



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **301012**

(13) B1

(51) Int Cl⁶ C 07 D 471/04

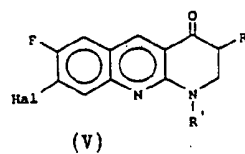
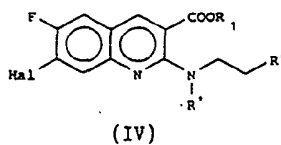
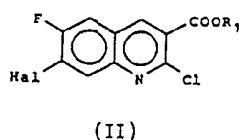
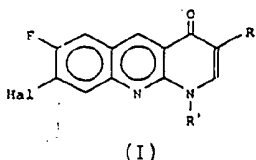
Patentstyret

(21) Søknadsnr	941120	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	08.10.92, PCT/FR92/00937
(22) Inng. dag	25.03.94	(85) Videreføringssdag	25.03.94
(24) Løpedag	08.10.92	(30) Prioritet	10.10.91, FR, 9112479
(41) Alm. tilgj.	25.03.94		
(45) Meddelt dato	01.09.97		
(73) Patenthaver	Laboratoire Roger Bellon, 159, avenue Achille-Peretti, F-92201 Neuilly-sur-Seine, FR		
(72) Oppfinner	Christophe Daubie, Paris, FR Jean-Jacques Legrand, Paris, FR Clive Pemberton, Romfold, Essex, England, GB		
(74) Fullmektig	Jan E. Helgerud, Bryns Patentkontor AS, 0106 OSLO		

(54) **Benevnelse** Fremgangsmåte for fremstilling av benzo[b]naftyridiner

(56) **Anførte publikasjoner** J. Med. Chem. 1975, 18, 1038-1041

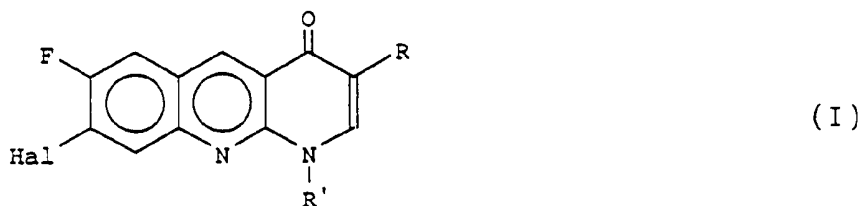
(57) **Sammendrag**



Fremgangsmåte for fremstilling av benzo[b]naftyridiner med den generelle formel (I) der R og R' har forskjellige betydninger og Hal er et halogenatom, samt deres salter når de eksisterer, der man gjennomfører de følgende operasjoner:

- 1) kondensasjon av et amin med den generelle formel: $R'-NH-CH_2-CH_2-R''$ (III) der R' er som angitt ovenfor og R'' har forskjellige betydninger på et klorfluorkinolin med den generelle formel (II) der R₁ er en alkylrest,
- 2) ringslutning av det således oppnådde fluorkinolin med den generelle formel (IV) der R', R'' og Hal er som angitt ovenfor og R₁ er som angitt under 1),
- 3) oksydasjon av det oppnådde 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo[b]naftyridin med den generelle formel (V) der Hal, R' og R'' er som angitt ovenfor og etterfølgende eventuell transformering av esteren med den generelle formel (I) til en syre der R er en karboksyrest og eventuelt omdanning av den oppnådde syre til et salt.

Foreliggende oppfinnelse angår en ny fremgangsmåte for fremstilling av benzo[b]naftyridiner med den generelle formel:



10 der

R er karboksy, alkyloksykarbonyl, cyano, karbamoyl, alkylkarbamoyl, benzylkarbamoyl, hydroksyetylkarbamoyl, dialkylaminoetylkarbamoyl eller dialkylkarbamoyl der alkyl-delene eventuelt sammen med nitrogenatomet hvortil de er bundet kan danne en 5- eller 6-leddet heterocykel som i tillegg eventuelt inneholder et ytterligere heteroatom valgt blant oksygen, svovel eller nitrogen og som eventuelt er substituert på nitrogenet med en alkylrest,

20 R' er et hydrogenatom eller alkyl, fluoralkyl, karboksyalkyl, cykloalkyl inneholdende 3 til 6 karbonatomer, fluorfenyl, difluorfenyl, alkyloksy eller alkylamino, og Hal er et halogenatom, samt deres salter når de eksisterer.

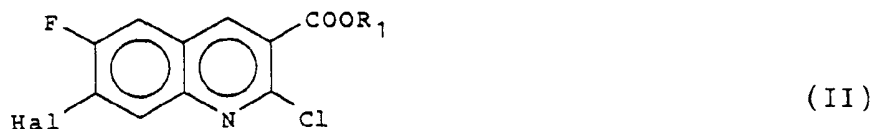
25 Benzo[b]naftyridinene med den generelle formel (I) samt deres fremstilling og anvendelse for fremstilling av antibakterielle midler er beskrevet i US 4 970 213 og US 4 990 515.

30 Det er ifølge oppfinnelsen funnet en fremgangsmåte for fremstilling av benzo[b]naftyridiner med den ovenfor angitte formel (I) og denne fremgangsmåte karakteriseres ved at man gjennomfører de følgende operasjoner:

1) kondensasjon av et amin med den generelle formel:

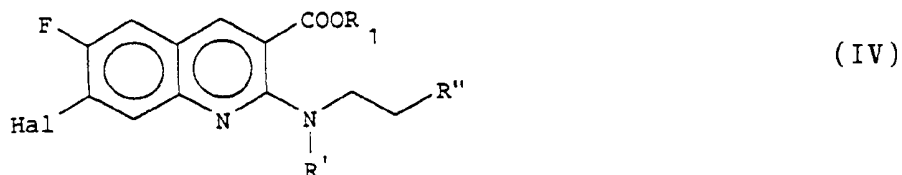


der R' er som angitt ovenfor og R" er alkyloksykarbonyl, cyano, karbamoyl, alkylkarbamoyl, benzykarbamoyl, hydroksyetylkarbamoyl, dialkylaminoetylkarbamoyl eller dialkylkarbamoyl der alkyldelene eventuelt sammen med nitrogenatomet hvortil de er bundet kan danne en 5- eller 6-leddet heterocykel som eventuelt inneholder et ytterligere heteroatom valgt blant oksygen, svovel eller nitrogen og som eventuelt er substituert på nitrogenet med en alkylrest, på et klorfluorkinolin med den generelle formel (II)



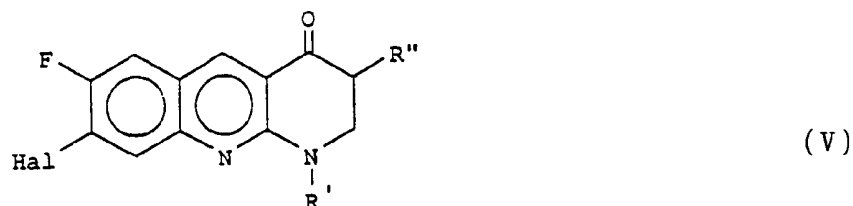
der R₁ er en alkylrest,

2) ringslutning av det således oppnådde fluorkinolin med den generelle formel:



der R', R" og Hal er som angitt ovenfor og R₁ er som angitt under 1),

3) oksydasjon av det oppnådde 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo[b]naftyridin med den generelle formel:



der Hal, R' og R" er som angitt ovenfor og etterfølgende eventuell transformering av esteren med den generelle formel (I) til en syre der R er en karboksyrest og eventuelt omdanning av den oppnådde syre til et salt.

5

Den nye fremgangsmåte ifølge oppfinnelsen er spesielt interessant fordi den tillater å oppnå forbedrede utbytter og fordi den videre tillater å unngå lite stabile mellomprodukter.

10

I de generelle formler som angitt ovenfor eller som angis nedenfor, er alkylrestene rette eller forgrenede og inneholder 1 til 4 karbonatomer. Videre blir symbolet Hal fortrinnsvis valgt blant klor eller fluor.

15

Kondensasjonen av β -aminoesteren med den generelle formel (III) gjennomføres på et kinolinderivat med den generelle formel (II) der syrefunksjonen eventuelt er beskyttet som ester. Man arbeider i basisk medium i et organisk oppløsningsmiddel, for eksempel et aromatisk hydrokarbon som toluen, et amid som dimetylformamid eller N-metylpyrrolidin, en eter som tetrahydrofuran, et sulfoksyd som dimetylsulfoksyd, et klorert oppløsningsmiddel som diklormetan, dikloreten eller diklorbenzen, eller en alkohol ved en

20

25 temperatur mellom -10°C og 120°C .

Som eksempel kan de benyttede baser velges blant alkali-metallkarbonater (natrium- eller kaliumkarbonat), -alkoholater eller et alkalimetallhydrid som natriumhydrid.

30

Det skal være klart at i det alternativ der symbolet R' betyr en karboksyalkylrest, er den sistnevnte fortrinnsvis beskyttet under reaksjonen. Fjerning av den beskyttende rest gjennomføres fortrinnsvis etter oksydasjonstrinnet 3). Beskyttelsen og frigjøringen av syrefunksjonen skjer i

35

henhold til i og for seg kjente metoder som ikke endrer

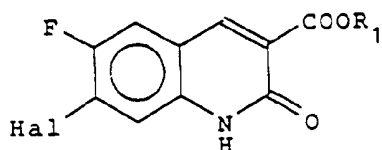
resten av molekylet. Særlig skal det henvises til de metoder som er beskrevet i de efterfølgende referanser.

Ringslutningsreaksjonen for produktet med den generelle formel (IV) skjer i basisk medium. Man arbeider fortrinnsvis ved en temperatur mellom -70°C og 120°C og aller helst mellom -30°C og 120°C , i nærvær av en base, for eksempel et alkoholat som natriumetylal, natriummetylal eller kalium-t-butylal, et alkalimetallhydrid som natriumhydrid, eller også et alkalimetallhydroksyd ved å arbeide ved faseoverføring. Man arbeider fortrinnsvis i et polart, aprotisk oppløsningsmiddel som dimetylformamid eller tetrahydrofuran, eller i en alkohol som etanol eller metanol, i et glym eller en glykol som etylenglykol. Når man gjennomfører reaksjonen ved faseoverføring, arbeider man fortrinnsvis i et klorert oppløsningsmiddel som metylenklorid idet basen er i oppløsning i den vandige fase.

Oksydasjonen gjennomføres med hydrogenperoksyd, eventuelt i nærvær av kaliumjodid, i et organisk oppløsningsmiddel, for eksempel en alkohol som etanol, ved en temperatur mellom 0 og 120°C . Det er likeledes mulig å arbeide i to-fase-medium i en blanding av vann og et klorert oppløsningsmiddel som diklormetan eller dikloreten.

Kinolinderivatet med den generelle formel (II) kan oppnås i henhold til den metode som er beskrevet i US 4 970 213 fulgt av eventuell forestring av det oppnådde produkt i henhold til i og for seg kjente metoder.

Kinolinderivatet med den generelle formel (II) kan også oppnås ved klorering av et kinolinderivat med den generelle formel:

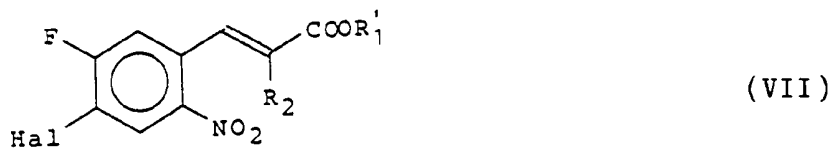


(VI)

der R_1 og Hal er som angitt ovenfor.

Kloreringen skjer ved hjelp av kjente kloreringsmidler som ikke endrer resten av molekylet. Særlig arbeider man ved bruk av fosforylklorid, sulfurylklorid eller fosforpentaklorid ved en temperatur mellom 0 og 150°C. Det skal være klart at når man går ut fra et kinolinderivat med den generelle formel (VI) der R_1 er et hydrogenatom, er det nødvendig på forhånd å beskytte syrefunksjonen. Når man vil oppnå syren med den generelle formel (II) der R_1 er et hydrogenatom, gjennomføres hydrolysen av den oppnådde ester på en hvilken som helst i og for seg kjent måte som ikke endrer resten av molekylet. Beskyttelsen av syrefunksjonen og fjerningen av den beskyttende rest kan gjennomføres ved hjelp av en hvilken som helst gruppe og en hvilken som helst metode som er forenelig og hvis anvendelse og eliminering ikke endrer resten av molekylet. Særlig arbeider man i henhold til de metoder som er beskrevet av T.W. Greene i "Protective Groups in Organic Synthesis", "A. Wiley-Interscience Publication" (1981) eller av Mc Omie i "Protective Groups in Organic Chemistry", "Plenum Press" (1973).

Kinolinderivatet med den generelle formel (VI) kan fremstilles ved ringslutning i surt medium av en nitroforbindelse med den generelle formel:



30

der Hal er som angitt ovenfor, R'_1 er definert som R_1 bortsett fra å representere et hydrogenatom og R_2 er definert som R'_1 eller betyr karbamoyl eller cyano, eventuelt fulgt av frigjøring av syrefunksjonen hvis man ønsker å oppnå en kinolinforbindelse der R_1 er et hydrogenatom.

35

Behandlingen i surt medium skjer i nærvær av jern ved en temperatur mellom 0 og 130°C, ved hjelp av en hvilken som helst organisk eller mineralsyre som ikke endrer resten av molekylet. Som eksempel arbeider man ved hjelp av eddiksyre eller maursyre, det er likeledes mulig å arbeide ved hjelp av fortynnet saltsyre eller fortynnet svovelsyre i et hydroalkoholisk medium. Det er videre klart at valget av syre er en funksjon av det ønskede produkt. I det tilfellet der man ønsker å oppnå en syre med den generelle formel (VI), er det fordelaktig å arbeide i en sterkere syre under betingelser der hydrolysen av esteren skjer samtidig; det kan også være fordelaktig å arbeide ut fra produktet med den generelle formel (VII) der R_2 er cyano. Det er videre klart at i det tilfellet der man oppnår en ester, eller der man vil oppnå en syre med den generelle formel (VI) der R_1 er et hydrogenatom, kan hydrolysen av esteren likeledes skje efter ringslutningsreaksjonen ved en hvilken som helst i og for seg kjent metode for å oppnå en syre fra en ester uten å berøre resten av molekylet.

Alt eftersom skjer hydrolysen av esteren i surt medium, for eksempel i nærvær av saltsyre, svovelsyre eller metansulfonsyre. Den kan likeledes gjennomføres i basisk hydroalkoholisk medium (for eksempel NaOH, KOH).

Nitroderivatet med den generelle formel (VII) kan fremstilles ved omsetning av en syre av malonsyre med den generelle formel:



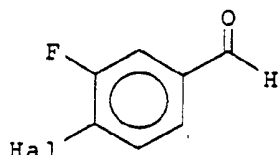
der R'_1 og R_2 er som angitt ovenfor, med et nitrobenzaldehyderivat med den generelle formel:



der Hal er som angitt ovenfor.

Reaksjonen skjer generelt i et basisk medium, for eksempel i nærvar av et alkalimetallhydrogenkarbonat som natriumhydrogenkarbonat, et hydrid som natriumhydrid eller et alkoholat ved en temperatur mellom 0 og 150°C, i et organisk oppløsningsmiddel, for eksempel et anhydrid som eddiksyreanhydrid eller et amid som dimetylformamid eller N-metylpyrrolidon, ved å arbeide i nærvar av molekylsikter eller et hvilket som helst annet tørkemiddel, eller også i en blanding av oppløsningsmidler, for eksempel en blanding av et aprotisk, polart oppløsningsmiddel og eddiksyreanhydrid (for eksempel dimetylformamid:eddiksyreanhydrid, N-metylpyrrolidon:eddiksyreanhydrid). Det er likeledes mulig å arbeide i et to-fase-medium. Det er ikke nødvendig å isolere produktet med den generelle formel (VII) for å gjennomføre den derpå følgende reaksjon.

Fluornitrobenzaldehydet med den generelle formel (IX) oppnås ved nitrering av fluorbenzaldehyd med den generelle formel:



(X)

der Hal er som angitt ovenfor.

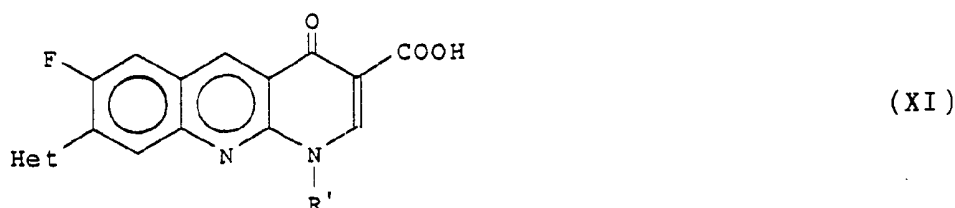
Reaksjonen skjer fortrinnsvis ved hjelp av konsentrert salpetersyre i form av en sulfonitrøs blanding, eller en blanding av salpetersyre/eddiksyre, ved en temperatur mellom 0 og 90°C.

4-klor-3-fluorbenzaldehyd kan fremstilles i henhold til den metode som er beskrevet i EP 289 942.

I henhold til oppfinnelsen kan benzonaftyridinderivatene med den generelle formel (I) der R er cyano, karbamoyl, alkyl-

karbamoyl, benzyلكarbamoyl, hydroksyetyلكarbamoyl, dialkyl-aminoetyلكarbamoyl eller dialkylkarbamoyl der alkyl-delene eventuelt sammen med nitrogenatomet hvortil de er bundet kan danne en 5- eller 6-leddet heterocykel som eventuelt kan inneholde et annet heteroatom valgt blant oksygen, svovel eller nitrogen, og som eventuelt er substituert med alkyl på nitrogenet, er nye produkter.

Benzo[b]naftyridinderivatene med den generelle formel (I) som oppnås ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er spesielt interessante på grunn av at de fører til en familie antibakterielle midler som er spesielt aktive og som defineres ved den følgende generelle formel:



der R' (som representerer alkyl, fluoralkyl, C₃₋₆-cykloalkyl, alkylloksy eller alkylamino) og Het (som er en nitrogenheterocykel) er som angitt for substituentene i posisjonene 1 og 8 i EP 431 991 og US 5 004 745, idet R' enten er som angitt ovenfor for den generelle formel (I) og Het er en 1-azetidinyrest som er substituert [i 3-posisjon med en rest R₂ som kan være et hydrogenatom eller hydroksy, amino, alkylamino der alkyl-delen eventuelt er substituert med amino eller hydroksy eller kan bety dialkylamino der alkyl-delene eventuelt sammen med nitrogenatomet hvortil de er bundet kan danne en 5- eller 6-leddet heterocykel som eventuelt inneholder et ytterligere heteroatom valgt blant nitrogen, oksygen eller svovel, eller kan bety cykloalkyl-amino inneholdende 3 til 6 kjedeled eller alkanoyl, N-alkyl-N-alkanoylamino eller aminoalkylfenylamino, og substituert i 2- og 3-posisjon med rester R₃ og R₄ som er like eller forskjellige og betyr hydrogen, alkyl, C₂₋₄-alkenyl, fenyl, fenyl som er substituert med halogen eller med alkyl,

alkyloksy, hydroksy, nitro, amino, alkylamino, dialkylamino eller halogenalkyl, eller også substituert i 2-posisjon med rester R_3 og R_4 som betyr alkyl], idet alkyl og alkanoyl er rette eller forgrenede rester og inneholder 1 til 4 karbon-
5 atomer.

1,8-benzo[b]naftyridinderivatene med den generelle formel (IX) oppnås ved kondensasjon av heterocykelen Het på benzo[b]naftyridinet med den generelle formel (I) ved å
10 arbeide i henhold til eller i analogi med de metoder som er beskrevet i EP 431 991 eller US 5 004 745 for alt eftersom å overføre den oppnådde ester, amidet eller nitrilet til en syre med den generelle formel (XI). Aktivitetene til benzo[b]naftyridinderivatene med den generelle formel (IX) er
15 beskrevet i den ovenfor angitte europeiske søknad eller det amerikanske patent. Benzo[b]naftyridinderivatene med den generelle formel (XI) der Het er en azetidinyrest oppviser også antibakterielle egenskaper. De manifesterer en bemerkelsesverdig aktivitet in vitro og in vivo mot gram-positive
20 bakterier og også mot gram-negative bakterier. In vitro er de aktive ved en konsentrasjon mellom 0,06 og 4 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ mot Staphylococcus aureus IP 8203 og ved en konsentrasjon mellom 0,25 og 20 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ mot Escherichia coli stamme NIHJ JC2. In vivo er de aktive mot eksperimentelle infeksjoner på mus med
25 Staphylococcus aureus IP 8203 ved doser mellom 10 og 200 mg/kg, oralt.

Benzo[b]naftyridinderivatene med den generelle formel (I), oppnådd ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan eventuelt
30 renses ved fysiske metoder som krystallisering eller kromatografi.

Når resten R er en karboksyrest, kan benzo[b]naftyridinderivatene med den generelle formel (I) omdannes til
35 metallsalter eller addisjonssalter med nitrogenbaser i henhold til i og for seg kjente metoder. Disse salter kan oppnås ved omsetning av en metallbase, (for eksempel en

alkali- eller jordalkalimetallbase), ammoniakk eller et amin, med et produkt ifølge oppfinnelsen, i et egnet oppløsningsmiddel som en alkohol, en eter eller vann, eller ved en utbyttingsreaksjon mellom et salt av en organisk syre.
5 Det dannede salt precipiterer efter eventuell konsentrering av oppløsningen og separeres ved filtrering, dekantering eller lyofilisering.

Som eksempler på salter kan nevnes salter med alkalimetaller
10 som natrium, kalium eller litium, eller med jordalkali-
metaller som magnesium eller kalsium, ammoniumsalter, salter
med nitrogenbaser som etanolamin, dietanolamin, trimetylamin,
trietylamin, metylamin, propylamin, diisopropylamin, N,N-
dimetyletanolamin, benzylamin, dicykloheksylamin, N-benzyl-
15 fenetylamin, N,N'-dibenzyletylendiamin, difenylendiamin,
benzhydrylamin, kinin, kolin, arginin, lysin, leucin,
dibenzylamin, samt med addisjonssalter med mineralsyrer som
hydroklorider, hydrobromider, sulfater, nitrater eller
fosfater, eller med organiske syrer, for eksempel succinater,
20 fumarater, maleater, metansulfonater, p-toluensulfonater
eller isetionater.

De følgende eksempler skal illustrere oppfinnelsen.

25 **EKSEMPEL 1**

Fremstilling av 3-etoksykarbonyl-6,7-difluor-(N-metyl-N- β -
etoksykarbonyletyl)-2-aminokinolin:

Til en oppløsning av 72 g 2-klor-3-etoksykarbonyl-6,7-
30 difluorkinolin og 45,1 g N-metyl, N- β -etoksykarbonyletylamin
i 750 cm³ toluen settes 56,2 g natriumkarbonat. Den oppnådde
suspensjon oppvarmes til ca. 90°C og omrøres så i 4 timer ved
denne temperatur. Reaksjonsblandingen avkjøles derefter til
ca. 20°C og vaskes så med 3 x 400 cm³ vann. Den organiske
35 fase konsentreres til tørr tilstand ved 20 kPa og ca. 50°C.
Man oppnår 94 g 3-etoksykarbonyl-6,7-difluor-2-(N-metyl-N- β -

etoksykarbonyletylamino)kinolin i form av en olje som benyttes uten ytterligere rensing i de etterfølgende trinn.

Fremstilling av 3-etoksykarbonyl-7,8-difluor-1-metyl-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo[b]naftyridin:

Til en oppløsning av 26,6 g natriumetylat, bragt til tilbakeløp i 900 cm³ absolutt etanol, settes i løpet av 80 minutter en oppløsning av 94 g 3-etoksykarbonyl-6,7-difluor-(N-metyl-N- β -etoksykarbonyletyl)-2-aminokinolin i 300 cm³ absolutt etanol. Den oppnådde suspensjon, fremdeles under tilbakeløp, omrøres i ytterligere 15 minutter. Man heller så til 38 cm³ iseddik i løpet av 30 minutter. Reaksjonsblandingen omrøres i ytterligere 15 minutter og derefter heller man til, fremdeles under tilbakeløp og i løpet av 45 minutter, 500 cm³ vann. Den oppnådde suspensjon avkjøles til ca. 20°C. Precipitatet helles av ved 20°C og vaskes med 2 x 300 cm³ vann. Det fuktige produkt tørkes ved 20 kPa og ca. 60°C. Man isolerer 71,5 g 3-etoksykarbonyl-7,8-difluor-1-metyl-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo[b]naftyridin i form av et gult faststoff med smeltepunkt 188°C.

Fremstilling av 3-etoksykarbonyl-7,8-difluor-1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naftyridin:

Til en suspensjon av 71 g 3-etoksykarbonyl-7,8-difluor-1-metyl-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo[b]naftyridin i 1000 cm³ etanol settes, under omrøring ved ca. 20°C, en oppløsning av 3,78 g kaliumjodid i 20 cm³ vann. Suspensjonen oppvarmes til 77°C og ved denne temperatur tilsettes, i løpet av 60 minutter, 30 cm³ 33 vekt-%-ig hydrogenperoksyd. Reaksjonsblandingen holdes under tilbakeløp i 30 ytterligere minutter og avkjøles så til ca. 20°C. Ved denne temperatur heller man til, i løpet av 5 minutter, en oppløsning av 11,4 g natriumtiosulfat i 50 cm³ vann. Det oppnådde precipitat helles av ved ca. 20°C og vaskes med 2 x 300 cm³ vann. Det oppnådde fuktige produkt tørkes ved 20 kPa og ca. 60°C. Man isolerer

73 g 3-etoksy-7,8-difluor-1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naftyridin i form av et hvitt faststoff med et smeltepunkt over 270°C.

5 2-klor-3-etoksykarbonyl-6,7-difluor-kinolin kan fremstilles på følgende måte:

Til 200 cm³ fosforylklorid settes, i løpet av 10 minutter og under omrøring ved ca. 20°C, 50 g 3-etoksykarbonyl-6,7-difluorkarbostyryl. Suspensjonen oppvarmes til en temperatur
10 nær 70°C og holdes ved denne temperatur i 3 timer. Etter avkjøling til ca. 10°C helles den oppnådde oppløsning under omrøring i en blanding av 1000 cm³ vann og 1000 g knust is. Man lar temperaturen stige igjen til ca. 20°C og ekstraherer
15 med 2 x 500 cm³ diklormetan. De forenede, organiske ekstrakter vaskes med 1000 cm³ vann, 1000 cm³ vann med natriumbikarbonat tilsatt til pH lik 7, tørkes over natriumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 20 kPa og ca. 40°C. Man oppnår 45,6 g 2-klor-3-etoksykarbonyl-6,7-difluor-
20 kinolin i form av et beige faststoff med smeltepunkt 108°C som benyttes uten ytterligere rensing for de efterfølgende trinn.

3-etoksykarbonyl-6,7-difluorkarbostyryl kan oppnås på
25 følgende måte:

Til en oppløsning av 56,5 g 3,4-difluor-6-nitrobenzaldehyd i 92 cm³ eddiksyreanhydrid settes, under omrøring og i løpet av 10 minutter, 62,8 g etylmalonat og 51 g natriumbikarbonat.
30 Suspensjonen holdes i 1 time ved ca. 20°C og oppvarmes så i 3 timer til en temperatur nær 75°C. Ved denne temperatur heller man, i løpet av 30 minutter, i 400 cm³ iseddik og derefter 65 cm³ vann. Man lar temperaturen stabilisere seg ved ca. 50°C og omrører i ytterligere 30 minutter ved denne temperatur.
35 Man tilsetter 39 g jernpulver i andeler i løpet av 2 timer. Temperaturen stiger til ca. 85°C og suspensjonen holdes i ytterligere 1 time ved denne temperatur. De dannede jern-

salter helles av ved ca. 80°C og vaskes derefter med 2 x 150 cm³ iseddik. Filtratet og de sure vaskefaser forenes og settes til 700 cm³ vann. Det oppnådde precipitat helles av ved 20°C og vaskes med 3 x 500 cm³ vann. Det oppnådde fuktige produkt tørkes ved 20 kPa og ca. 50°C. Man oppnår 53,5 g 3-etoksykarbonyl-6,7-difluorkarbostyrl i form av et fast, kremfarvet stoff med smeltepunkt 242°C.

3,4-difluor-6-nitrobenzaldehyd fremstilles på følgende måte:

Til 520 cm³ svovelsyre settes det under omrøring og avkjøling til 0°C, i løpet av 30 minutter, 60 cm³ rykende salpetersyre. Til den oppnådde oppløsning settes det, også ved ca. 0°C og i løpet av 30 minutter, 100 g 3,4-difluorbenzaldehyd. Man lar temperaturen stige til ca. 20°C og omrører i ytterligere 3 timer ved denne temperatur. Efter avkjøling til ca. 5°C helles reaksjonsblandingen, i løpet av 30 minutter og under sterk omrøring, i 1200 g knust is. Man lar temperaturen stige til ca. 20°C og ekstraherer med 2 x 600 cm³ toluen. De forenede, organiske ekstrakter vaskes med 3 x 1000 cm³ vann og konsentreres ved 20 kPa og 50°C. Man oppnår 113 g 3,4-difluor-6-nitrobenzaldehyd i form av en brun olje som benyttes som sådan i de efterfølgende synteser.

EKSEMPEL 2

Fremstilling av 3-etoksykarbonyl-6,7-difluor-(N-etyl-N-β-etoksykarbonyletyl)-2-aminokinolin:

Til en oppløsning av 10 g 2-klor-3-etoksykarbonyl-6,7-difluorkinolin og 9,7 g N-etyl-N-β-etoksykarbonylamin i 120 cm³ toluen settes 7,8 g natriumkarbonat. Den oppnådde suspensjon oppvarmes til ca. 90°C og omrøres så i 4 timer ved denne temperatur. Reaksjonsblandingen avkjøles derefter til ca. 20°C og vaskes med 3 x 100 cm³ vann. Den organiske fase konsentreres til tørr tilstand ved 20 kPa og ca. 50°C. Man oppnår 13 g 3-etoksykarbonyl-6,7-difluor-(N-etyl-N-β-

etoksykarbonyletyl)-2-aminokinolin i form av en olje som benyttes uten ytterligere rensing for de efterfølgende trinn.

Fremstilling av 3-etoksykarbonyl-7,8-difluor-1-etyl-4-okso-
5 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo[b]naftyridin:

Til en oppløsning av 16,1 g natriumetylal under tilbakesløp i 600 cm³ absolutt etanol settes, i løpet av 60 minutter, en oppløsning av 68 g 3-etoksykarbonyl-6,7-difluor-(N-etyl-N-β-
10 etoksykarbonyletyl)-2-aminokinolin i 200 cm³ absolutt etanol. Den oppnådde suspensjon omrøres, fremdeles under tilbakesløp, i ytterligere 60 minutter. Man heller så til, i løpet av 30 minutter, 20 cm³ iseddik. Reaksjonsblandingen omrøres i ytterligere 15 minutter og så heller man til 400 cm³ vann,
15 fremdeles under tilbakesløp og i løpet av 45 minutter. Den oppnådde suspensjon avkjøles til ca. 20°C. Det oppnådde precipitat helles av ved ca. 20°C og vaskes med 2 x 200 cm³ vann. Det fuktige produkt tørkes ved 20 kPa og ca. 50°C. Man isolerer 52,4 g 3-etoksykarbonyl-7,8-difluor-1-etyl-4-okso-
20 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo[b]naftyridin i form av et gyldengult faststoff med smeltepunkt 152°C.

Fremstilling av 3-etoksykarbonyl-7,8-difluor-1-etyl-4-okso-
1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naftyridin:

25 Til en suspensjon av 33 g 3-etoksykarbonyl-7,8-difluor-1-etyl-4-okso-1,2,3,4-tetrahydrofuran-1,8-benzo[b]naftyridin i 1000 cm³ etanol settes det under omrøring og ved ca. 20°C, en oppløsning v 1,7 g kaliumjodid i 10 cm³ vann. Suspensjonen oppvarmes til 77°C og ved denne temperatur heller man til, i
30 løpet av 30 minutter, 12,7 cm³ 33 vekt-%ig hydrogenperoksyd. Reaksjonsblandingen holdes under tilbakesløp i 30 ytterligere minutter og avkjøles så til 20°C. Ved denne temperatur heller man til, i løpet av 5 minutter, en oppløsning av 6 g natrium-tiosulfat i 20 cm³ vann. Det oppnådde precipitat helles av
35 ved ca. 20°C og vaskes med 2 x 150 cm³ vann. Det oppnådde fuktige produkt tørkes ved 20 kPa og ca. 50°C. Man isolerer

28,7 g 3-etoksykarbonyl-7,8-difluor-1-etyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naftyridin i form av et klart, gult faststoff med smeltepunkt 270°C.

5 **EKSEMPEL 3**

Fremstilling av 3-etoksykarbonyl-6,7-difluor-(N-cyklopropyl-N- β -etoksykarbonyletyl)-2-aminokinolin:

10 Til en oppløsning av 3,48 g 2-klor-3-etoksykarbonyl-6,7-difluorkinolin og 3 g N-cyklopropyl-N- β -etoksykarbonyletylamin i 10 cm³ toluen settes 3 g natriumkarbonat. Den oppnådde suspensjon oppvarmes til tilbakeløp og omrøres så i 15 timer ved denne temperatur. Reaksjonsblandingen avkjøles derefter til ca. 20°C og man tilsetter 30 cm³ vann og 4,5 cm³ eddiksyre. 15 Etter dekantering vaskes reaksjonsblandingen med 2 x 10 cm³ vann. Den organiske fase konsentreres til tørr tilstand ved 20 kPa og ca. 50°C. Man oppnår 3,3 g 3-etoksykarbonyl-6,7-difluor-(N-cyklopropyl-N- β -etoksykarbonyletyl)-2-aminokinolin i uren form som en olje som benyttes uten 20 ytterligere rensing for de efterfølgende trinn.

Fremstilling av 3-etoksykarbonyl-7,8-difluor-1-cyklopropyl-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo[b]naftyridin:

25 Til en oppløsning av 1,6 g natriumetylat, bragt til tilbakeløp i 40 cm³ absolutt etanol, setter man i løpet av 60 minutter en oppløsning av 3-etoksykarbonyl-6,7-difluor-(N-cyklopropyl-N- β -etoksykarbonyletyl)-2-aminokinolin i 20 cm³ absolutt etanol. Den oppnådde oppløsning omrøres i ytterligere 60 minutter under tilbakeløp. 30 Derefter heller man til, i løpet av 10 minutter, 2,6 cm³ iseddik. Reaksjonsblandingen omrøres i 15 ytterligere minutter og derefter heller man i løpet av 5 minutter og fremdeles under tilbakeløp, til 26 cm³ vann. Den oppnådde suspensjon avkjøles til ca. 20°C. 35 Precipitatet helles av ved ca. 20°C og vaskes med 2 x 10 cm³ vann. Det fuktige produkt tørkes ved ca. 20 kPa og 60°C. Man isolerer 1,25 g 3-etoksykarbonyl-7,8-difluor-1-cyklopropyl-4-

okso-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo[b]naftyridin i uren form som et gult faststoff med smeltepunkt 172°C.

5 Fremstilling av 3-etoksykarbonyl-7,8-difluor-1-cyklopropyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naftyridin:

Til en suspensjon av 1 g 3-etoksykarbonyl-7,8-difluor-1-cyklopropyl-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo[b]naftyridin i 14 cm³ etanol settes, under omrøring og ved ca. 20°C, en
10 oppløsning av 0,053 g kaliumjodid i 0,5 cm³ vann. Suspensjonen oppvarmes til 77°C og ved denne temperatur heller man til, i løpet av 5 minutter, 0,5 cm³ 33 vekt-%ig hydrogenperoksyd. Reaksjonsblandingen holdes under tilbaketilbake i 60 ytterligere minutter og avkjøles så til ca. 20°C. Ved denne
15 temperatur heller man til, i løpet av 5 minutter, 1,06 cm³ av en 1N natriumtiosulfatoppløsning. Det oppnådde precipitat helles av ved 20°C og vaskes med 2 x 10 cm³ vann. Det oppnådde fuktige produkt tørkes ved 20 kPa og ca. 60°C. Man isolerer 0,7 g urent 3-etoksykarbonyl-7,8-difluor-1-cyklopropyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naftyridin i form av et
20 hvitoker-farvet faststoff med smeltepunkt 210°C.

EKSEMPEL 4

3-etoksykarbonyl-6,7-difluor-2-(N-metyl-N-β-cyanoetyl-amino)-
25 kinolin fremstilles på følgende måte:

Til en oppløsning av 16,3 g 2-klor-3-etoksykarbonyl-6,7-difluorkinolin og 10 g N-metyl-N-β-cyanoetylamin i 160 cm³ toluen settes 19,08 g natriumkarbonat. Den oppnådde suspensjon oppvarmes til tilbaketilbake og omrøres i 4 timer ved denne
30 temperatur. Reaksjonsblandingen avkjøles derefter til ca. 20°C og vaskes så med 3 x 50 cm³ vann. Den organiske fase konsentreres til tørr tilstand ved 20 kPa og ca. 50°C. Man oppnår 19,17 g 3-etoksykarbonyl-6,7-difluor-2-(N-metyl-N-β-cyanoetyl-amino)kinolin i form av en olje som benyttes uten
35 ytterligere rensing for de efterfølgende trinn.

3-cyano-7,8-difluor-1-metyl-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo[b]naftyridin fremstilles på følgende måte:

5 Til en oppløsning av 8,74 g kalium-tert-butylat i 200 cm³ tetrahydrofuran, avkjølt til -10°C, heller man i løpet av 60 minutter en oppløsning av 19,17 g 3-etoksykarbonyl-6,7-difluor-2-(N-metyl-N-β-cyanoetyl-amino)kinolin i 50 cm³ tetrahydrofuran. Den oppnådde suspensjon omrøres, hele tiden ved -10°C, i ytterligere 30 minutter. Man heller så til 4 cm³ iseddik. Tetrahydrofuranet fordampes ved 20 kPa. Den urene reaksjonsblanding tas opp med 200 cm³ hydroalkoholisk etanol:vann i volumforholdet 70:30. Det oppnådde precipitat filtreres, vaskes med 2 x 50 cm³ vann og tørkes derefter ved 20 kPa. Man isolerer 16,1 g 3-cyano-7,8-difluor-1-metyl-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo[b]naftyridin i form av et
15 gyldengult faststoff med smeltepunkt 144°C.

3-cyano-7,8-difluor-1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]-naftyridin fremstilles på følgende måte:

20

Til en suspensjon av 8,6 g 3-cyano-7,8-difluor-1-metyl-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo[b]naftyridin i 350 cm³ etanol settes, under omrøring ved ca. 20°C, en oppløsning av 0,47 g kaliumjodid i 5 cm³ vann. Suspensjonen oppvarmes til
25 77°C og ved denne temperatur tilsetter man, i løpet av 10 minutter, 4 cm³ 33 vekt-%-ig hydrogenperoksyd. Reaksjonsblandingen holdes under tilbakeløp i 30 ytterligere minutter og avkjøles så til ca. 20°C. Ved denne temperatur setter man, i løpet av 5 minutter, 10 cm³ av en 1N natriumtiosulfat-oppløsning. Det oppnådde precipitat helles av ved ca. 20°C og
30 vaskes med 2 x 20 cm³ vann. Det oppnådde fuktige produkt tørkes ved 20 kPa og ca. 50°C. Man isolerer 8 g 3-cyano-7,8-difluor-1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naftyridin i form av et klart, gult faststoff med smeltepunkt 380°C.

35

EKSEMPEL 5

3-etoksykarbonyl-6,7-difluor-2-[N-metyl-N- β -(N',N'-dimetylaminokarbonyletyl)amino]kinolin fremstilles på følgende måte:

- 5 Til en oppløsning av 26 g 2-klor-3-etoksykarbonyl-6,7-difluorkinolin og 25 g N-metyl-N- β -(N',N'-dimetylaminokarbonyletyl)amin i 300 cm³ toluen settes 31 g natriumkarbonat. Den oppnådde suspensjon oppvarmes til tilbakeløp og omrøres så i 2 timer og 30 minutter ved denne temperatur.
- 10 Reaksjonsblandingen avkjøles så til ca. 20°C og vaskes med 3 x 100 cm³ vann. Den organiske fase konsentreres til tørr tilstand ved 20 kPa og ca. 50°C. Man oppnår 35 g 3-etoksykarbonyl-6,7-difluor-2-[N-metyl-N- β -(N',N'-dimetylaminokarbonyletyl)amino]kinolin i form av en olje som benyttes
- 15 uten ytterligere rensing for de efterfølgende trinn.

N,N-dimetyl-7,8-difluor-1-metyl-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo[b]naftyridin-3-karboksamid fremstilles på følgende måte:

- 20 Til en oppløsning av 15,7 g kalium-tert-butylat i 150 cm³ tetrahydrofuran, avkjølt til 0°C, setter man i løpet av 75 minutter en oppløsning av 35 g 3-etoksykarbonyl-6,7-difluor-N-metyl-N- β -(N',N'-dimetylaminokarbonyletyl)-2-aminokinolin i
- 25 150 cm³ tetrahydrofuran. Den oppnådde suspensjon omrøres derefter ved 0°C i 30 ytterligere minutter hvorefter man tilsetter 8 cm³ iseddik. Tetrahydrofuranet fordampes ved 20 kPa. Den urene reaksjonsblanding tas opp i 200 cm³ hydroalkoholisk etanol:vann i volumforholdet 70:30. Det oppnådde
- 30 precipitat filtreres, vaskes med 3 x 100 cm³ vann og tørkes så ved 20 kPa. Man isolerer 25 g N,N-dimetyl-7,8-difluor-1-metyl-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo[b]naftyridin-3-karboksamid i form av et sitrongult faststoff som smelter ved 206°C.

N,N-dimetyl-7,8-difluor-1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naftyridin-3-karboksamid fremstilles på følgende måte:

- 5 Til en suspensjon av 25 g N,N-dimetyl-7,8-difluor-1-metyl-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo[b]naftyridin-3-karboksamid i 1000 cm³ etanol settes, under omrøring ved ca. 20°C, en oppløsning av 1,35 g kaliumjodid i 10 cm³ vann. Suspensjonen oppvarmes til 77°C og ved denne temperatur heller man i løpet
10 av 20 minutter til 25 cm³ 33 %-ig hydrogenperoksyd. Reaksjonsblandingen holdes under tilbakeløp i ytterligere 1½ time og avkjøles så til ca. 20°C. Ved denne temperatur heller man i løpet av 5 minutter til 30 cm³ av en 1N natriumtiosulfat-oppløsning. Det oppnådde precipitat helles av ved 20°C og
15 vaskes med 2 x 60 cm³ vann. Det oppnådde fuktige produkt tørkes ved 20 kPa og ca. 50°C. Man isolerer 19,5 g N,N-dimetyl-7,8-difluor-1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]-naftyridin-3-karboksamid i form av et klart, gult faststoff med smeltepunkt 324°C.

20

EKSEMPEL 6

3-etoksykarbonyl-6,7-difluor-2-(N-metyl-N-β-aminokarbonyl-etyl-amino)kinolin fremstilles på følgende måte:

- 25 Til en oppløsning av 4 g 2-klor-3-etoksykarbonyl-6,7-difluorkinolin og 3 g N-metyl-N-β-aminokarbonyletylamin i 40 cm³ toluen settes 4,4 g natriumkarbonat. Den oppnådde suspensjon oppvarmes til tilbakeløp og omrøres så i 2 timer og 30 minutter ved denne temperatur. Reaksjonsblandingen
30 avkjøles derefter til ca. 20°C og vaskes så med 3 x 25 cm³ vann. Den organiske fase konsentreres til tørr tilstand ved 20 kPa og ca. 50°C. Man oppnår 4,7 g 3-etoksykarbonyl-6,7-difluor-2-(N-metyl-N-β-aminokarbonyletyl-amino)kinolin i form av en olje som benyttes uten ytterligere rensing for de
35 etterfølgende trinn.

3-karboksamid-7,8-difluor-1-metyl-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo[b]naftyridin kan fremstilles på følgende måte:

5 Til en oppløsning av 1,8 g kalium-tert-butylat i 50 cm³ tetrahydrofuran, avkjølt til 0°C, settes i løpet av 30 minutter en oppløsning av 4,23 g 3-etoksykarbonyl-6,7-difluor-2-(N-metyl-N- β -aminokarbonyletylamino)kinolin i 20 cm³ tetrahydrofuran. Den oppnådde suspensjon omrøres derefter ved 0°C i 30 ytterligere minutter og man heller så til 2 cm³ iseddik. Tetrahydrofuranet fordampes ved 20 kPa. Det urene reaksjonsprodukt tas opp med 10 cm³ etanol:vann i volumforholdet 70:30. Det oppnådde precipitat filtreres, vaskes med 3 x 10 cm³ vann og tørkes ved 20 kPa. Man isolerer 1,6 g 15 3-karboksamid-7,8-1-metyl-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo[b]naftyridin i form av et gult faststoff som smelter ved 182°C.

3-karboksamid-7,8-difluor-1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naftyridin fremstilles på følgende måte:

20 Til en suspensjon av 1,3 g 3-karboksamid-7,8-difluor-1-metyl-4-okso-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo[b]naftyridin i 25 cm³ etanol settes, under omrøring og ved ca. 20°C, en oppløsning av 0,1 g kaliumjodid i 1 cm³ vann. Suspensjonen oppvarmes til 25 77°C og ved denne temperatur tilsetter man, i løpet av 5 minutter, 1,5 cm³ 33 vekt-%-ig hydrogenperoksyd. Reaksjonsblandingen holdes under tilbakeløp i 1 time og 30 minutter til og avkjøles så til ca. 20°C. Ved denne temperatur tilsettes 1 cm³ av en 1N natriumtiosulfatoppløsning. Det 30 oppnådde precipitat helles av ved ca. 20°C og vaskes med 2 x 5 cm³ vann. Det oppnådde fuktige produkt tørkes ved 20 kPa og ca. 50°C. Man isolerer 1,1 g 3-karboksamid-7,8-difluor-1,8-benzo[b]naftyridin i form av et oransje-farvet faststoff med smeltepunkt 318°C.

EKSEMPEL 7

Ved å arbeide som beskrevet ovenfor i eksempel 5 fremstilles følgende produkter:

5 N,N-dimetyl-7,8-difluor-1-etyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naftyridin-3-karboksamid;

N,N-dimetyl-7,8-difluor-1-cyklopropyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naftyridin-3-karboksamid;

10

N,N-dietyl-7,8-difluor-1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naftyridin-3-karboksamid;

15

N,N-dietyl-7,8-difluor-1-etyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naftyridin-3-karboksamid;

N,N-dietyl-7,8-difluor-1-cyklopropyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naftyridin-3-karboksamid;

20

1-(7,8-difluor-1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]-naftyridin-3-karbonyl)pyrrolidin;

1-(7,8-difluor-1-etyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]-naftyridin-3-karbonyl)pyrrolidin;

25

1-(7,8-difluor-1-cyklopropyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]-naftyridin-3-karbonyl)pyrrolidin;

30

1-(7,8-difluor-1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]-naftyridin-3-karbonyl)piperidin;

1-(7,8-difluor-1-etyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]-naftyridin-3-karbonyl)piperidin;

35

1-(7,8-difluor-1-cyklopropyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]-naftyridin-3-karbonyl)piperidin;

1-(7,8-difluor-1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]-
naftyridin-3-karbonyl)morfolin;

5 1-(7,8-difluor-1-etyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]-
naftyridin-3-karbonyl)morfolin;

1-(7,8-difluor-1-cyklopropyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]-
naftyridin-3-karbonyl)morfolin;

10 1-(7,8-difluor-1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]-
naftyridin-3-karbonyl)tiomorfolin;

1-(7,8-difluor-1-etyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]-
naftyridin-3-karbonyl)tiomorfolin;

15 1-(7,8-difluor-1-cyklopropyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]-
naftyridin-3-karbonyl)tiomorfolin;

20 1-(7,8-difluor-1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]-
naftyridin-3-karbonyl)-4-metylpiperazin;

1-(7,8-difluor-1-etyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]-
naftyridin-3-karbonyl)-4-metylpiperazin;

25 1-(7,8-difluor-1-cyklopropyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]-
naftyridin-3-karbonyl)-4-metylpiperazin.

30 Produktene med den generelle formel (I), oppnådd i henhold
til de foregående eksempler, kan benyttes som beskrevet
nedenfor:

ANVENDELSESEKSEMPEL 1

3-cyano-7-fluor-1-metyl-8-(4-metyl-1-piperazinyl)-4-okso-1,4-
dihydro-1,8-benzo[b]naftyridin fremstilles på følgende måte:

35 En suspensjon av 2,1 g 3-cyano-7,8-difluor-1-metyl-4-okso-
1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naftyridin i 100 cm³ dimetylsulfoksyd

oppvarmes til 80°C i nærvær av 2 cm³ N-metylpiperazin. Reaksjonsblandingen holdes ved denne temperatur i 8 timer. Den oppnådde oppløsning avkjøles til omgivelsestemperatur og omrøres ved denne temperatur i 15 timer. Det dannede precipitat filtreres av, vaskes med 3 x 20 cm³ vann og tørkes ved 20 kPa og 50°C. Man oppnår 2,6 g 3-cyano-7-fluor-1-metyl-8-(4-metyl-1-piperaziny1)-4-okso-1,8-benzo[b]naftyridin i form av et gult precipitat med smeltepunkt 335°C.

7-fluor-1-metyl-8-(4-metyl-1-piperaziny1)-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naftyridin-3-karboksy1syre fremstilles på følgende måte:

En suspensjon av 2 g 3-cyano-7-fluor-1-metyl-8-(4-metyl-1-piperaziny1)-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naftyridin oppvarmes til tilbakeløp i 40 cm³ 12N saltsyre. Reaksjonsblandingen holdes ved denne temperatur i 15 timer. Den oppnådde oppløsning avkjøles til omgivelsestemperatur. Produktet som krystalliserer ut filtreres, vaskes med vann til nøytral tilstand og tørkes ved 20 kPa og 50°C. Man oppnår 1,5 g 7-fluor-1-metyl-8-(4-metyl-1-piperaziny1)-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naftyridin-3-karboksy1syre-monohydroklorid i form av gule krystaller med smeltepunkt 290°C under dekomponering.

ANVENDELSESEKSEMPEL 2

En suspensjon av 2,96 g 7,8-difluor-N,N-dimetyl-4-okso-1-metyl-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naftyridin-3-karboksamid, 1,12 g 1-metylpiperazin og 1,55 g kaliumkarbonat i 100 cm³ dimetylsulfoksyd oppvarmes i 5 timer under omrøring til ca. 80°C. Etter avkjøling til ca. 20°C settes 100 cm³ vann til reaksjonsblandingen. Det uoppløselige helles av og vaskes med 2 x 30 cm³ vann og 2 x 30 cm³ etanol.

Man oppnår 2,3 g N,N-dimetyl-7-fluor-1-metyl-8-(4-metyl-1-piperaziny1)-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naftyridin-3-

karboksamid i form av et gult faststoff som dekomponerer ved 275°C.

En oppløsning av 0,5 g N,N-dimetyl-7-fluor-1-metyl-8-(4-metyl-1-piperaziny)-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]-naftyridin-3-karboksamid i 10 cm³ 6N vandig saltsyre oppvarmes under omrøring til ca. 95°C i 5 timer. Etter avkjøling til ca. 20°C helles det uoppløselige materialet av, det hele vaskes med 3 x 20 cm³ vann og med 2 x 10 cm³ etanol.

Det oppnådde produkt bringes i suspensjon i 30 cm³ vann, hvorefter man tilsetter 0,6 cm³ 1N vandig kaliumhydroksyd og omrører i 1 time ved ca. 20°C. Det uoppløselige helles av, vaskes med 2 x 20 cm³ vann og 2 x 10 cm³ etanol. Etter omkrystallisering fra 15 cm³ dimetylformamid oppnås 0,15 g 7-fluor-1-metyl-8-(4-metyl-1-piperaziny)-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naftyridin-3-karboksylsyre i form av et gult faststoff som dekomponerer ved 354°C.

ANVENDELSESEKSEMPEL 3.

En suspensjon av 1,3 g 7,8-difluor-1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naftyridin-3-karboksamid, 0,54 g 1-metylpiperazin og 0,75 kaliumkarbonat i 25 cm³ dimetylsulfoksyd oppvarmes til ca. 80°C i 6 timer. Etter avkjøling til en temperatur nær 20°C settes reaksjonsblandingen til 100 cm³ vann. Det uoppløselige helles av, vaskes med 2 x 20 cm³ vann og 2 x 20 cm³ etanol.

Det oppnådde produkt kromatograferes over 20 g silikagel (0,063-0,200 mm) i suspensjon i diklormetan med 10% metanol. Man fjerner reaksjonsforurensninger ved skylling med 500 cm³ av en blanding av oppløsningsmidlene. Det ventede produkt elueres så med 500 cm³ av den samme oppløsningsmiddelblanding. Etter konsentrering til tørr tilstand ved 20 kPa og ca. 40°C omkrystalliseres den faste rest fra 25 cm³ dimetylformamid, helles av og vaskes med 2 x 30 cm³ etanol ved ca. 70°C.

Man oppnår 0,6 g 7-fluor-1-metyl-8-(4-metyl-1-piperazin)-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naftyridin-3-karboksamid i form av et gult faststoff som dekomponerer ved 265°C.

5

7-fluor-8-(4-metyl-1-piperazinyl)-1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naftyridin-3-karboksytsyre fremstilles under de betingelser som er beskrevet i eksempel 2, men ved å gå ut fra 0,3 g 7-fluor-1-metyl-8-(4-metyl-1-piperazinyl)-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naftyridin-3-karboksamid. Etter avkjøling til ca. 20°C settes 50 cm³ vann til reaksjonsblandingen, hvorefter det uoppløselige helles av og vaskes med 2 x 10 cm³ vann.

10

Det oppnådde produkt bringes i suspensjon i 20 cm³ vann, hvortil det var satt 0,4 cm³ 1N vandig kaliumhydroksydoppløsning og det hele omrøres i 1 time ved ca. 20°C. Det uoppløselige materialet helles av, vaskes med 3 x 10 cm³ vann, 2 x 10 cm³ etanol og omkrystalliseres fra 20 cm³ dimetylformamid.

20

Man oppnår 0,17 g 7-fluor-1-metyl-8-(4-metyl-1-piperazinyl)-4-okso-1,4-dihydro-1,8-benzo[b]naftyridin-3-karboksytsyre i form av et gult faststoff som dekomponerer ved 354°C.

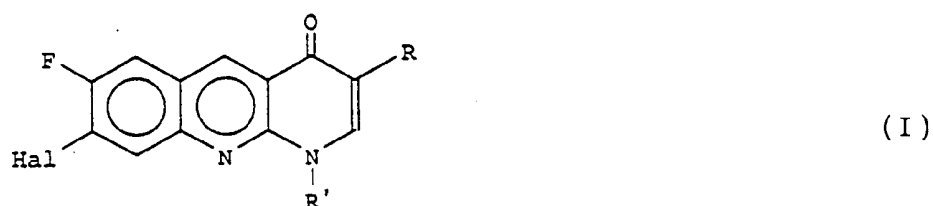
25

30

35

P a t e n t k r a v

Fremgangsmåte for fremstilling av benzo[b]naftyridiner med den generelle formel:



der

R er karboksy, alkyloksykarbonyl, cyano, karbamoyl, alkylkarbamoyl, benzyllkarbamoyl, hydroksyetylkarbamoyl, dialkylaminoetylkarbamoyl eller dialkylkarbamoyl der alkyl-delene eventuelt sammen med nitrogenatomet hvortil de er bundet kan danne en 5- eller 6-leddet heterocykel som i tillegg eventuelt inneholder et ytterligere heteroatom valgt blant oksygen, svovel eller nitrogen og som eventuelt er substituert på nitrogenet med en alkylrest,

R' er et hydrogenatom eller alkyl, fluoralkyl, karboksyalkyl, sykloalkyl inneholdende 3 til 6 karbonatomer, fluorfenyl, difluorfenyl, alkyloksy eller alkylamino, og

Hal er et halogenatom,

samt deres salter når de eksisterer,

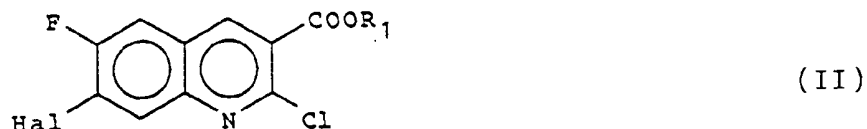
k a r a k t e r i s e r t v e d a t m a n g j e n n o m f ø r e r d e f ø l g e n d e o p e r a s j o n e r :

1) kondensasjon av et amin med den generelle formel:



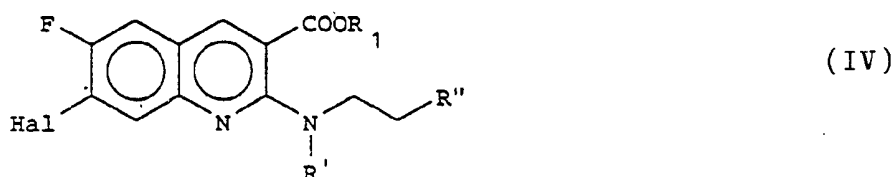
der R' er som angitt ovenfor og R'' er alkyloksykarbonyl, cyano, karbamoyl, alkylkarbamoyl, benzyllkarbamoyl, hydroksyetylkarbamoyl, dialkylaminoetylkarbamoyl eller dialkylkarbamoyl der alkyl-delene eventuelt sammen med nitrogenatomet hvortil de er bundet kan danne en 5- eller

6-leddet heterocykel som eventuelt inneholder et ytterligere heteroatom valgt blant oksygen, svovel eller nitrogen og som eventuelt er substituert på nitrogenet med en alkylrest, på et klorfluorkinolin med den generelle formel (II)



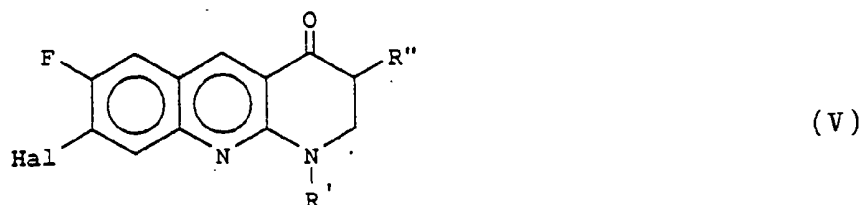
der R_1 er en alkylrest,

2) ringslutning av det således oppnådde fluorkinolin med den generelle formel:



der R' , R'' og Hal er som angitt ovenfor og R_1 er som angitt under 1),

3) oksydasjon av det oppnådde 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo[b]naftyridin med den generelle formel:



der Hal, R' og R'' er som angitt ovenfor og etterfølgende eventuell transformering av esteren med den generelle formel (I) til en syre der R er en karboksyrest og eventuelt omdanning av den oppnådde syre til et salt.