

**NORGE**



**STYRET  
FOR DET INDUSTRIELLE  
RETTSVERN**

**Utlegningskrift nr. 127448**

Int. Cl. C 07 d 57/02 Kl. 12p-10/10

Patentsøknad nr. 2947/69 Inngitt 15.7.1969

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 16.1.1970

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 25.6.1973

Prioritet begjært fra: 15.7.1968 Ungarn,  
nr. CI - 805

---

**CHINOIN**

Gyógyszer- És Vegyészeti Termékek Gyára Rt.-  
Tó utca 1 - 5, Budapest IV, Ungarn.

Oppfinnere: Gábor Kovács, Baross u. 89, Budapest VIII,  
Zoltán Mészáros, Batthyány u. 34, Budapest I,  
Péter Szentmiklósi, Rudas László u. 75, Budapest VI,  
János Bodnár, Ménesi ut. 17/b, Budapest XI og  
Vilmos Simonidesz, Petőfi u. 13, Budapest IV,  
Ungarn.

Fullmektig: Siv.ing. Erling Quande.

Fremgangsmåte ved fremstilling av nitrofuranderivater.

Oppfinnelsen angår en fremgangsmåte ved fremstilling av nitrofuranderivater.

Nitrofuranderivatene er en gruppe av sterkt virksomme kjemisk-terapeutiske midler med et vidt spektrum. En annen gruppe av disse midler er 1,8-nafthiridinderivater hvorav det virksomste er 1-ethyl-7-methyl-1,8-nafthiridin-4-oxo-3-carboxylsyre.

Det er kjent at den aktive methylgruppe som forekommer i den aromatiske ring ved siden av et nitrogenatom eller et annet heteroatom i  $\alpha$ - eller  $\gamma$ -stilling, reagerer med reaktive aldehyder i nærvær av et dehydratiseringsmiddel, f.eks. eddiksyreanhydrid, vannfritt sinkklorid etc.

Denne såkalte Ladenburg-reaksjon ble for første gang anvendt i den første halvdel av det 20. århundre innen nitrofurankjemien. Ved begynnelsen av sekstiårene befattet flere forskere seg med fremstillingen av heterocykliske (5-nitro-2-furyl)-vinyl-forbindelser ved anvendelse av Ladenburg-reaksjonen. De tilsvarende derivater av pyridin, og av chinolin som viste seg å være spesielt virksomme, og de tilsvarende ringsubstituerte derivater er beskrevet i C.A. 59, 13911, og i belgiske patentskrifter nr. 616437 og nr. 613604.

I belgisk patentskrift nr. 612258 nevnes noen derivater av 4-hydroxy-7-(2)-lavere aromatiske-(ethenyl)-1,8-nafthiridin-3-carboxylsyre som mellomprodukter.

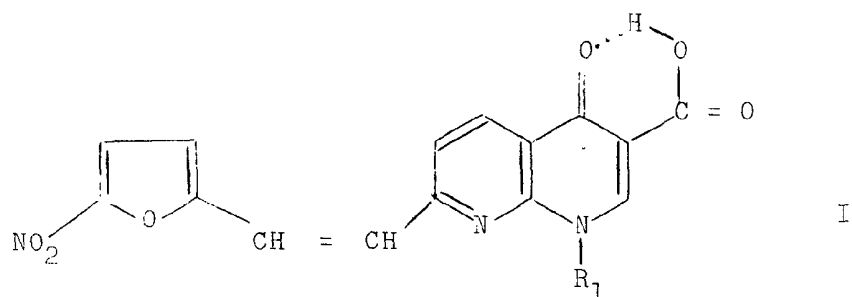
Disse forbindelser fremstilles ved oppvarming av en lavere alkylester av 4-hydroxy-7-methyl-1,8-nafthiridin-3-carboxylsyre med lavere aromatiske aldehyder, f.eks. benzaldehyd eller pyridin-2-aldehyd, i nærvær av en blanding av en syre og et lavere alkansyreanhydrid, f.eks. en blanding av eddiksyre og eddiksyreanhydrid, fortrinnsvis ved en temperatur av 100-150°C. De tilsvarende 4-hydroxy-7-(2)-lavere aromatiske-(ethenyl)-1,8-nafthiridin-3-carboxylsyre-lavere alkylestere dannes, f.eks. den tilsvarende 7-(2-fenyl)-ethenylester, dvs. 7-styrylester, eller den tilsvarende 7-[2-(2-pyridyl)-ethylester].

Den tilsvarende syre oppnåes ved forsåpning av esteren. Alkyleringen utføres fortrinnsvis i nærvær av et basisk syrebindemiddel.

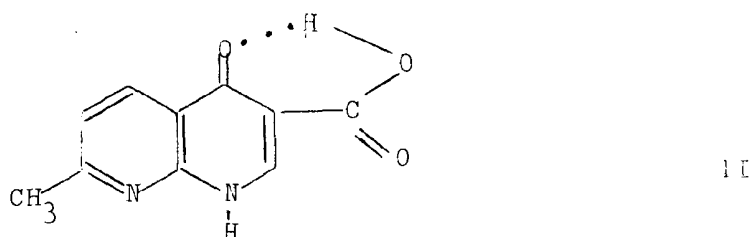
De ved foreliggende fremgangsmåte fremstilte forbindelser har den generelle formel I, hvor  $R_1$  er hydrogen eller lavere alkyl. Med uttrykket "lavere alkyl" er det ment å betegne rettkjedede eller forgrenede, mettede, alifatiske hydrocarbongrupper med fortrinnsvis 1-6 carbonatomer, f.eks. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, n-pentyl etc.

De følgende derivater er spesielt fordelaktige eksempler på forbindelser med formelen I:  
7-[ $\beta$ (-5-nitro-2-furyl)-vinyl]-1,8-nafthiridin-4-oxo-3-carboxylsyre,  
1-ethyl-7-[ $\beta$ (-5-nitro-2-furyl)-vinyl]-1,8-nafthiridin-4-oxo-3-carboxylsyre og salter derav.

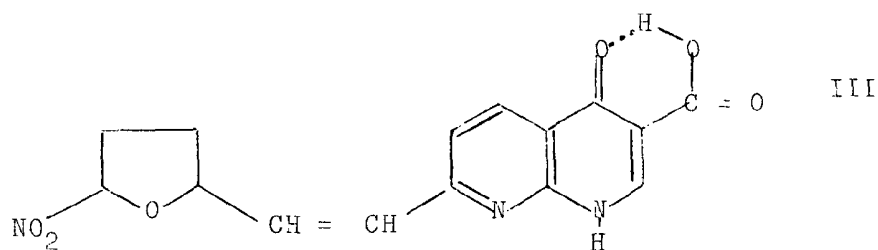
Forbindelsene med den generelle formel:



, hvor  $R_1$  er hydrogen eller lavere alkyl, og salter derav, fremstilles ifølge foreliggende fremgangsmåte ved at en forbindelse med formelen



omsettes i nærvær av en protonakseptor med 5-nitro-2-furfurol eller med en forbindelse som avgir 5-nitro-2-furfurol, og den således oppnådde forbindelse med formelen



eventuelt alkyleres på i og for seg kjent måte, og en oppnådd forbindelse med formelen I eventuelt overføres til et salt eller frigjøres fra et salt.

Omsetningen mellom forbindelsen med formelen II og 5-nitro-2-furfurolen kan fortrinnsvis utføres i nærvær av et dehydratiseringsmiddel. For dette formål kan f.eks. eddiksyre og/eller eddiksyreanhydrid anvendes. Reaksjonen gjennomføres i nærvær av en katalysator. Som katalysator anvendes protonakseptorer, spesielt organiske eller uorganiske baser, som alkalimetallcarbonater, f.eks. natriumcarbonat, alkalimetallbicarbonater, f.eks. natriumbicarbonat, alkalimetallamider, f.eks. natriumamid, alkalimetallhydroxyder, f.eks. kaliumhydroxyd, alkalimetallsalter av organiske syrer, f.eks. alkalimetallacetater som natriumacetat, eller organiske aminer, f.eks. pyridin eller triethylamin.

Det bør nevnes at forbindelsene med den generelle formel I ikke kan fremstilles ved de for fremstilling av kjente forbindelser med lignende struktur anvendte fremgangsmåter, og det kan i denne forbindelse vises til belgisk patentskrift nr. 612258. Ved å anvende den i og for seg kjente kondensasjon av 4-hydroxy-7-methyl-1,8-nafthiridin-3-carboxylsyreethylester med 5-nitro-2-furfurol dannes nemlig 7-[ $\beta$ -(5-nitro-2-furyl)-vinyl]-4-hydroxy-1,8-nafthiridin-3-carboxylsyreethylesteren. Det har imidlertid ikke lyktes med forsøk på å overføre esterene til den tilsvarende carboxylsyre.

Sidegruppen i 7-stillingen ødelegges allerede i et svakt basisk medium, hvorved hydrolysen i surt medium ikke fører til det ønskede resultat på grunn av oppløselighetsproblemer. Det er forøvrig kjent at 4-hydroxy-7-methyl-1,8-nafthiridin-3-carboxylsyreethylesteren og med nesten teoretisk utbytte kan overføres til den tilsvarende carboxylsyre ved basisk hydrolyse. Det har dessuten vist seg at

kondensasjonsreaksjonen mellom 7-metyl-4-hydroxy -1,8-nafthiridin-3-carboxylsyre og 5-nitro-2-furfurol ikke finner sted ved anvendelse av de vanlige reaksjonsbetingelser. Ifølge nu gjorte iakttagelser skyldes dette at det mellom 4-oxo- og 3-carboxylgruppene dannes et delat ved hydrogenbinding. Dette kan påvises ved forbindelsens infrarøde spektrum.

Omsetningen finner i nærvær av en katalytisk mengde alkaliacetat, spesielt natrium- eller kaliumacetat, sted med et utbytte av ca. 65-70 %, og 7-[ $\beta$ (-5-nitro-2-furyl)-vinyl]-4-on-1,8-nafthiridin-3-carboxylsyren dannes.

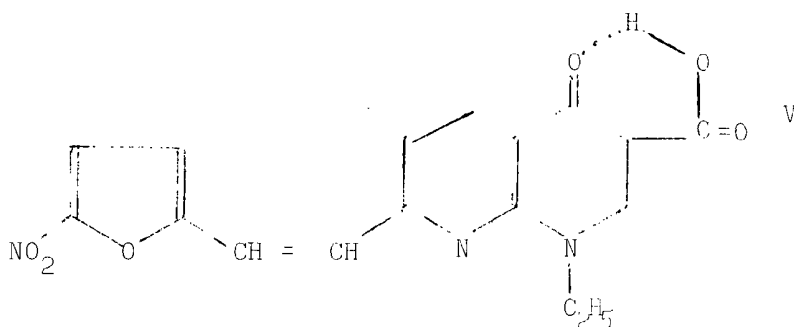
Det bør bemerkes at forbindelser med formelen III i litteraturen er blitt betegnet som 4-hydroxyderivater, d.v.s. forbindelser med enol-form. Ved undersøkelse av de ultrafiolette spektra til forbindelsene med formelen III og IV i surt, nøytralt og basisk medium er det blitt fastslått at disse forbindelser bare er enoliserbare i basisk medium mens de foreligger i den tautomere ketoform i nøytralt og surt medium.

5-nitro-2-furfurolen anvendes fortrinnsvis i et molart overskudd av 1:2 i forhold til forbindelsen med formelen II. Reaksjonen gjennomføres fortrinnsvis i en oppløsningsmiddelblanding av eddiksyre og eddiksyreanhydrid. Istedenfor 5-nitro-2-furfurolen kan også andre forbindelser som avgir 5-nitro-2-furfurol anvendes ved de angitte reaksjonsbetingelser. Som reaktive derivater av 5-nitro-2-furfurol kan f.eks. 5-nitro-2-furfurylidendiacetat anvendes. Ifølge en gunstig utførelsesform av foreliggende fremgangsmåte anvendes 5-nitro-2-furfurylidendiacetat med et innhold av fri 5-nitro-2-furfurol av ca. 10 %. Reaksjonen utføres fortrinnsvis ved forhøyet temperatur og spesielt ved reaksjonsblandingens kokepunkt. Dersom eddiksyreanhydrid anvendes som reaksjonsmedium, er reaksjonstemperaturen 145-150°C. Reaksjonstiden er avhengig av reaksjonstemperaturen. Det er for avsluttet reaksjon som regel tilstrekkelig med en tid av 8-12 timer, og utskillelsen av produktet fra reaksjonsblandingen begynner etter den tredje time. Opparbeidelsen av reaksjonsblandingen gjøres på i og for seg kjent måte. Ifølge en gunstig utførelsesform avkjøles reaksjonsblandingen, og produktet filtreres på nutsj, vaskes grundig med vann og ethanol og tørkes. Det tørkede stoff kan rekrystalliseres fra et organisk oppløsningsmiddel, f.eks. dimethylformamid, hvorefter filtratet klæres og produktet utfelles med vann.

127448

6

Den således oppnådde forbindelse med formelen III kan eventuelt overføres til forbindelser med formelen IV, hvor R er lavere alkyl, ved alkylering. R er fortrinnsvis en ethylgruppe. Ifølge en gunstig utførelsesform av dette fremgangsmåtettrinn fremstilles forbindelsen med formelen



ved etylering. Som etyleringsmiddel anvendes fortrinnsvis triethylfosfat. Det er spesielt gunstig å utføre etyleringen ved de følgende reaksjonsbetingelser:

Forbindelsen med formelen III oppvarmes under omrøring til  $210^{\circ}\text{C}$  sammen med en tre ganger så stor mengde triethylfosfat, hvorefter reaksjonsblandingen tilbakeløpsdestilleres i 30 minutter. Etter avkjøling filtreres de utfelte krystaller av, vaskes meget grundig med vann og ethanol og tørkes. Råproduktet kan eventuelt rekrystalliseres, f.eks. fra dimethylformamid eller dimethylsulfoxyd.

De andre alkylderivater kan på analog måte fremstilles på i og for seg kjent vis.

Forbindelsene med den generelle formel I og saltene derav kan innen terapien for mennesker og dyr anvendes i form av preparater som ved siden av virkestoffet inneholder egnede, inerte bærermaterialer og fortynningsmidler.

Forbindelsene med formelen I kan anvendes for behandling av mennesker med bakterielle infeksjoner, og først og fremst ved infeksjonssykdommer i mavesekken, tarmkanalen og urinlederen og urinveiene. Innen dyreterapien er de ved foreliggende fremgangsmåte fremstilte forbindelser spesielt egnet for beskyttelse mot og behandling av gastrointestinale infeksjonssykdommer.

Preparater kan fremstilles ved å blande virkestoffet med formelen I eller salter derav med egnede, inerte bærermaterialer eller fortynningsmidler og eventuelt med ytterligere tilsetningsstoffer og andre terapeutisk virksomme forbindelser. Som bærer-

materiale kan først og fremst f.eks. stivelse, talkum, magnesiumstearat, magnesiumcarbonat, vann og polyalkylenglycoler etc. anvendes. Som ytterligere tilsetningsmidler kan f.eks. emulgeringsmidler, suspensjonsmidler, spaltningsmidler etc. anvendes. Preparatene kan foreligge i fast form, som tabletter, fillovertrukne tabletter, drageer, enteroppløselige drageer, piller eller granuler, eller i flytende form, som f.eks. suspensjoner og emulsjoner. De veterinære preparater kan fortrinnsvis lagres som forblandinger med et høyt innhold av virkestoff og straks før anvendelsen fortynnes inntil den ønskede konsentrasjon. Doseringen av forbindelsene med formelen I er avhengig av en rekke faktorer, f.eks. den ønskede virkning og pasientens tilstand etc. Det er som regel gunstig å gi forbindelsene med formelen I i en oral dose av ca. 1 g pr. dag, men det kan selvfølgelig anvendes både større og mindre doser.

Virksomheten til forbindelsene med formelen I er overraskende fordi det ifølge litteraturen foreligger en antagonisme mellom nitrofuranderivater og 1-ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,8-nafthiridin-3-carboxylsyre (Klin. Wochschr. 44, (3) 155 [1966]).

#### EKSEMPEL 1

14,3 g (0,1 mol) 5-nitro-2-furfurol, 40 ml eddiksyre og 40 ml eddiksyreanhydrid ble satt til 10 g (0,05 mol) 7-methyl-1,8-nafthiridin-4-oxo-3-carboxylsyre. 0,5 g (0,006 mol) nyglødet natriumacetat ble tilsatt under anvendelse av et kalsiumkloridrør for å utelukke fuktighet, hvorpå reaksjonsblandingen ble oppvarmet til koking og tilbakeførsdestillert i 4 timer. Etter avkjøling ble de utskilte krystaller filtrert, vasket grundig med vann og metanol og tørket. Produktet ble oppløst varmt ved en temperatur av 100-120°C i 65 ml dimethylformamid, behandlet med aktivt carbon og filtrert. 50 ml vann ble satt til filtratet, hvorpå krystallene ble frafiltrert ved 5°C. Det ble oppnådd 11,5 g 7-[ $\beta$ -(5-nitro-2-furyl)-vinyl]-1,8-nafthiridin-4-oxo-3-carboxylsyre med et smeltepunkt av 300°C og i et utbytte av 72 %.

#### EKSEMPEL 2

16,3 g 7-[ $\beta$ -(5-nitro-2-furyl)-vinyl]-1,8-nafthiridin-4-on-3-carboxylsyre og 27,3 g triethylfosfat ble fylt i et apparat som var forsynt med en omrører og tilbakeførs-kondensator. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 210°C og kokt i 30 minutter. Blandingen ble avkjølt til 100°C og helt over i 60 ml vann. De utskilte krystaller ble filtrert på nattsj ved værelsetemperatur, vasket grundig med vann og

127448

8

methanol og tørket. Det ble oppnådd 15,5 g 1-ethyl-7-[ $\beta$ -(5-nitro-2-furyl)-vinyl]-1,8-nafthiridin-4-oxo-3-carboxylsyre med et smeltepunkt av over 300°C og i et utbytte av 87,5 %.

Analyse:

funnet: C % 56,93; H % 3,32; N % 11,75.

beregnet: C % 57,50; H % 3,66; N % 11,80.

En med eddiksyre og eddiksyreanhydrid dannet oppløsning av produktet ble titrert med 0,1 n perklorsyre. Produktet forbrukte ingen måleoppløsning. Dets renhet var 95-98 % efter en titrering som i nærvær av methylenblått ble gjennomført i dimethylformamid med en benzen-ethanolholdig natriumethylatopløsning.

Produktets terapeutiske virkning ble undersøkt ved de følgende forsøk:

Den minste aktive konsentrasjon ble bestemt ved rørfortynningsmetoden. De oppnådde resultater ble sammenlignet med de tilsvarende resultater for to kjente baktericide midler. Resultatene er angitt i den følgende tabell.

| Stamme                              | Forbindelse A | Forbindelse B | Forbindelse C |
|-------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| 1. E. coli<br>3005/67               | 3,10          | 25,00         | 1,55          |
| 2. Coli-dysp.<br>103 B <sub>1</sub> | 6,25          | 25,00         | 3,10          |
| 3. Shigella<br>1043                 | 1,55          | 6,25          | 0,80          |
| 4. Klebsiella<br>2065               | 6,25          | 25,00         | 3,10          |
| 5. Proteus<br>810                   | 25,00         | 25,00         | 12,50         |
| 6. Pyocyanus<br>3030                | 25,00         | 25,00         | 12,50         |
| 7. S. typhi<br>Köjal 1968           | 1,55          | 6,25          | under 0,40    |
| 8. Salmonella<br>S. ent. 1600       | 6,25          | 25,00         | 6,25          |
| 9. Staphylococcus<br>628/968        | 6,25          | 50,00         | 0,40          |
| 10. Subtilis<br>"1967"              | 1,55          | 25,00         | under 0,40    |



Det fremgår at den ifølge eksempel 2 fremstillede forbindelse hadde en høyere kjemisk-terapeutisk virksomhet enn de for sammenligning anvendte midler. I tabellen er:

Forbindelse A = 3-(5-nitro-2-furfuryliden-amino)-oxazolidon-2,

Forbindelse B = 1-ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,8-nafthidrin-3-carboxylsyre,

Forbindelse C = 1-ethyl-7-[ $\beta$ -(5-nitro-2-furyl)-vinyl]-1,8-nafthiridin-4-oxo-3-carboxylsyre.

### EKSEMPEL 3

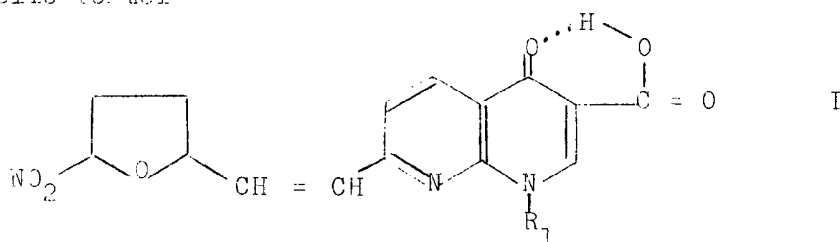
Det ble benyttet samme fremgangsmåte som i eksempel 1, men med den forskjell at 0,83 g kaliumcarbonat ble anvendt istedenfor natriumacetat. Utbyttet var 76 % og produktets smeltepunkt 301°C.

### EKSEMPEL 4

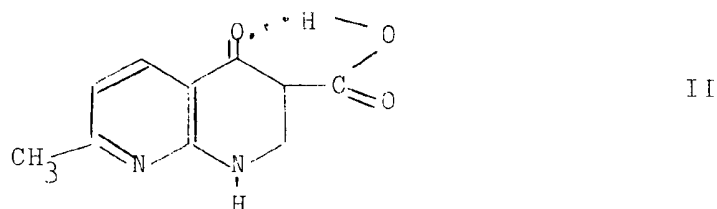
Det ble benyttet samme fremgangsmåte som i eksempel 1, men med den forskjell at 0,32 g fast natriummethylat ble anvendt istedenfor natriumacetat. Utbyttet var 80 % og produktets smeltepunkt 300°C.

### P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte ved fremstilling av nitrofuranderivater med den generelle formel



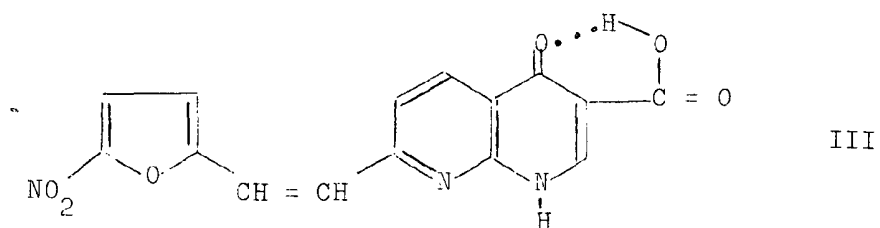
, hvor  $R_1$  er hydrogen eller lavere alkyl, og salter derav, karakterisert ved at en forbindelse med formelen



i nærvær av en protonakseptor omsettes med 5-nitro-2-furfurol eller med en forbindelse som avgir 5-nitro-2-furfurol, og den således oppnådde forbindelse med formelen

127448

10



eventuelt alkyleres på i og før seg kjent måte, og en oppnådd forbindelse med formelen I eventuelt overføres til et salt eller frigjøres fra et salt.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at det som protonakseptor anvendes alkalimetallcarbonater, alkalimetallacetater eller alkalimetallmethyllater.

Anførte publikasjoner:

Svensk utl. skrift nr. 324576  
Fieser and Fieser, Advanced Organic Chemistry,  
New York 1965, p. 469