

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

246084
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

{22} Přihlášeno 07 09 83
{21} {PV 4631-84}

{32} {31} {33} Právo přednosti od 12 08 83
{522275} Spojené státy americké

{40} Zveřejněno **13 02 86**

{45} Vydáno 15 12 87

{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.}

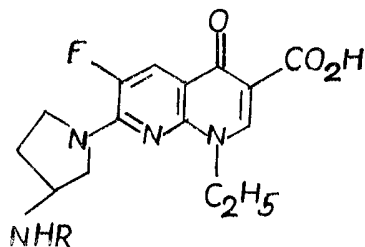
{73} Majitel patentu WARNER-LAMBERT COMPANY, MORRIS PLAINS, NEW JERSEY
{Sp. st. a.}

{54} Způsob výroby nových derivátů 7-thiazolyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-
-chinolinkarboxylové kyseliny

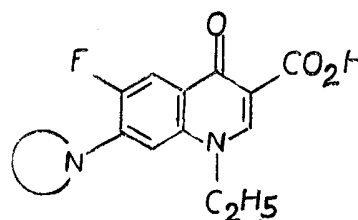
1

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových derivátů 7-thiazolyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny s antibakteriálním účinkem.

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-nafthyridin-3-karboxylové kyseliny obecného vzorce



2



v němž
symbol

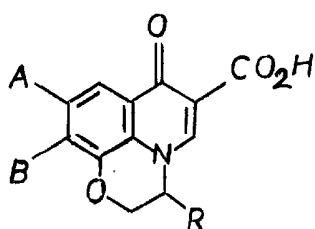


kterým se připisuje antibakteriální účinnost.

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

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

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



v němž

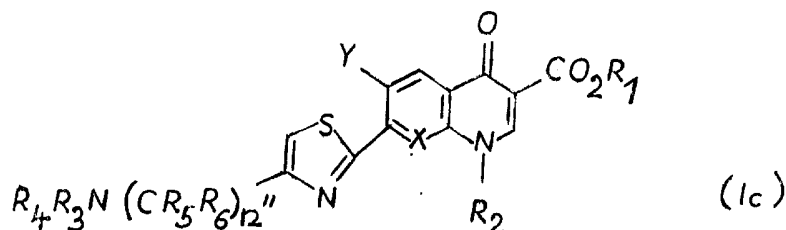
A znamená atom halogenu a

B znamená zbytek cyklického aminu, jako pyrrolidinu nebo piperidinu.

V Eur. J. Med. Chem. Chimica Therapeutica, 29, 27 (1977) se popisují 1,8-naftyridiny, které jsou substituovány v poloze 7 určitými heterocyklickými zbytky. V amerických patentových spisech č. 3 753 993 a č. 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 přípravy nových derivátů 7-thiazolyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny obecného vzorce Ic



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 1 nebo 2,

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

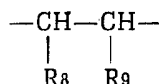
R2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, vinylovou skupinu, halogenalkylovou skupinu nebo hydroxyalkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku,

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

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 alkoxy skupinu 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.

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 —CHR8CHR9, a R8 a R9 znamená každý vodík nebo methylovou skupinu.

Dalšími výhodnými sloučeninami podle předloženého vynálezu jsou ty sloučeniny, ve kterých R1 znamená vodík nebo jejich farmaceuticky použitelné soli s bázemi jako soli s kovy nebo soli s aminy.

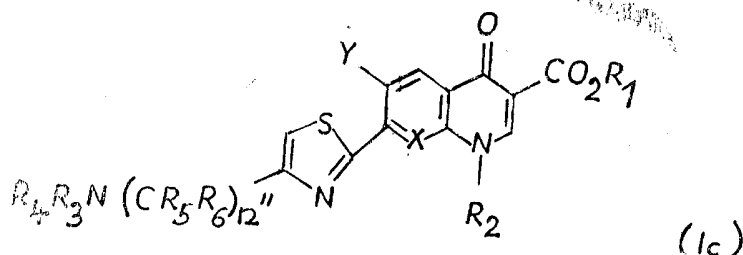
Dalšími výhodnými sloučeninami podle předloženého vynálezu jsou sloučeniny, ve kterých R2 znamená ethylovou skupinu, vinylovou skupinu nebo 2-fluorethylovou skupinu.

Dalšími výhodnými sloučeninami podle předloženého vynálezu jsou sloučeniny, ve kterých n“ znamená číslo 1, R3 znamená

vodík, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, R₄, R₅ a R₆ znamenají vodík.

Předmětem předloženého vynálezu je způ-

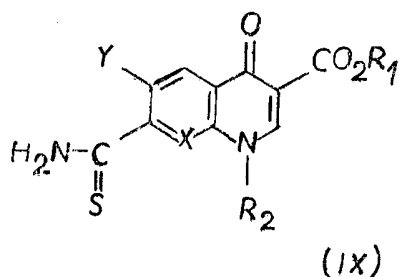
sob přípravy nových derivátů 7-thiazolyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny obecného vzorce Ic



v němž

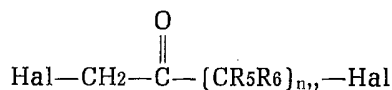
n^o, X, Y, R₁ až R₆ mají shora uvedený význam, který se vyznačuje

a) reakcí sloučeniny obecného vzorce IX



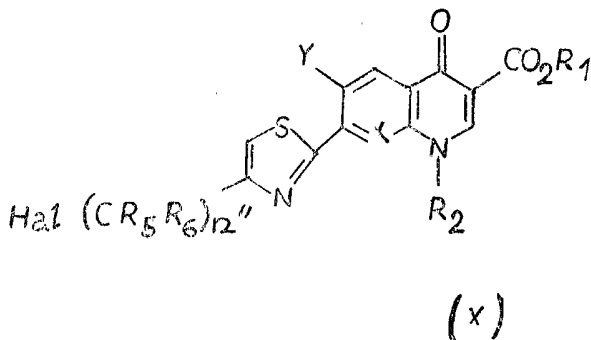
v němž

X, Y, R₁ a R₂ mají shora uvedený význam, s dihalogenketonem obecného vzorce



v němž

R₅, R₆ a n^o mají shora uvedený význam a Hal znamená halogen, výhodně chlor, za vzniku halogenmethylthioazolu obecného vzorce X



v němž

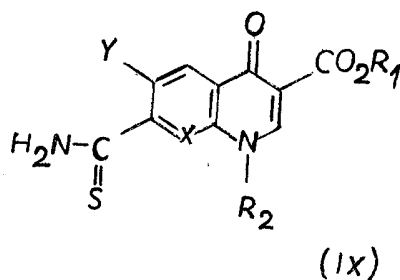
Hal, X, Y a R₁ až R₆ a n^o mají shora uvedený význam,

b) náhradou atomu halogenu ve sloučenině obecného vzorce X aminoskupinou vzorce —NR₃R₄ nebo azidovým iontem,

c) redukcí azidoskupiny, za vzniku sloučeniny obecného vzorce Ic, v němž R₃ a R₄ znamenají vodík, a

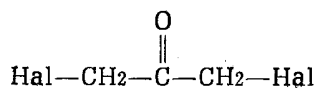
d) případnou alkylací primární aminové funkce za vzniku sloučeniny obecného vzorce Ic, v němž R₃ nebo/a R₄ znamenají alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku.

Sloučeniny obecného vzorce Ic lze také připravovat z odpovídajícím způsobem substituovaných thioamidů obecného vzorce IX



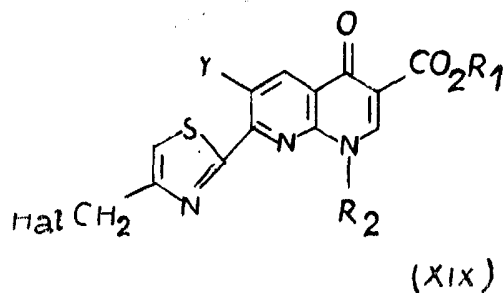
v němž

X, Y, R₁ a R₂ mají shora uvedený význam, nejdříve reakcí s dihalogenketonem obecného vzorce



v němž

Hal znamená atom halogenu, za vzniku halogenmethylthiazolu obecného vzorce XIX

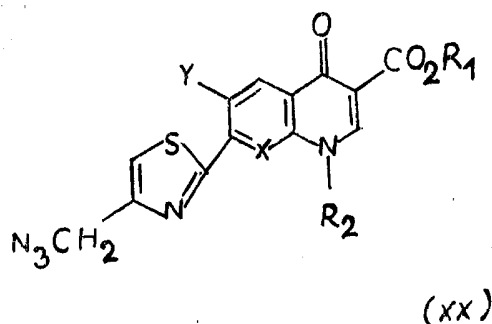


v němž

Hal, X, Y, R₁ a R₂ mají shora uvedené významy.

Při výhodném postupu se 1,3-dichloroaceton smísí se sloučeninou vzorce XVIII v inertním rozpouštědle, jako v N,N-dimethylformamidu a reakční směs se zahřívá na teplotu asi 100 °C přibližně 4 hodiny. Výsledný produkt obecného vzorce XIX, v němž Hal znamená chlor, je možno izolovat a čistit obvyklými postupy.

Na získanou sloučeninu se potom působí azidovým iontem, výhodně azidem sodným, v obvyklém inertním rozpouštědle jako v N,N-dimethylformamidu za zahřívání na teplotu asi 100 °C po dobu přibližně 4 hodin. Takto získaný azidoderivát obecného vzorce XX



v němž

X, Y, R₁ a R₂ mají shora uvedené významy, lze pak redukovat za vzniku odpovídajícího primárního aminu obecného vzorce Ic, v němž R₃ R₄, R₅ a R₆ znamenají vodík.

Při výhodném způsobu se azid rozpustí v octové kyselině a na tento roztok se působí plynným vodíkem při atmosférickém tlaku za přítomnosti 10% paládia na uhlí jako katalyzátoru. Odpovídající sekundární a terciární aminy lze vyrábět reakcí sloučeniny vzorce XIX s vhodnými aminy.

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 µg/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-naftiridin-3-karboxylovou kyselinu, která je označena v tabulce jako ^{xx}.

Tabulka

Antibakteriální účinnost in vitro
minimální inhibiční koncentrace
MIC (µg/ml)

Mikroorganismus	^{xx}	Sloučenina	
		č. 1	č. 2
Enterobacter cloacae MA 2646	0,05	0,8	0,8
Escherichia coli Vogel	0,013	0,2	0,2
Klebsiella pneumoniae MGH-2	0,05	0,8	0,8
Proteus rettgeri M 1771	0,05	1,6	0,8
Pseudomonas aeruginosa UI-18	0,05	1,6	6,3
Staphylococcus aureus H 228	0,8	1,6	0,8
Staphylococcus aureus UC-76	0,025	0,05	0,025
Streptococcus faecalis MGH-2	1,6	0,8	0,8
Streptococcus pneumoniae SV-1	0,4	0,2	0,8
Streptococcus pyogenes C 203	0,4	0,2	0,4

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 aminy, 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'-dibenzylethylendiamin, 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,
citrónovou 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 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, kdy 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 předlo-

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

Alkoxy skupinami se v předloženém vynálezu rozumí alkoxy skupiny s přímým a rozvětveným řetězcem s 1 až 6 atomy uhlíku, pokud není výslovně uvedeno jinak. Jako příklady takových skupin lze uvést:

methoxy skupinu,
ethoxy skupinu,
propoxy skupinu,
isopropoxy skupinu,
terc.butoxy skupinu,
hexoxy skupinu 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 α .

Jako příklady takových skupin lze uvést:

β -fluorethylovou skupinu,
 β -chlorethylovou skupinu,
 β,β -dichlorethylovou skupinu,
 β -chlorpropylovou skupinu,
 β -chlor-2-propylovou skupinu,
 γ -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 aplikované formy. Takové formy dávkování mohou obsahovat jako účinnou složku buď sloučeninu vzorce Ic, nebo odpovídající farmaceuticky použitelnou sůl sloučeniny vzorce Ic.

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 mísí 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, tragan, methylcelulóza, natriumkarboxymethylcelulóza, vosk s nízkou teplotou tání, kakaové máslo atd.

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

Kapalně 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.).

Kapalně přípravky lze také připravovat jako roztoky ve vodném roztoku polyethylenglykolu. Vodné roztoky, které jsou vhodné pro perorální podání, lze připravovat rozpuštěním účinné složky ve vodě a přírodním 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, natriumkarboxymethylulózou, 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 neomezuje.

Příklad 1

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

Roztok 0,16 g (0,5 mmol) ethyl-1-ethyl-6-fluor-7-thiokarbamoyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu a 0,32 g (2,5 mmol) 1,3-dichloroacetonu ve 3 ml N,N-dimethylformamidu se zahřívá 3,5 hodiny na parní lázni. Zředěním ochlazené reakční směsi ethylacetátem se získá 0,12 g produktu, který se překrystaluje ze směsi chloroformu a ethylacetátu. Získá se 0,08 g ethyl-7-[4-(chlormethyl)-2-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu, teplota tání 214 až 215 °C (rozklad).

Směs 1,10 g (2,78 mmol) ethyl-7-[4-(chlormethyl)-2-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu a 0,50 g (7,6 mmol) azidu sodného v 50 ml N,N-dimethylformamidu se zahřívá na parní lázni 4 hodiny. Po odpaření reakční směsi až téměř k suchu se přidá 50 ml vody a získá se 1,01 g produktu, která krystaluje z ethanolu za vzniku 0,91 g ethyl-7-[4-(azidomethyl)-2-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu, teplota tání 192 až 194 °C (rozklad).

Roztok 0,87 g (2,17 mmol) ethyl-7-[4-(azidomethyl)-2-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu ve 125 mililitrech octové kyseliny se míchá s 0,10 g 10% paládia na uhlí jako katalyzátoru a po dobu 1,5 hodiny se reakční směs vede proud vodíku. Po filtraci, odpaření rozpouštědla a triturování s etherem se získá 0,77 g ethyl-7-[4-(aminomethyl)-2-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu.

Roztok 0,70 g (1,87 mmol) ethyl-7-[4-(aminomethyl)-2-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu v 15 ml 6 N roztoku chlorovodíkové kyseliny se zahřívá na parní lázni 2,25 hodiny. Po

přidání 15 ml vody se směs ochladí na 0 °C a potom se zfiltruje. Izolovaná pevná látka se suspenduje v 8 ml vody, rozpustí se při pH 11 za přídavku 2 N roztoku hydroxidu sodného a přesrážením za přídavku 2 N roztoku chlorovodíkové kyseliny na pH 6. Produkt (0,37 g) se nechá dvakrát krystalovat z N,N-dimethylformamidu. Získá se 0,19 g 7-[4-(aminomethyl)-2-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dichlor-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny, teplota tání 224 až 226 °C (rozklad).

Příklad 2

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

Roztok 0,61 g (1,54 mmol) ethylesteru 7-[4-chlormethyl-2-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny ve 20 ml 6 N roztoku chlorovodíkové kyseliny se zahřívá 2 hodiny k varu pod zpětným chladičem a potom se odpaří k suchu. Výsledná pevná látka se suspenduje v horké vodě, suspenze se zfiltruje a zbytek na filtru se vysuší. Získá se 0,48 g surového produktu, tj. 7-[4-chlormethyl-2-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny.

Roztok 0,40 g 7-[4-chlormethyl-2-thiazolyl]-1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny ve 100 ml 40% vodného methylaminu se míchá přes noc při teplotě místnosti a potom se odpaří k suchu. Získaná pevná látka se nechá vykrystalovat z vody. Získá se 0,33 g sloučeniny uvedené v názvu. Teplota tání 216 až 218 °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, 4,41 % H, 11,18 % N.

Ethylester 7-kyan-1,4-dihydro-1-ethyl-6-fluor-3-chinolinkarboxylové kyseliny

K suspenzi 2,78 g (10 mmol) ethylesteru 7-amino-1,4-dihydro-1-ethyl-6-fluor-3-chinolinkarboxylové kyseliny ve 40 ml 1 N chlorovodíkové kyseliny se při teplotě 8 °C přidá roztok 0,72 g (10,5 mmol) dusitanu sodného a 5 ml vody (po částech) při dodržování teploty 8 °C. Oranžový roztok se míchá při teplotě 5 až 8 °C 0,5 hodiny. K roztoku 1,07 g (12 mmol) kyanidu měďného, 2,28 g (35 mmol) kyanidu draselného a 25 ml vody se při teplotě 45 až 50 °C přidá během 10 minut roztok diazoniové soli.

Pěnicí směs se zahřívá za míchání při teplotě 50 až 60 °C 1,25 hodiny, potom se přidá 10 ml 29% hydroxidu amonného a reakční směs se míchá 20 minut při teplotě 50 °C. Roztok se ochladí ledem a pevná látka se izoluje odfiltrováním. Pevná látka se překrystaluje z acetonitrilu. Získá se 0,28 g sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 205 až 207 °C. Acetonitrilový filtrát se odpaří k suchu a zbytek se trituruje s etherem. Získá se dalších 0,63 g produktu.

Ethylester 1-ethyl-6-fluor-7-thiokarbamoyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny

Roztokem 1,50 g (5,2 mmol) ethylesteru 7-kyan-1-ethyl-6-fluor-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny ve 25 ml pyridinu a ml triethylaminu se po dobu 5 hodin vede roztok sirovodíku. Reakční roztok se přes noc míchá v uzavřené láhvi, načež se pevná látka odfiltruje, promyje se pyridinem a etherem a vysuší se. Získá se 1,28 g nažloutlé pevné látky, která představuje sloučeninu uvedenou v názvu. Teplota tání 198 až 199 stupňů C (rozklad).

Analýza: pro $C_{15}H_{15}N_2O_3FS$

vypočteno:

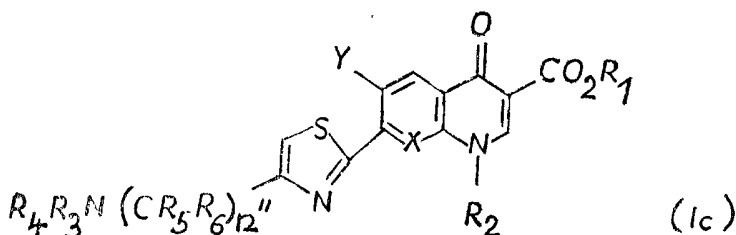
55,88 % C, 4,69 % H, 8,69 % N, 9,95 % S;

nalezeno:

55,77 % C, 4,78 % H, 8,43 % N, 10,15 % S.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby nových derivátů 7-thiazolyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny obecného vzorce Ic



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^o znamená číslo 1 nebo 2,

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

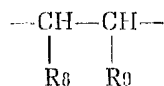
R₂ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, vinylovou skupinu, halogenalkylovou skupinu nebo hydroxyalkylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku,

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

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 alkoxy skupinu 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



v němž

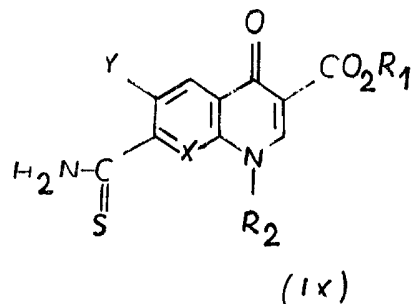
Hal, X, Y, R₁, R₂, R₅ a R₆ mají shora uvedené významy, se atom halogenu nahradí aminoskupinou vzorce —NR₃R₄ nebo azidovým iontem, přičemž vzniklá azidoskupina se redukuje za vzniku sloučeniny, ve které

spoluvytvářejícím kruh, přičemž

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

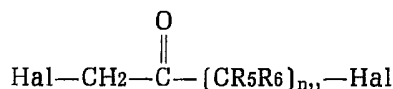
R₉ znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami nebo solí s báze-mi, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IX



v němž

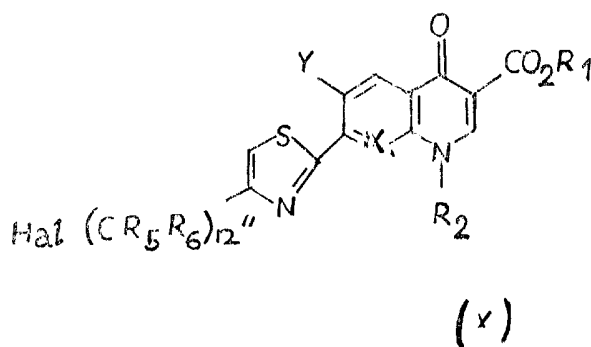
X, Y, R₁ a R₂ mají shora uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce



ve kterém

Hal znamená halogen a

n^o, R₅ a R₆ mají shora uvedené významy, v získané sloučenině obecného vzorce X



R₃ a R₄ znamenají vodík, načež se popřípadě aminoskupina alkyluje působením alkylhalogenidu, v němž alkyl obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku a popřípadě se výsledná sloučenina přemění na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou nebo na sůl s bázi.