaně promyje vodou. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se trituruje za použití směsi pentanu a etheru (3:1).

Získá se 1,78 g 1-(2-acetyl-3-fluor-6-nitrofenoxy)-2-propanonu, teplota tání 64 až 65 °C.

1-(7-Fluor-2,3-dihydro-3-methyl-2H-1,4-benzoxazin-8-yl)ethanon

Směs 4,98 g (19,5 mmol) 1-(2-acetyl-3-fluor-6-nitrofenoxy)-2-propanonu, 100 ml 95% ethanolu a 1 g Raneyova niklu se protřepává v atmosféře vodíku při tlaku $4,5 \times 10^5$ Pa po dobu 18 hodin při teplotě místnosti.

Reakční směs se potom zfiltruje a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi hexanu a etheru (1:1) jako elučního činidla. Získá se 2,76 g 1-(7-fluor-3,4-dihydro-3-methyl-2H-1,4-benzoxazin-8-yl)ethanonu.

4-[(8-Acetyl-7-fluor-2,3-dihydro-2-methyl-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)methylen]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Směs 3,66 g (17,49 mmol) 1-(7-fluor-3,4-dihydro-3-methyl-2H-1,4-benzoxazin-8-yl)ethanonu, 100 ml methanolu a 3,91 g (21,0 mmol) 4-(methoxymethylen)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dionu se míchá přes noc při teplotě místnosti.

Reakční směs se poté zfiltruje a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Krystaly se trituroují s pentanem. Získá se 4,30 g 4-[(8-acetyl-7-fluor-2,3-dihydro-3-methyl-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)methylen]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dionu, teplota tání 184 až 185 °C.

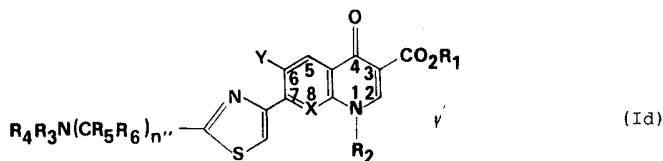
10-Acetyl-9-fluor-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-karboxylová kyselina

Směs 7,22 g (19,87 mmol) 4-[(8-acetyl-7-fluor-2,3-dihydro-3-methyl-2H-1,4-benzoxazin-4-yl)methylen]-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dionu a 72,2 g polyfosforečné kyseliny se zahřívá 2 hodiny na teplotu 65 °C.

Reakční směs se potom ochladí a vylije se na led. Krystaly se odfiltrují a trituroují se s ethyletherem. Získá se 3,45 g 10-acetyl-9-fluor-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-karboxylové kyseliny, teplota tání 258 až 259 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů chinolin-, naftyridin- a benzoxazinkarboxylových kyselin obecného vzorce Id

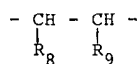


v němž

- X znamená skupinu CH, CCl, CF, C-OH, CO-alkyl, kde alkyl obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku, C-NH-alkyl, kde alkyl obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku nebo N,
- Y znamená vodík, fluor, chlor nebo brom,

- n" znamená číslo 0, 1 nebo 2,
- R₁ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo kation,
- R₂ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku vinylovou skupinu, halogen-alkylovou skupinu nebo hydroxyalkylovou skupinu vždy se 2 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku,
- R₃ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku
- R₄ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, trifluorethylovou skupinu nebo skupinu R₇CO-, kde R₇ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo R₃ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a R₄ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo trifluorethylovou skupinu,
- R₅ znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,
- R₆ znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, a

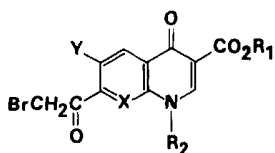
znamená-li X skupinu C-OH, pak atom vodíku skupiny C-OH a zbytek R₂ skupiny -N-R₂ jsou popřípadě nahrazeny zbytkem



spoluvytvářejícím kruh, přičemž

- R₈ znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a
- R₉ znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami nebo solí s bázemi, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce XI

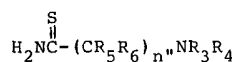


(XI)

v němž

X, Y, R₁ a R₂ mají shora uvedený význam,

působí thioamidem obecného vzorce XII



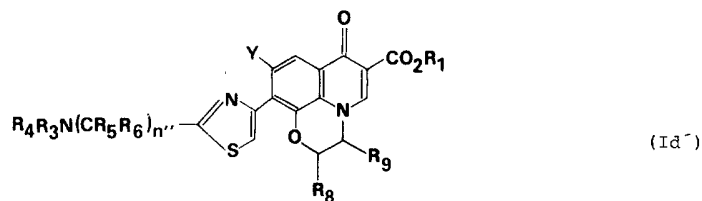
(XII)

v němž

n, R₃, R₄, R₅ a R₆ mají shora uvedený význam,

načež se popřípadě výsledný produkt přemění na farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou nebo na sůl s bází.

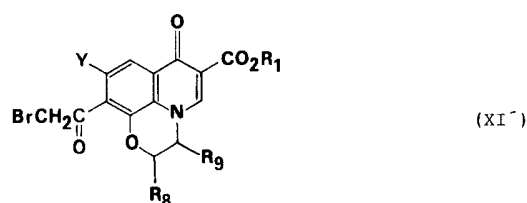
2. Způsob podle bodu 1 k výrobě sloučenin obecného vzorce Id⁻



v němž

Y, R₁, R₃ až R₆, R₈ a R₉ a n'' mají významy uvedené v bodě 1,

jakož i jejich farmaceuticky použitelných adičních solí s kyselinami nebo solí s bázemi, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce XI⁻



v němž

Y, R₁, R₈ a R₉ mají šora uvedené významy,

působí thicamidem obecného vzorce XII



v němž

n'', R₃ až R₆ mají význam uvedený v bodě 1,

načež se popřípadě výsledná sloučenina přemění na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou nebo na sůl s bází.