POLSKA RZECZPOSPOLITA LUDOWA

URZĄD PATENTOWY PRL

OPIS PATENTOWY 60492

Patent dodatkowy do patentu _____

Zgłoszono: 09.VI.1967 (P 121 053)

Pierwszeństwo: 14.VI.1966 dla zastrz. 2 i 3 Japonia

Opublikowano: 30.IX.1970

Kl. 12 p, 10/10

MKP C 07 d, 39/10

UKD

Współtwórcy wynalazku: Sadao Nishigaki, Takeo Naito, Yasuo Oshima, Renzo Dohmori, Senkichi Nagasaki, Shizuo Kadoya, Isao Takamura, Yoshiaki Tanaka

Właściciel patentu: Daiichi Seiyaku Company, Limited, Tokio (Japonia)

Sposób wytwarzania podstawionych w pozycji 1 kwasów 1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2-furylo)-winylo] -4-keto- 1,8-naftyrydynokarboksylowych-3

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania podstawionych w pozycji 1 kwasów 1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2-furylo)-winylo]-4-keto-1,8- naftyrydynokarboksylowych-3 o wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy, alkenylowy, ketoalkilowy lub aryloalkilowy, w którym pierścień aromatyczny może być podstawiony przez grupę nitrową; rodnik karboksyalkilowy lub rodnik aminoalkilowy, który może być podstawiony przez jeden lub dwa rodniki alkilowe.

Ze związków szeregu 1,8-naftyrydyny znany jest kwas nalidiksowy, to jest kwas 1-etylo-1,4-dwuwodoro-7- metylo-4-keto-1,8- naftyrydynokarboksylowy-3, wykazujący doskonałe działanie przeciwbakteryjne względem bakterii Gram-ujemnych i szeroko stosowany klinicznie. [Jeorge Y. Lesher i in., Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, vol. 5, 1063 (1962)].

W poszukiwaniu bardziej wartościowych związków szeregu 1,8-naftyrydyny syntezywano pewną ilość związków tego szeregu i zbadano ich działanie przeciwbakteryjne. Stwierdzono, że nowe związki otrzymane sposobem według wynalazku, w których pierścień 1,8-naftyrydyny podstawiony jest w pozycji 7 rodnikiem 2-(5-nitro-2-furylo)-winylowym, posiadają szersze działanie przeciwbakteryjne niż kwas nalidiksowy, są skuteczne zarówno przeciw bakteriom Gram-dodatnim jak i Gram-ujemnym, a ponadto ich działanie przeciwbakteryjne jest silniejsze niż działanie kwasu nalidiksowego.

2

Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania podstawionych w pozycji 1 kwasów 1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2-furylo)-winylo] -4- keto-1,8-naftyrydynokarboksylowych-3 o wzorze 1, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie. Zgodnie ze schematem przedstawionym na rysunku, sposób ten polega na tym, że ester alkilowy kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2- furylo)-winylo]-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3 o wzorze 2, w którym R oznacza niższy rodnik alkilowy, poddaje się reakcji z 5-nitrofurfurolem lub jego pochodnymi funkcyjnymi o wzorze 3, w którym Y oznacza grupę aldehydową lub wywodzące się z niej grupy funkcyjne, aż do otrzymania estru alkilowego kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2- furylo)-winylo]- 1,8-naftyrydynokarboksylowego-3 o wzorze 4, w którym R ma wyżej podane znaczenie, po czym albo ester o wzorze 4 hydrolizuje się do kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3 o wzorze 5 (A), na który następnie działa się halogenkiem o wzorze 7, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, albo też na ester o wzorze 4 działa się halogenkiem o wzorze 8, w którym R_2 oznacza rodnik alkoksykarbonyloalkilowy lub ma takie samo znaczenie jak R_1, w celu wytworzenia podstawionego w pozycji 1 estru alkilowego kwasu 1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-4-keto-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3 o wzorze 6 (B), w którym R i R_2 mają wyżej podane znaczenie i następnie ester ten hydrolizuje się.

Ester alkilowy kwasu 4-hydroksy-7-metylo-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3 o wzorze 2, stosowany jako materiał wyjściowy można otrzymać przez reakcję 2-amino-6-metylopirydyny z etoksymetylenomalonianem dwualkilowym aż do otrzymania N-(6-metylo- 2-pirydylo)- aminometylenomalonianu dwualkilowego, a następnie zamknięcie pierścienia przez ogrzewanie w odpowiednim rozpuszczalniku, zgodnie ze sposobem opisanym przez G. R. Lappin, Journal of the American Chemical Society vol. 70, 3348 (1948). Jako pochodne funkcyjne 5-nitrofurfurolu można stosować jego acetal, trioacetal lub kwaśny siarczyn.

Pierwszy etap sposobu według wynalazku dogodnie jest prowadzić przez kondensację substancji o wzorze 2 i 3 w obecności czynnika kondensującego, takiego jak kwas siarkowy, kwas fosforowy, bezwodnik octowy, kwas octowy, kwas mrówkowy, chlorek cynku, chlorek glinu lub ich mieszaniny. Temperatura reakcji nie jest zasadniczo ograniczona, ale zaleca się prowadzić reakcję w temperaturze 50°—160°C. Kondensację prowadzi się korzystnie ogrzewając substancje o wzorze 2 i 3 w temperaturze 110°—120°C w ciągu kilku godzin, w mieszaninie bezwodnika octowego i kwasu octowego. Z otrzymanego związku o wzorze 4 można otrzymać związek o wzorze 1, stosując alternatywnie jeden ze sposobów (A) lub (B) opisanych powyżej. Reakcję według pierwszego sposobu (A) przeprowadza się następująco:

Hydrolizę dogodnie jest prowadzić w obecności kwasu mineralnego, jak kwas solny, siarkowy, fosforowy lub nadchlorowy. Związek o wzorze 5 otrzymuje się z wysoką wydajnością przez ogrzewanie związku o wzorze 4 z kwasem wymienionym powyżej w temperaturze 50°—150°C, w czasie 1—20 godzin, w rozpuszczalniku takim, jak woda, lub odpowiedni roztwór wodny rozpuszczalnika organicznego, na przykład kwasu octowego, dioksanu, dwumetyloformamidu, acetonitrylu, chloroformu lub ich mieszaniny. Najwłaściwiej hydrolizę przeprowadza się w temperaturze 100°—110°C, w mieszaninie kwasu octowego, kwasu solnego i wody.

Następnie z otrzymanego jak wyżej związku o wzorze 5 wytwarza się związek o wzorze 1, przez reakcję ze związkiem o wzorze 7 w rozpuszczalniku. Reakcję tę dogodnie jest prowadzić w obecności substancji zasadowej wiążącej kwas, takiej jak wodorotlenek sodowy, wodorotlenek potasowy, węglan potasu, alkoholan sodu lub trójetyloamina. Jako rozpuszczalnik można stosować niższy alkohol alifatyczny, na przykład alkohol metylowy, alkohol etylowy, glikol etylenowy, dioksan, dwumetyloformamid, sulfotlenek dwumetylowy, acetonitryl lub ich mieszaniny. Reakcję dogodnie prowadzi się w temperaturze 20—150°C, w czasie 1—20 godzin, najkorzystniej w temperaturze 80°—100°C w dwumetyloformamidzie, w obecności węglanu potasowego.

Według drugiego sposobu (B) kolejność etapu hydrolizy i etapu wprowadzania pożądanych rodników przy atomie azotu w położeniu 1 do pierścienia 1,8-naftyrydyny została przestawiona w porównaniu ze sposobem pierwszym (A). Według tego sposobu etap otrzymywania związku o wzorze 6, przez

reakcję związku o wzorze 4 ze związkiem o wzorze 8, można prowadzić w takich samych warunkach jak etap, w którym związek o wzorze 1 otrzymuje się przez reakcję związku o wzorze 5 ze związkiem o wzorze 7 według pierwszego sposobu (A).

Z kolei etap otrzymywania związku o wzorze 1 ze związkiem o wzorze 6 można prowadzić w takich samych warunkach, jak etap otrzymywania związku o wzorze 5 ze związku o wzorze 4 według pierwszego sposobu (A). Jednakże gdy hydrolizuje się związek o wzorze 6, w którym R_2 oznacza rodnik alkoksykarbonyloalkilowy, hydroliza grupy alkoksykarbonylowej w położeniu 3- pierścienia naftyrydyny i grupy alkoksykarbonyloalkilowej w położeniu 1 pierścienia naftyrydyny zachodzą równocześnie, dając w ten sposób w jednym etapie związek o wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik karboksyloalkilowy.

Sposobem według wynalazku otrzymano na przykład następujące nowe związki o ogólnym wzorze 1: kwas 1,4-dwuwodoro-1-metylo-7-[2-(5-nitro-2-furylo)-winylo]-4-keto-1,8- naftyrydynokarboksylowy-3, kwas 1-etylo-1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2-furylo)-winylo]-4-keto-1,8- naftyrydynokarboksylowy-3, kwas 1,4-dwuwodoro-7-[2-(5- nitro-2-furylo)-winylo]- 4-keto-1-n- propylo-1,8- naftyrydynokarboksylowy-3, kwas 1,4-dwuwodoro-7- [2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-4-keto-1- izopropylo-1,8-naftyrydynokarboksylowy-3, kwas 1-karboksymetylo-1,4-dwuwodoro- 7-[2-(5-nitro- 2-furylo)-winylo]-4-keto-1,8- naftyrydynokarboksylowy-3, kwas 1-(1-karboksyloetylo)-1,4- dwuwodoro- 7-[2-(5- nitro-2-furylo)-winylo]-4-keto-1,8- naftyrydynokarboksylowy-3, kwas 1-allilo-1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2-furylo)-winylo]-4-keto-1,8- naftyrydynokarboksylowy-3, kwas 1-acetonylo-1,4-dwudoro-7-[2-(5-nitro-2-furylo)-winylo]-4-keto-1,8- naftyrydynokarboksylowy-3, kwas 1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2-furylo)-winylo]-4-keto- 1-fenacylo-1,8- naftyrydynokarboksylowy-3, kwas 1-benzylo-1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro -2- furylo] -4- keto -1,8- naftyrydynokarboksylowy-3, kwas 1,4-dwuwodoro-1-p- nitrobenzylo-7-[2-(5-nitro-2- furylo-winylo]-4-keto- 1,8-naftyrydynokarboksylowy-3, kwas 1-(2-dwuetyloaminoetylo)-1,4-dwuwodoro-7-[2-(5- nitro-2-furylo)- winylo]-4-keto-1,8- naftyrydynokarboksylowy-3, kwas 1,4-dwuwodoro-1-(3- dwumetyloamino-n-propylo)-7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-4-keto-1,8- naftyrydynokarboksylowy-3, kwas 1,4-dwuwodoro-1-(2-dwumetyloaminoetylo)- 7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-4-keto-1,8-naftyrydynokarboksylowy-3 oraz kwas 1-(3-dwuetyloamino-2- metylopropylo)- 1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-4-keto-1,8-naftyrydynokarboksylowy-3.

Jak wspomniano powyżej, związki te posiadają doskonałe działanie bakteriostatyczne. Działanie nowych związków otrzymanych według wynalazku porównano z działaniem kwasu nalidiksowego, który wykazuje doskonałą aktywność przeciwko bakteriom Gram-ujemnym. Wartości podane w tablicy 1 oznaczają najmniejsze stężenie związku w μg/ml, wstrzymujące rozwój bakterii. Próbę przeprowadzono na hodowli w temperaturze 37°C w ciągu 48 godzin używając pożywki pół-syntetycznej

dla Shigella dysenteriae lub pożywki Mueller Hinton.

Tablica 1

	Rodzaj bakterii	Minimalne stężenie inhibicyjne µg/ml				
		A	B	C	D	E
1	Escherichia coli: O111	3,2	< 1,6	< 1,6	< 1,6	< 1,6
2	Shigella dysenteriae: Hanabusa	1,6	< 1,6	< 1,6	< 1,6	< 1,6
3	Salmonella typhi: H901	1,6	< 1,6	< 1,6	< 1,6	< 1,6
4	Staphylococcus aureus: Terajima	25	< 1,6	< 1,6	< 1,6	< 1,6
5	Diplococcus pneumoniae: DP-1	100	< 1,6	< 1,6	< 1,6	< 1,6
6	Erysipelothirix rhusiopathiae: Chiran	50	< 1,6	< 1,6	< 1,6	< 1,6
7	Corynebacterium diphtheriae	100	< 1,6	< 1,6	< 1,6	< 1,6

A: kwas nalidiksowy

B: kwas 1-etylo-1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-4- keto-1,8- naftyrydynokarboksylowy-3;

C: kwas 1-karboksylometylo-1,4- dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-4-keto-1,8- naftyrydynokarboksylowy-3;

D: kwas 1-(2-dwuetyloaminoetylo)- 1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2- furylo)- winylo]-4- keto-1,8-naftyrydynokarboksylowy-3;

E: kwas 1-allilo-1,4- dwuwodoro-7-[2-(5- nitro-2-furylo)- winylo]-4-keto-1,8- naftyrydynokarboksylowy-3.

Działanie przeciwbakteryjne nowych związków otrzymywanych według wynalazku jest nieco zmniejszane przez białko surowicze, kwas dezoksycholowy, homogenat wątroby i homogenat nerkowy.

Toksyczność związków otrzymywanych sposobem według wynalazku sprawdzano w ten sposób, że podawano je zwierzętom doustnie w formie zawiesiny w 5% wodnym roztworze gumy arabskiej. Wszystkie badane zwierzęta przeżyły, nawet przy dawce związków wynoszącej 1 g/kg wagi ciała. Działanie hemolityczne sprawdzano na czerwonych ciałkach krwi królików i nie zaobserwowano działania hemolitycznego przy stężeniach związków 10^{-6} g/ml czy 10^{-4} g/ml.

W zakres wynalazku wchodzi również sposób wytwarzania soli kwasów o ogólnym wzorze 1. Sole te wytwarza się na przykład przez traktowanie kwasu o wzorze 1 węglanem metalu alkalicznego w odpowiednim rozpuszczalniku, zwłaszcza w niższym alkoholu, sulfotlenku dwumetylu, dwumetyloformamidzie, glikolu etylenowym lub ich mieszaninie, w celu wymiany wodoru w grupie 3-karboksylowej na metal. Kwasy o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę złożoną z niższego rodnika alkilowego posiadającego grupę karboksylową, dają sole z metalami alkalicznymi przez reakcję kwasów z wodorotlenkami metali alkalicznych, na przykład z wodorotlenkiem sodowym lub potasowym, podczas gdy inne związki o wzorze 1 tworzą kwaśne sole addycyjne przy traktowaniu ich odpowiednimi kwasami, na przykład kwasem solnym, siarkowym, azotowym, fosforowym, metanosulfonowym, siarczanem dwumetylu, jodkiem metylu, kwasem cykloheksylosulfaminowym, kwasem szczawiowym, kwasem bursztynowym lub innymi.

Sole te mogą być też wykorzystywane jako produkty pośrednie przy wytwarzaniu wolnych zasad lub wolnych kwasów, na przykład w celu ich oczyszczenia lub zidentyfikowania albo jako materiał wyjściowy przy wytwarzaniu drogą wymiany soli takich, które mogą być stosowane w lecznictwie.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku.

Przykład I. Do mieszaniny 20 ml kwasu octowego i 20 ml bezwodnika octowego dodaje się 4,2 g estru etylowego kwasu 4-hydroksy-7-metylo-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3 oraz 3,1 g 5-nitrofurfurolu i mieszaninę ogrzewa w temperaturze 110°—120°C w ciągu 1 godziny. Materiały wyjściowe rozpuszczają się w ciągu 10—20 minut i wydzielają się żółte kryształy. Kryształy te odsącza się na gorąco, przemywa podgrzanym kwasem octowym, a następnie eterem i suszy otrzymując 5,0 g (wydajność: 77,8%) estru etylowego kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3, topniejącego w temperaturze powyżej 280°C.

Wyniki analizy:
obliczono dla
$C_{17}H_{13}N_3O_6$: C — 57,46%; H — 3,69%; N — 11,83%;
znaleziono: C — 56,98%; H — 4,05%; N — 11,71%.

Do mieszaniny 3 ml stężonego kwasu solnego i 27 ml 90% kwasu octowego dodaje się 1,8 g otrzymanego jak wyżej estru etylowego kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3 i mieszaninę ogrzewa w temperaturze 110°C. Substancje wyjściowe rozpuszczają się w ciągu 10 minut i zaczynają się wydzielać żółte kryształy. Po ogrzewaniu co najwyżej przez godzinę, mieszaninę odstawia się do ostygnięcia. Wydzielone kryształy odsącza się i przekrystalizowuje z sulfotlenku dwumetylowego otrzymując 1,30 g (wydajność: 79,3%) kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2- furylo)- winylo]-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3, topniejącego w temperaturzę powyżej 280°C.

Wyniki analizy:
obliczono dla
$C_{15}H_9N_3O_6$: C — 55,05%; H — 2,77%; N — 12,84%;
znaleziono: C — 54,50%; H — 3,24%; N — 12,98%.

Następnie w 50 ml dwumetyloformamidu sporządza się zawiesinę 0,98 g otrzymanego jak wyżej kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2- furylo)-winylo]-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3. Do zawiesiny dodaje się 0,83 g bezwodnego węglanu potasowego oraz 1,4 g jodku etylu i mieszaninę ogrzewa na wrzącej łaźni wodnej w ciągu 4 godzin. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość traktuje się wodą i odwirowuje nierozpuszczoną substancję, otrzymując brązowawo-czarny proszek. Proszek ten rozpuszcza się w chloroformie, przepuszcza przez kolumnę z żelem krzemionkowym (20 g) i wymywa chloroformem. Eluat odparowywuje się do sucha i przekrystalizowuje z lodowatego kwasu octowego, otrzymując 0,29 g (wydajność: 27%) żółtych kryształów kwasu 1-etylo-1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro- 2-furylo)-winylo]-4-keto-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3, rozkładającego się w temperaturze 280°C.

Wyniki analizy:
obliczono dla
$C_{17}H_{13}N_3O_6$: C — 57,46%; H — 3,69%; N — 11,83%;
znaleziono: C — 57,44%; H — 3,99%; N — 11,64%.

Przykład II. Do mieszaniny 20 ml kwasu octowego i 20 ml bezwodnika octowego dodaje się 4,36 g estru metylowego kwasu 4-hydroksy-7-metylo-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3 i 3,1 g 5-nitrofurfurolu. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 110—120°C w ciągu 2 godzin. Wydzielone kryształy odsącza się na gorąco, przemywa kolejno metanolem i eterem i suszy, otrzymując 5,2 g (wydajność: 76,4%) żółtego proszku estru metylowego kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2- furylo)-winylo]-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3, topniejącego w temperaturze powyżej 280°C.

Wyniki analizy:
obliczono dla
$C_{16}H_{11}N_3O_6$: C — 56,31%; H — 3,25%; N — 12,31%;
znaleziono: C — 55,97%; H — 3,52%; N — 11,82%.

Do mieszaniny 6 ml stężonego kwasu solnego i 54 ml 90% kwasu octowego dodaje się 3,4 g otrzymanego jak wyżej estru metylowego kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3. Mieszaninę ogrzewa się na łaźni w temperaturze 120°—130°C w ciągu 2 godzin. Po oziębieniu wydzielone kryształy odsącza się i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidu, otrzymując 2,7 g (wydajność 82,6%) kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3, topniejącego w temperaturze powyżej 280°C.

Następnie w 100 ml dwumetyloformamidu sporządza się zawiesinę 1,64 g otrzymanego jak wyżej kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro- 2-furylo)-winylo]-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3. Do tego dodaje

się 1,38 g bezwodnego węglanu potasowego oraz 1 g jodku n-propylu i ogrzewa na łaźni wodnej w ciągu 2 godzin. Mieszaninę reakcyjną zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem i odstawia na noc. Wydzielone kryształy odsącza się, przemywa wodą i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidu, otrzymując 1,2 g (wydajność 65%) żółtych drobnych igieł kwasu 1,4-dwuwodoro- 7-[2-(5-nitro-2- furylo)-winylo]- 4-keto- 1-n-propylo- 1,8-naftyrydynokarboksylowego-3, rozkładającego się w temperaturze 277—278°C.

Wyniki analizy:
obliczono dla
$C_{18}H_{15}N_3O_6$: C — 58,53%; H — 4,09%; N — 11,38%;
znaleziono: C — 58,87%; H — 4,32%; N — 11,53%.

Przykład III. Do mieszaniny 10 ml kwasu octowego i 10 ml bezwodnika octowego dodaje się 5,2 g estru n-butylowego kwasu 4-hydroksy-7-metylo-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3 i 3,1 g 5-nitrofurfurolu. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 110—120°C w ciągu 2 godzin. Wydzielone kryształy odsącza się na gorąco, przemywa kolejno kwasem octowym oraz eterem i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidu, otrzymując 5,8 g (wydajność: 76,0%) żółtego proszku estru n-butylowego kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro- 2-furylo)-winylo]-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3, topniejącego w temperaturze powyżej 280°C.

Wyniki analizy:
obliczono dla
$C_{19}H_{17}N_3O_6$: C — 59,53%; H — 4,47%; N — 10,96%;
znaleziono: C — 59,70%; H — 4,70%; N — 11,0%.

Do mieszaniny 6 ml stężonego kwasu solnego i 54 ml 90% kwasu octowego dodaje się 3,83 g otrzymanego jak wyżej estru n-butylowego kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3. Mieszaninę ogrzewa się na łaźni w temperaturze 120°—130°C w ciągu godziny. Po ostudzeniu wydzielone kryształy odsącza się i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidu, otrzymując 2,5 g (wydajność 76,5%) kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2-furylo)-winylo]-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3, topniejącego w temperaturze powyżej 280°C. Następnie sporządza się zawiesinę 1,64 g otrzymanego jak wyżej kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3 w 100 ml dwumetyloformamidu. Dodaje się do tego 1,38 g bezwodnego węglanu potasowego oraz 0,74 g bromku izopropylu i ogrzewa na łaźni wodnej w ciągu 2 godzin. Mieszaninę reakcyjną zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem i dodaje do niej wody. Wydzielone kryształy odsącza się i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidu, otrzymując 1,3 g (wydajność: 70,2%) żółtych drobnych igieł kwasu 1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-4-keto-1-izopropylo- 1,8-naftyrydynokarboksylowego-3, topniejącego w temperaturze powyżej 280°C.

Wyniki analizy:
obliczono dla
$C_{18}H_{15}N_3O_6$: C — 58,53%; H — 4,09%; N — 11,38%;
znaleziono: C — 58,90%; H — 4,10%; N — 11,41%.

Przykład IV. Do 20 ml kwasu octowego dodaje się 2,32 g estru etylowego kwasu 4-hydroksy-7-metylo-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3 i 1,55 g 5-nitrofurfurolu. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 110°—120°C w ciągu 2 godzin. Następnie dodaje się do tego mieszaninę 8 ml kwasu octowego, 2,6 ml stężonego kwasu solnego oraz 2,8 ml wody i ogrzewa mieszając w temperaturze 110°C w ciągu dalszych 2 godzin. Po oziębieniu wydzielone kryształy odsącza się, przemywa kolejno metanolem oraz eterem i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidu. Otrzymuje się 2,35 g drobnych żółtych igieł kwasu 4-hydroksy-7-[2-[2-(5-nitro- 2-furylo)-winylo]-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3, topniejącego w temperaturze powyżej 280°C. Wydajność: 71,8% (obliczona w stosunku do estru etylowego kwasu 4-hydroksy-7-metylo- 1,8-naftyrydynokarboksylowego-3).

Sporządza się zawiesinę 3,27 g otrzymanego jak wyżej kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2-furylo)-wiwinylo]-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3 w 66 ml dwumetyloformamidu. Następnie dodaje się 3,3 g trójmetyloaminy i 2,88 g chlorowodorku chlorku 2-dwumetyloaminoetylu. Mieszaninę ogrzewa się mieszając w temperaturze 80°—85°C w ciągu 7 godzin. Po zakończeniu reakcji dodaje się 4 ml stężonego kwasu solnego. Po oziębieniu odsącza się wydzielone kryształy, przemywa kolejno wodą, metanolem oraz eterem i przekrystalizowuje się z sulfotlenku dwumetylowego otrzymując 3,17 g (wydajność: 72,9%) drobnych żółtych igieł chlorowodorku kwasu 1,4-dwuwodoro-1-(2- dwumetyloaminoetylo)-7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-4-keto- 1,8-naftyrydynokarboksylowego-3, topniejącego w temperaturze powyżej 280°C.

Wynik analizy:
obliczono dla: $C_{19}H_{18}N_4O_6 \cdot HCl \cdot {}^1/_2\, H_2O$:
C — 51,42%; H — 4,54%; N — 12,62%;
znaleziono: C — 51,22%; H — 4,33%; N — 12,21%.

Przykład V. Do 40 ml bezwodnika octowego dodaje się 2,32 g estru etylowego kwasu 4-hydroksy-7- metylo-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3 i 1,55 g 5-nitrofurfurolu. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 130°—140°C w ciągu 2 godzin. Po 30 minutach ogrzewania substancje wyjściowe rozpuszczają się i po dalszej 1 godzinie zaczyna się wytrącać produkt reakcji. Po zakończeniu reakcji osad odsącza się, przemywa eterem i suszy, otrzymując 1,1 g (wydajność: 30%) żółtego proszku estru etylowego kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2-furylo)-winylo]-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3, topniejącego w temperaturze powyżej 280°C.

Następnie otrzymany jak wyżej ester etylowy kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3 hydrolizuje się w ten sam sposób jak w przykładzie I, otrzymując kwas 4-hydroksy- 7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-1,8-naftyrydynokarboksylowy-3.

Następnie sporządza się zawiesinę 1,63 g otrzymanego jak wyżej produktu w 30 ml dwumetyloformamidu. Dodaje się do niej 1,4 g bezwodnego węglanu potasowego oraz 1 g kwasu jednochlorooctowego i ogrzewa w temperaturze 80°C w ciągu 10 godzin. Mieszaninę reakcyjną zatęża się następnie pod zmniejszonym ciśnieniem. Wydzielone kryształy odsącza się, przemywa wodą i przekrystalizowuje z sulfotlenku dwumetylowego, otrzymując 1 g (wydajność: 51,8%) kwasu 1-karboksylometylo-1,4-dwuwodoro- 7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-4-keto-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3, topniejącego w temperaturze powyżej 280°C.

Wyniki analizy:
obliczono dla
$C_{17}H_{11}N_3O_8$: C — 53,00%; H — 2,86%; N — 10,92%;
znaleziono: C — 53,01%; H — 3,00%; N — 10,89%.

Przykład VI. Do 20 ml kwasu octowego dodaje się 2,32 g estru etylowego kwasu 4-hydroksy-7-metylo-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3 i 1,55 g 5-nitrofurfurolu. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 100°—110°C w ciągu 2 godzin. Po 30 minutach ogrzewania substancje wyjściowe rozpuszczają się, a po dalszej 1 godzinie zaczyna się wydzielać produkt reakcji. Po zakończeniu reakcji osad odsącza się, przemywa eterem i suszy, otrzymując 2,6 g (wydajność: 73,2%) żółtego proszku estru etylowego kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3, topniejącego w temperaturze powyżej 290°C. Następnie otrzymany jak wyżej ester etylowy kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3 hydrolizuje się w ten sam sposób jak w przykładzie I, otrzymując kwas 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]- 1,8-naftyrydynokarboksylowy-3.

Sporządza się zawiesinę 1,63 g otrzymanego jak wyżej produktu w 30 ml dwumetyloformamidu. Dodaje się do niej 0,7 g bezwodnego węglanu potasowego, 2,5 g bromku allilu i mieszaninę ogrzewa w temperaturze 80°C w ciągu 6 godzin. Mieszaninę reakcyjną zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem, wydzielone kryształy odsącza, przemywa wodą i przekrystalizowuje z kwasu octowego. Otrzymuje się 1,1 g (wydajność 59,6%) żółtych igieł kwasu 1-allilo-1,4- dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2- furylo)-winylo]-4- keto-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3, rozkładającego się w temperaturze 277°—278°C.

Wyniki analizy:
obliczono dla
$C_{18}H_{13}N_3O_6$: C — 58,86%; H — 3,57%; N — 11,14%;
znaleziono: C — 58,48%; H — 3,57%; N — 11,80%.

Przykład VII. Do mieszaniny 10 ml bezwodnika octowego i 10 ml kwasu octowego dodaje się 2,32 g estru etylowego kwasu 4-hydroksy-7-metylo-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3, 1,55 g 5-nitrofurfurolu i 100 mg chlorku cynku. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 110°—120°C w ciągu 2 godzin. Po 30 minutach ogrzewania substancje wyjściowe rozpuszczają się, a po dalszej 1 godzinie zaczyna się wydzielać produkt reakcji. Po zakończeniu reakcji osad odsącza się, przemywa eterem i suszy, otrzymując 2,65 g (wydajność: 74,6%) żółtego proszku estru etylowego kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2- furylo)-winylo]-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3, topniejącego w temperaturze po-

wyżej 280°C. Następnie otrzymany jak wyżej ester etylowy kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2-furylo)-winylo]-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3 hydrolizuje się w taki sam sposób jak w przykładzie I, otrzymując kwas 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2- furylo)-winylo]-1,8-naftyrydynokarboksylowy-3.

Sporządza się zawiesinę 1,63 g otrzymanego jak wyżej produktu w 30 ml dwumetyloformamidu, dodaje się do niej 1,4 g bezwodnego węglanu potasowego oraz 2,8 g jednochloroacetonu i mieszaninę ogrzewa w temperaturze 80°C w ciągu 6 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem. Wydzielone kryształy odsącza się, przemywa wodą i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidu. Otrzymuje się 1,05 g (wydajność: 55%) drobnych żółtych igieł kwasu 1-acetonylo-1,4-dwuwodoro- 7-[2-(5-nitro-2- furylo)-winylo]-4- keto-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3, topniejącego w temperaturze powyżej 280°C.

Wyniki analizy:
obliczono dla
$C_{18}H_{13}N_3O_7$: C — 56,40%; H — 3,42%; N — 10,96%;
znaleziono: C — 56,72%; H — 3,38%; N — 11,02%.

Przykład VIII. Mieszaninę 2,39 g estru etylowego kwasu 4-hydroksy-7-metylo-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3, 3,1 g 5-nitrofurfurolu i 0,4 g chlorku cynku ogrzewa się na łaźni w temperaturze 150°—160°C w ciągu godziny. Po ostudzeniu dodaje się 40 ml metanolu i ogrzewa. Wydzielone kryształy odsącza się, przemywa kolejno metanolem i eterem i suszy. Otrzymuje się 2,9 g ciemnobrązowego proszku. Proszek przemywa się ciepłym kwasem octowym i przekrystalizowuje z sulfotlenku dwumetylowego, otrzymując 2 g (wydajność: 56,3%) żółtawo-brązowego proszku estru etylowego kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3, topniejącego w temperaturze powyżej 280°C.

Następnie otrzymany jak wyżej ester etylowy kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3 hydrolizuje się w taki sam sposób jak w przykładzie I, otrzymując kwas 4-hydroksy-7- [2-(5-nitro-2- furylo)-winylo]-1,8-naftyrydynokarboksylowy-3.

Sporządza się zawiesinę 1,63 g otrzymanego jak wyżej produktu w 30 ml dwumetyloformamidu. Dodaje się do niej 1,0 g bezwodnego węglanu potasowego i 1,7 g bromku benzylu i ogrzewa w temperaturze 80°C w ciągu 6 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem, wydzielone kryształy odsącza, przemywa wodą i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidu, otrzymując 1,35 g (wydajność: 66,5%) żółtych igieł kwasu 1-benzylo-1,4- dwuwodoro-7-[2- (5-nitro-2-furylo)-winylo]-4-keto-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3, rozkładającego się w temperaturze powyżej 280°C.

Wyniki analizy:
obliczono dla
$C_{22}H_{15}N_3O_6$: C — 63,33%; H — 3,62%; N — 10,07%;
znaleziono: C — 62,85%; H — 3,69%; N — 10,28%.

Przykład IX. Do 20 ml 98% kwasu mrówkowego dodaje się 2,32 g estru etylowego kwasu 4-hydroksy-7-metylo-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3 oraz 1,55 g 5-nitrofurfurolu i ogrzewa mieszając w temperaturze 100°—110°C w ciągu 3 godzin. Mieszaninę reakcyjną odstawia się na noc, wydzielone kryształy odsącza, przemywa kolejno metanolem i eterem, suszy, otrzymując 0,8 g (wydajność: 22,5%) pomarańczowo-żółtego proszku estru etylowego kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3, topniejącego w temperaturze powyżej 280°C.

Następnie otrzymany jak wyżej ester etylowy kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3 hydrolizuje się w ten sam sposób jak w przykładzie I, otrzymując kwas 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro- 2-furylo)- winylo]-1,8-naftyrydynokarboksylowy-3.

Sporządza się zawiesinę 1,63 g otrzymanego jak wyżej produktu w 30 ml dwumetyloformamidu. Dodaje się do niej 1,0 g bezwodnego węglanu potasowego oraz 2,2 g bromku p-nitrobenzylu i ogrzewa w temperaturze 80°C w ciągu 6 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem, wydzielone kryształy odsącza, przemywa wodą i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidu. Otrzymuje się 1,3 g (wydajność: 56,4%) żółtych igieł kwasu 1,4-dwuwodoro-1-p-nitrobenzylo- 7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-4-keto-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3, topniejącego w temperaturze powyżej 280°C.

Wyniki analizy:
obliczono dla
$C_{22}H_{14}N_4O_8$: C — 57,15%; H — 3,05%; N — 12,12%;
znaleziono: C — 57,28%; H — 3,50%; N — 12,38%.

Przykład X. Do 10 ml kwasu octowego dodaje się 1,16 g estru etylowego kwasu 4-hydroksy-7-metylo-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3 i 1,34 g dwuoctanu 5-nitrofurfurolu. Do mieszaniny dodaje się 4 krople stężonego kwasu solnego i ogrzewa mieszając w ciągu 3 godzin. Wydzielone kryształy odsącza się na gorąco, przemywa kolejno metanolem i eterem i suszy. Otrzymuje się 0,625 g (wydajność: 35%) żółtawo-brązowego proszku estru etylowego kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro- 2-furylo)-winylo]-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3, topniejącego w temperaturze powyżej 280°C.

Otrzymany jak wyżej ester etylowy kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2- furylo)-winylo]-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3 hydrolizuje się w ten sam sposób jak w przykładzie I, otrzymując kwas 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2-furylo)-winylo]- 1,8-naftyrydynokarboksylowy-3.

Sporządza się zawiesinę 16,4 g otrzymanego jak wyżej produktu w 500 ml dwumetyloformamidu, dodaje do niej 6,9 g bezwodnego węglanu potasowego oraz 17,2 g chlorowodorku chlorku 2-dwuetyloaminoetylu i ogrzewa mieszając w temperaturze 80°C w ciągu 10 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem i dodaje 60 ml 4n kwasu solnego. Wydzielone kryształy odsącza się, przemywa kolejno wodą i acetonem oraz przekrystalizowuje z sulfotlenku dwumetylowego. Otrzymuje się 20,5 g (wydajność: 89%) drobnych żółtych igieł chlorowodorku kwasu 1-(2-

dwuetyloaminoetylo)-1,4- dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2-furylo)-winylo]-4-keto- 1,8-naftyrydynokarboksylowego-3, rozkładającego się w temperaturze około 270°C (zmianą barwy na brązową).

Wyniki analizy:
obliczono dla $C_{21}H_{22}N_4O_6 \cdot HCl \cdot {}^1/_2 H_2O$
C — 53,45%; H — 5,13%; N — 11,87%;
znaleziono: C — 53,25%; H — 4,90%; N — 11,38%.

Przykład XI. W sposób opisany w przykładzie I wytwarza się kwas 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2- furylo)-winylo]-1,8- naftyrydynokarboksylowy-3. Sporządza się zawiesinę 1,64 g tego kwasu w 100 ml dwumetyloformamidu, dodaje 1,38 g bezwodnego węglanu potasowego i 3,15 g siarczanu dwumetylu i mieszaninę ogrzewa na wrzącej łaźni wodnej w ciągu 1 1/2 godziny. Po zakończeniu reakcji mieszaninę chłodzi się i odsącza wydzielone kryształy. Po przekrystalizowaniu z dwumetyloformamidu otrzymuje się 1,08 g (wydajność 63% wydajności teoretycznej) kwasu 1,4-dwuwodoro-1-metylo-7-[2-(5-nitro- 2-furylo)-winylo]- 1,8-naftyrydynokarboksylowego-3 w postaci żółtych igieł o temperaturze powyżej 280°C.

Wyniki analizy:
obliczono dla
$C_{16}H_{11}N_3O_6$: C — 56,31%; H — 3,25%; N — 12,31%;
znaleziono: C — 56,46%; H — 3,31%; N — 12,09%.

1,7 g tego produktu miesza się z 85 ml metanolu i zawiesinę utrzymuje we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną, wkraplając do niej przy silnym mieszaniu 2,75 ml 1 n roztworu wodnego węglanu potasu, po czym miesza się dalej w ciągu 1 godziny. Po ochłodzeniu odsącza się wydzielony osad, przemywa go metanolem i suszy w temperaturze 50°C. Otrzymuje się 1,8 g (wydajność 95% wydajności teoretycznej) 1,4-dwuwodoro-1- metylo- 7-[2-(5-nitro- 2-furylo)- winylo]-4-keto-1,8- naftyrydyno-3-karboksylanu potasu.

Wyniki analizy:
obliczono dla $C_{16}H_{10}N_3O_6K$
C — 50,65%; H — 2,66%; N — 11,06%; K — 10,31%;
znaleziono:
C — 50,77%; H — 2,92%; N — 11,33%; K — 10,22%.

Przykład XII. W taki sam sposób jak w przykładzie I wytwarza się kwas 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2- furylo)- winylo]-1,8- naftyrydynokarboksylowy-3. Następnie sporządza się zawiesinę 3 g otrzymanego jak wyżej produktu w 90 ml dwumetyloformamidu. Dodaje się 1,28 g bezwodnego węglanu potasowego oraz 2,9 g chlorowodorku chlorku 3-dwumetyloaminopropylu i ogrzewa w temperaturze 80°C w ciągu 20 godzin ciągle mieszając. Mieszaninę reakcyjną zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem, do pozostałości dodaje się 10% kwas solny, odwirowuje, do osadu dodaje się 10% kwas solny i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przemywa się acetonem i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidu, otrzymując 2,1 g (wydajność 50%) żółtych kryształków chlorowodorku kwasu 1,4-dwuwodoro-1-(3-dwumetyloaminopropylo-7-[2(5-nitro- 2-furylo)- winylo]-4-keto-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3, rozkładającego się w temperaturze 271°—273°C.

Wyniki analizy:
obliczono dla $C_{20}H_{20}N_4O_6 \cdot HCl \cdot {}^1/_2 H_2O$
C — 52,46%; H — 4,84%; N — 12,24%; Cl — 7,74%;
znaleziono:
C — 52,69%; H — 4,97%; N — 11,88%; Cl — 8,20%.

Przykład XIII. W taki sam sposób jak w przykładzie I wytwarza się kwas 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro- 2-furylo)- winylo]-1,8- naftyrydynokarboksylowy-3. Sporządza się zawiesinę 16,4 g otrzymanego jak wyżej produktu w 164 ml dwumetyloformamidu. Dodaje się do niej 12,2 g trójetyloaminy oraz 10,3 g chlorowodorku chlorku 2-dwuetyloaminoetylu i mieszaninę ogrzewa mieszając w temperaturze 80°—85° w ciągu 1 godziny. Po ostudzeniu dodaje się 11 ml stężonego kwasu solnego. Po ochłodzeniu wydzielone kryształy odsącza się, przemywa kolejno wodą, acetonem i eterem oraz przekrystalizowuje z sulfotlenku dwumetylowego, otrzymując 20,1 g (wydajność: 85,2%) żółtych drobnych igieł chlorowodorku kwasu 1-(2-dwuetyloaminoetylo)-1,4- dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2-furylo)-winylo]-4- keto-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3, rozkładającego się w temperaturze około 270°C (zmiana barwy na brązową).

Przykład XIV. W taki sam sposób jak w przykładzie I wytwarza się kwas 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro- 2-furylo)- winylo]- 1,8-naftyrydynokarboksylowy-3. Do 164 ml dwumetyloformamidu dodaje się 16,4 g otrzymanego jak wyżej produktu oraz 10,3 g chlorowodorku chlorku 2-dwumetyloaminoetylu. Mieszaninę ogrzewa się, mieszając, na łaźni w temperaturze 110°—120°C. Dodaje się do niej kroplami w ciągu 20 minut roztwór sporządzony z 9 g węglanu potasowego w 37,5 ml glikolu etylenowego i ogrzewa w tej samej temperaturze w ciągu dalszych 40 minut. Mieszaninę reakcyjną poddaje się obróbce w taki sam sposób jak w przykładzie XII, otrzymując 17,5 g (wydajność: 74%) chlorowodorku kwasu 1-(2-dwuetyloaminoetylo)-1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2- furylo)-winylo]-4-keto-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3.

Przykład XV. W taki sam sposób jak w przykładzie I wytwarza się kwas 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2- furylo)-winylo]- 1,8-naftyrydynokarboksylowy-3. Sporządza się zawiesinę 3,27 g otrzymanego jak wyżej produktu w 66 ml dwumetyloformamidu. Dodaje się do niej 2,35 g bezwodnego węglanu potasowego oraz 3,44 g chlorowodorku chlorku 2-dwuetyloaminoetylu. Mieszaninę ogrzewa się mieszając w temperaturze 80°—85°C w ciągu 5 godzin. Po ostudzeniu wydzielone kryształy odsącza się, przemywa kolejno wodą, acetonem oraz eterem i przekrystalizowuje z sulfotlenku dwumetylowego. Otrzymuje się 2,9 g (wydajność 68%) żółtych igieł kwasu 1-(2-dwuetyloaminoetylo)- 1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-4-keto- 1,8-naftyrydynokarboksylowego-3, rozkładającego się w temperaturze 221°—222°C.

Wyniki analizy:
obliczono dla
$C_{21}H_{22}N_4O_6$: C — 59,15%; H — 4,80%; N — 13,14%;
znaleziono: C — 58,91%; H — 4,97%; N — 12,93%.

Do roztworu 4,26 g tego produktu w 520 ml ciepłego acetonu dodaje się roztwór 1,06 g kwasu metanosulfonowego w 10 ml ciepłego acetonu. Powstaje natychmiast osad, który odsącza się po ochłodzeniu i suszy, otrzymując 5,06 g (wydajność 96,7% wydajności teoretycznej) metanosulfonianu kwasu 1-(2-dwuetyloaminoetylo)- 1,4-dwuwodoro- 7-[2-(5-nitro-2- furylo)- winylo]-4-keto- 1,8-naftyrydynokarboksylowego-3 w postaci żółtego proszku, który rozkłada się w temperaturze 264—266°C.

Wyniki analizy:
obliczono dla $C_{21}H_{22}N_4O_6 \cdot CH_3SO_3H$
C — 50,57%; H — 5,02%; N — 10,72%;
znaleziono: C — 50,15%; H — 5,05%; N — 10,69%.

3,26 g kwasu 1-(2-dwuetyloaminoetylo)-1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2- furylo)-winylo]-4- keto-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3 rozpuszcza się w 400 ml ciepłego acetonu i do roztworu wkrapla mieszając roztwór 6,3 g siarczanu dwumetylu w 25 ml acetonu. Po upływie kilku minut zaczynają krystalizować żółte igły. Ogrzewa się łagodnie pod chłodnicą zwrotną jeszcze w ciągu 30 minut, a następnie chłodzi i odsącza osad. Po wysuszeniu otrzymuje się 3,9 g (wydajność 71,0% wydajności teoretycznej) dwumetylosiarczanu kwasu 1-(2-dwuetyloaminoetylo)-1,4-dwuwodoro-7-[2-(5- nitro-2-furylo)-winylo]-4-keto-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3, który rozkłada się w temperaturze 255°C.

Wyniki analizy: obliczono dla $C_{21}H_{22}N_4O_6 \cdot C_2H_6SO_4$
C — 49,99%; H — 5,11%; N — 10,14%;
znaleziono: C — 49,67%; H — 5,10%; N — 10,13%.

3,26 g kwasu 1-(2-dwuetyloaminoetylo)- 1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro- 2-furylo)-winylo]-4- keto-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3 rozpuszcza się w 400 ml ciepłego acetonu i do roztworu wkrapla mieszając roztwór 14,2 g jodku metylu w 35 ml acetonu. Mieszaninę utrzymuje się we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin i następnie chłodzi. Odsącza się powstały osad i suszy go, otrzymując 5,17 g (wydajność 91,3% wydajności teoretycznej) kompleksu jodku metylu z kwasem 1-(2-dwuetyloaminoetylo)- 1,4-dwuwodoro- 7-[2-(5-nitro-2-furylo)-winylo]-4-keto- 1,8-naftyrydynokarboksylowego-3, który rozkłada się w temperaturze 260°C.

Wyniki analizy: obliczono dla $C_{21}H_{22}N_4O_6 \cdot CH_3J$
C — 46,49%; H — 4,43%; N — 9,86%;
znaleziono: C — 46,64%; H — 4,71%; N — 9,38%.

Przykład XVI. W taki sam sposób jak w przykładzie I wytwarza się kwas 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2- furylo)- winylo]-1,8- naftyrydynokarboksylowy-3. Sporządza się roztwór 0,98 g otrzymanego jak wyżej produktu w 30 ml gorącego dwumetyloformamidu. Do tego roztworu dodaje się kroplami, w temperaturze 110°—120°C w ciągu 3 godzin, równocześnie roztwory 1,33 g węglanu potasowego w 8 ml glikolu etylenowego oraz 1,72 g chlorowodorku chlorku 2-etyloaminoetylu w 15 ml dwumetyloformamidu. Mieszaninę ogrzewa się, mieszając, w tej samej temperaturze w ciągu dalszych 2 godzin.

Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 2 ml stężonego kwasu solnego, zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem i wylewa do 50 ml wody. Wydzielone kryształy odwirowuje się, przemywa należycie wodą i suszy, otrzymując 1,04 g (wydajność 80,0%) żółtawo-brązowego proszku. Proszek ten przekrystalizowuje się z dwumetyloformamidu, otrzymując żółte kryształy kwasu 1-(2-etyloaminoetylo)- 1,4-dwuwodoro-7-[2- (5-nitro-2-furylo)- winylo]-4- keto-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3, topniejącego w temperaturze powyżej 280°C.

Wyniki analizy: obliczono dla $C_{19}H_{18}N_4O_6 \cdot HCl$
C — 52,48%; H — 4,40%; N — 12,89%;
znaleziono: C — 52,37%; H — 4,91%; N — 12,52%.

Przykład XVII. W taki sam sposób jak w przykładzie I wytwarza się kwas 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro- 2-furylo)- winylo]-1;8- naftyrydynokarboksylowy-3. Sporządza się zawiesinę 3,27 g otrzymanego jak wyżej produktu w 65 ml dwumetyloformamidu.

Do mieszaniny dodaje się 6,24 g chlorku 3-dwuetyloamino-2-metylopropylu oraz 1,22 g trójetyloaminy. Mieszaninę ogrzewa się mieszając w temperaturze 80°—90°C w ciągu 2 godzin. Po ostudzeniu dodaje się 6 ml stężonego kwasu solnego i oziębia lodem. Wydzielone kryształy odsącza się, przemywa kolejno wodą oraz metanolem i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidu. Otrzymuje się 3,62 g (wydajność 72%) żółtego krystalicznego proszku chlorowodorku kwasu 1-(3-dwuetyloamino-2-metylopropylo)-1,4- dwuwodoro-7-[2-(5-nitro- 2-furylo)-winylo]- 4-keto- 1,8-naftyrydynokarboksylowego-3, rozkładającego się w temperaturze 248°—250°C.

Wyniki analizy:
obliczono dla $C_{23}H_{26}N_4O_6 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$
C — 55,25%; H — 5,64%; N — 11,21%;
znaleziono: C — 55,01%; H — 5,70%; N — 11,09%.

Przykład XVIII. W taki sam sposób jak w przykładzie I wytwarza się kwas 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2- furylo)- winylo]-1,8- naftyrydynokarboksylowy-3. Następnie sporządza się zawiesinę 1,64 g otrzymanego jak wyżej produktu w 33 ml dwumetyloformamidu. Do tego dodaje się 0,69 g bezwodnego węglanu potasowego oraz 1,19 g bromku fenacylu i mieszaninę ogrzewa mieszając w temperaturze 80°C w ciągu godziny. Wydzielone kryształy odsącza się na gorąco, przemywa kolejno dwumetyloformamidem oraz wodą i przekrystalizowuje z dwuetyloformamidu. Otrzymuje się 1,55 g (wydajność: 69,5%) żółtego krystalicznego proszku kwasu 1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2-furylo)-winylo]-4-keto-1- fenacylo- 1,8-naftyrydynokarboksylowego-3, topniejącego w temperaturze powyżej 280°C.

Wyniki analizy: obliczono dla $C_{23}H_{15}N_3O_7$

C — 62,02%; H — 3,39%; N — 9,44%;
znaleziono: C — 61,83%; H — 3,69%; N — 9,64%.

Przykład XIX. W taki sam sposób jak w przykładzie I wytwarza się ester etylowy kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro- 2-furylo)-winylo]-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3. Sporządza się zawiesinę 0,71 g otrzymanego jak wyżej produktu w 10 ml dwumetyloformamidu. Do tego dodaje się 0,97 g bezwodnego węglanu potasowego oraz 0,94 g jodku etylu i mieszaninę ogrzewa na wrzącej łaźni wodnej w ciągu 4 godzin. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną wlewa się do 50 ml wody i wydzieloną substancję odwirowuje, otrzymując ciemnobrązowy proszek.

Proszek ten rozpuszcza się w chloroformie, chromatografuje na tlenku glinu (20 g) i wymywa chloroformem. Eluat odparowuje się do sucha i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidu, otrzymując 0,19 g (wydajność 24%) żółtych blaszek estru etylowego kwasu 1-etylo-1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2-furylo)-winylo]-4-keto-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3, rozkładającego się w temperaturze 268°—269°C. Następnie do 40 ml stężonego kwasu solnego dodaje się 2,0 g otrzymanego jak wyżej estru etylowego kwasu 1-etylo-1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro- 2-furylo)-winylo]-4-keto- 1,8-naftyrydynokarboksylowego-3 i mieszaninę ogrzewa w temperaturze 100°—105°C w ciągu 10 godzin.

Po ostudzeniu dodaje się wody i wydzielony ciemnobrązowy proszek odsącza się i suszy. Proszek ekstrahuje się dużym nadmiarem chloroformu, ekstrakt przepuszcza przez kolumnę (12x2 cm) z żelem krzemionkowym i wymywa chloroformem. Eluat odparowuje się do sucha i przekrystalizowuje z kwasu octowego, otrzymując 1,1 g (wydajność 59,3%) żółtych igieł kwasu 1-etylo-1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-4-keto-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3, rozkładającego się w temperaturze 278°—279°C.

Przykład XX. W ten sam sposób jak w przykładzie I wytwarza się ester etylowy kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro- 2-furylo)-winylo]- 1,8-naftyrydynokarboksylowego-3. Sporządza się zawiesinę 12,4 g otrzymanego jak wyżej produktu w 168 ml dwumetyloformamidu. Dodaje się do niej 12,1 g bezwodnego węglanu potasowego oraz 11,9 g jodku n-propylu i mieszaninę ogrzewa w temperaturze 80°—85°C w ciągu 1,5 godziny. Po ostudzeniu odsącza się wydzielone kryształy i rozpuszcza w chloroformie.

Nierozpuszczoną pozostałość usuwa się przez filtrację. Przesącz odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość przekrystalizowuje z mieszaniny chloroformu i metanolu, otrzymując 8,3 g (wydajność 60%) żółtych igieł estru etylowego kwasu 1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2-furylo)-winylo]-4-keto-1-n-propylo- 1,8-naftyrydynokarboksylowego-3, rozkładającego się w temperaturze 257°—258°C.

Wyniki analizy: obliczono dla $C_{20}H_{19}N_3O_6$

C — 60,45%; H — 4,82%; N — 10,57%;
znaleziono: C — 60,31%; H — 5,03%; N — 10,87%.

Do mieszaniny 4 ml stężonego kwasu solnego i 36 ml 90% kwasu octowego dodaje się 4,0 g otrzymanego jak wyżej estru etylowego kwasu 1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo)-4-keto-1-n-propylo-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 110°—120°C w ciągu godziny. Po ostudzeniu wydzielone kryształy odsącza się i przekrystalizowuje z kwasu octowego, otrzymując 2,63 g (wydajność 70,9%) żółtych igieł kwasu 1,4-dwuwodoro- 7-[2-(5-nitro- 2-furylo)-winylo]-4-keto- 1-n-propylo-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3, rozkładającego się w temperaturze 277°—278°C.

Przykład XXI. W taki sam sposób jak w przykładzie I wytwarza się ester etylowy kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro- 2-furylo)-winylo]-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3.

Sporządza się zawiesinę 12,4 g otrzymanego jak wyżej produktu w 186 ml dwumetyloformamidu i dodaje do niej 12,1 g bezwodnego węglanu potasowego oraz 6,6 ml bromku izopropylu. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 80°—85°C w ciągu godziny. Po ostudzeniu dodaje się taką samą objętość wody i wydzielone kryształy odsącza. Kryształy te rozpuszcza się w chloroformie, przepuszcza przez kolumnę z tlenkiem i wymywa chloroformem. Eluat odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i przekrystalizowuje z mieszaniny metanolu i chloroformu, otrzymując 6 g (wydajność 48%) żółtych igieł estru etylowego kwasu 1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-4-keto- 1-izopropylo-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3, rozkładającego się w temperaturze 235°—237°C.

Wyniki analizy dla $C_{20}H_{19}N_3O_6$
obliczono: C — 60,45%; H — 4,82%; N — 10,57%;
znaleziono: C — 60,09%; H — 4,96%; N — 10,71%.

Do mieszaniny 1,5 ml stężonego kwasu solnego i 13,5 ml 90% kwasu octowego dodaje się 1,45 g otrzymanego jak wyżej estru etylowego kwasu 1,4-dwuwodoro-7- [2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-4-keto- 1-izopropylo- 1,8-naftyrydynokarboksylowego-3. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 110°—120°C w ciągu 1 godziny. Po ostudzeniu wydzielone kryształy odsącza się i przekrystalizowuje z kwasu octowego, otrzymując 0,89 g (wydajność 65,9% żółtych igieł kwasu 1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-4- keto-1-izopropylo- 1,8-naftyrydynokarboksylowego-3, topniejącego w temperaturze powyżej 280°C.

Przykład XXII. W taki sam sposób jak w przykładzie I wytwarza się ester etylowy kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro- 2-furylo)-winylo]-1,8-naftyrydynokarboksylowy-3. Sporządza się zawiesinę 12,4 g otrzymanego jak wyżej produktu w 190 ml dwumetyloformamidu, dodaje do niej 12,1 g bezwodnego węglanu potasowego oraz 6,1 ml bromku allilu i ogrzewa mieszając w temperaturze 80°—90°C w ciągu godziny, a w temperaturze 100°—110°C w ciągu następnej godziny. Mieszaninę reakcyjną odstawia się na noc w temperaturze pokojowej. Wydzielone kryształy odsącza się, przemywa wodą i przekrystalizowuje z chloroformu, otrzymując 4,97 g (wydajność 36%) żółtych kryształów

estru etylowego kwasu 1-allilo-1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-4-keto- 1,8-naftyrydynokarboksylowego-3, rozkładającego się w temperaturze 235°—238°C.

Wyniki analizy: obliczono dla $C_{20}H_{17}N_3O_6$
C — 60,75%; H — 4,34%; N — 10,63%;
znaleziono: C — 60,34%; H — 4,36%; N — 11,04%.

2,5 g otrzymanego jak wyżej estru etylowego kwasu 1-allilo-1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro- 2-furylo)- winylo]-4-keto- 1,8-naftyrydynokarboksylowego-3 dodaje się do mieszaniny 3 ml stężonego kwasu solnego i 27 ml 90% kwasu octowego i ogrzewa w temperaturze 110° w ciągu godziny. Następnie mieszaninę reakcyjną oziębia się, wydzielone kryształy odsącza i przekrystalizowuje z kwasu octowego. Otrzymuje się 1,77 g (wydajność 69%) żółtych igieł kwasu 1-allilo-1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-4-keto- 1,8-naftyrydynokarboksylowego-3, rozkładającego się w temperaturze 277°—278°C.

Przykład XXIII. W taki sam sposób jak w przykładzie I wytwarza się ester etylowy kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro -2- furylo)-winylo]-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3. Sporządza się zawiesinę 7,1 g otrzymanego jak wyżej produktu w 140 ml dwumetyloformamidu. Do zawiesiny dodaje się 8,28 g bezwodnego węglanu potasowego oraz 3,7 g jednochloroacetonu i mieszaninę ogrzewa mieszając na łaźni o temperaturze 80°C w ciągu 20 minut. Po ostudzeniu wydzielone kryształy odsącza się, przemywa wodą i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidu. Otrzymuje się 3,49 g (wydajność: 42,5%) żółtych igieł estru etylowego kwasu 1-acetonylo-1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro- 2-furylo)- winylo]-4-keto-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3, topniejącego w temperaturze powyżej 280°C.

Wyniki analizy: obliczono dla $C_{20}H_{17}O_7N_3$
C — 58,39%; H — 4,17%; N — 10,22%;
znaleziono: C — 58,47%; H — 4,36%; N — 10,57%.

Do mieszaniny 6 ml stężonego kwasu solnego i 54 ml 90% kwasu octowego dodaje się 3,28 g otrzymanego jak wyżej estru etylowego kwasu 1-acetonylo-1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro- 2-furylo)-winylo]- 4-keto-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3 i ogrzewa łagodnie pod chłodnicą zwrotną w ciągu godziny. Mieszaninę reakcyjną oziębia się, wydzielone kryształy odsącza, przemywa acetonem i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidu. Otrzymuje się 2,59 g (wydajność: 88%) drobnych żółtych igieł kwasu 1-acetonylo-1,4- dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2-furylo)-winylo]-4-keto-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3, topniejącego w temperaturze powyżej 280°C.

Przykład XXIV. W taki sam sposób jak w przykładzie I wytwarza się ester etylowy kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3. Sporządza się zawiesinę 12,4 g otrzymanego jak wyżej produktu w 190 ml dwumetyloformamidu i dodaje do niej 12,1 g bezwodnego węglanu potasowego oraz 12,0 g bromku benzylu i ogrzewa w temperaturze 80°—85°C w ciągu 1,5 godziny ciągle mieszając. Mieszaninę reakcyjną odstawia się na noc. Wydzielone kryształy odsącza się, przemywa wodą i przekrystalizowuje z chloroformu. Otrzymuje się 6,2 g (wydajność: 40%) drobnych żółtych igieł estru etylowego kwasu 1-benzylo-1,4- dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2- furylo)-winylo]- 4-keto- 1,8-naftyrydynokarboksylowego-3, rozkładającego się w temperaturze 243°—245°C.

Wyniki analizy: obliczono dla $C_{24}H_{19}N_3O_6$
C — 64,71%; H — 4,30%; N — 9,43%;
znaleziono: C — 64,40%; H — 4,36%; N — 9,72%.

2,2 g otrzymanego jak wyżej estru etylowego kwasu 1-benzylo-1,4- dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2-furylo)-winylo]-4-keto-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3 dodaje się do mieszaniny 6,5 ml stężonego kwasu solnego i 15,5 ml 90% kwasu octowego. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 110°C w ciągu godziny. Po ostudzeniu wydzielone kryształy odsącza się i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidu, otrzymując 1,72 g (wydajność 84%) żółtych drobnych igieł kwasu 1-benzylo-1,4-dwuwodoro-7-[2(5-nitro-2-furylo)- winylo]-4-keto-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3, topniejącego w temperaturze powyżej 280°C.

Przykład XXV. W taki sam sposób jak w przykładzie I wytwarza się ester etylowy kwasu 4-hydroksy-7-[2- (5-nitro-2-furylo)-winylo]-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3. Sporządza się zawiesinę 3,55 g otrzymanego jak wyżej produktu w 71 ml dwumetyloformamidu. Do zawiesiny dodaje się 1,38 g bezwodnego węglanu potasowego oraz 4,32 g bromku p-nitrobenzylu i mieszaninę ogrzewa mieszając w temperaturze 80°C w ciągu godziny. Po oziębieniu lodem wydzielone kryształy odsącza się, przemywa wodą i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidu. Otrzymuje się 2,64 g (wydajność 54%) drobnych żółtych igieł estru etylowego kwasu 1,4-dwuwodoro-1-p- nitrobenzylo-7-[2-(5-nitro- 2-furylo)-winylo]- 4-keto-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3, rozkładającego się w temperaturze 273—275°C.

Wyniki analizy: obliczono dla $C_{24}H_{18}N_4O_8$
C — 58,77%; H — 3,70%; N — 11,43%;
znaleziono: C — 58,73%; H — 3,85%; N — 11,42%.

1,64 g otrzymanego jak wyżej estru etylowego kwasu 1,4-dwuwodoro-1-p- nitrobenzylo-7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-keto- 1,8-naftyrydynokarboksylowego-3 dodaje się do mieszaniny 3 ml stężonego kwasu solnego i 27 ml kwasu octowego. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu godziny. Po ostudzeniu wydzielone kryształy odsącza się, przemywa acetonem i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidu. Otrzymuje się 1,49 g (wydajność 96%) żółtych igieł kwasu 1,4-dwuwodoro-1-p-nitrobenzylo -7- [2-(5-nitro -2- furylo)-winylo]-4-keto- 1,8-naftyrydynokarboksylowego-3, topniejącego w temperaturze powyżej 280°C.

Przykład XXVI. W taki sam sposób jak w przykładzie I wytwarza się ester etylowy kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2- furylo)-winylo]-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3. Sporządza się zawiesinę otrzymanego jak wyżej produktu w 150 ml dwu-

metyloformamidu. Do zawiesiny dodaje się 2,75 g bezwodnego węglanu potasowego oraz 3,7 g jednochlorooctanu etylu i ogrzewa w temperaturze 80°C w ciągu godziny. Mieszaninę reakcyjną zatęża się następnie pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodaje się wody, wydzieloną substancję odsącza się, rozpuszcza w chloroformie i oczyszcza chromatograficznie na tlenku glinu. Eluat chloroformowy odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, pomarańczowo-czerwoną pozostałość przemywa acetonem i następnie przekrystalizowuje z mieszaniny chloroformu i octanu etylu. Otrzymuje się 6,0 g (wydajność: 68%) żółtych drobnych igieł estru etylowego kwasu 1-etoksykarbonylometylo-1,4- dwuwodoro-7-[2- (nitro-2-furylo)-winylo]-4-keto-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3, rozkładającego się w temperaturze 218°—220°C.

Wyniki analizy: obliczono dla $C_{21}H_{19}N_3O_8$
C — 57,10%; H — 4,30%; N — 9,52%;
znaleziono: C — 57,27%; H — 4,46%; N — 9,66%.

Do mieszaniny 3 ml stężonego kwasu solnego i 27 ml 90% kwasu octowego dodaje się 2,2 g otrzymanego jak wyżej produktu i mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Po ostudzeniu wydzielone kryształy odsącza się i przekrystalizowuje z sulfotlenku dwumetylowego, otrzymując 1,7 g (wydajność: 83%) żółtych igieł kwasu 1-karboksylometylo- 1,4-dwuwodoro- 7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]- 4-keto- 1,8-naftyrydynokarboksylowego-3, topniejącego w temperaturze 280°C.

Przykład XXVII. W taki sam sposób jak w przykładzie I wytwarza się ester etylowy kwasu 4-hydroksy- 7-[2-(5-nitro-2-furylo)-winylo]-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3. Sporządza się zawiesinę 7,1 g otrzymanego jak wyżej produktu w 250 ml dwumetyloformamidu. Do zawiesiny dodaje się 8 g bezwodnego węglanu potasowego oraz 3,8 g kwasu jednochlorooctowego i mieszaninę ogrzewa w temperaturze 80°C w ciągu 5 godzin. Po ostudzeniu wydzielone kryształy odsącza się, przemywa wodą i przekrystalizowuje z sulfotlenku dwumetylowego. Otrzymuje się 4 g (wydajność 48,2%) żółtych drobnych igieł estru etylowego kwasu 1 karboksylometylo- 1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro- 2-furylo)-winylo]-4-keto-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3, topniejącego w temperaturze powyżej 280°C.

Wyniki analizy: obliczono dla $C_{19}H_{15}N_3O_8$
C — 55,20%; H — 3,63%; N — 10,20%;
znaleziono: C — 54,65%; H — 3,63%; N — 10,61%.

Do mieszaniny 2 ml stężonego kwasu solnego i 18 ml 90% kwasu octowego dodaje się 2,03 g otrzymanego jak wyżej estru etylowego kwasu 1-karboksylometylo- 1,4-dwuwodoro- 7-[2-(5-nitro-2-furylo)-winylo]-4-keto-1,8- naftyrydynokarboksylowego-3. Mieszaninę ogrzewa się na łaźni w temperaturze 120°C w ciągu 2 godzin. Po ostudzeniu wydzielone kryształy odsącza się i sporządza ich zawiesinę w 40 ml wody. Do zawiesiny dodaje się wodnego roztworu wodorotlenku potasu aż do osiągnięcia pH = 9. Niewielką ilość nierozpuszczonej substancji usuwa się przez filtrację. Przesącz zakwasza się, wydzielone kryształy odsącza i przekrystalizowuje z sulfotlenku dwumetylowego. Otrzymuje się 1,3 g (wydajność: 67,2%) żółtych kryształów kwasu 1-karboksylometylo- 1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-4-keto-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3, topniejącego w temperaturze powyżej 280°C.

Przykład XXVIII. W taki sam sposób jak w przykładzie I wytwarza się ester etylowy kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2-furylo)-winylo]- 1,8-naftyrydynokarboksylowego-3. Sporządza się zawiesinę 1,8 g otrzymanego jak wyżej produktu w 36 ml dwumetyloformamidu, do tego dodaje się 3,5 g bezwodnego węglanu potasowego oraz 1,7 g chlorowodorku chlorku 2-dwuetyloaminoetylu i ogrzewa mieszając w temperaturze 90°—100°C w ciągu 2,5 godziny.

Mieszaninę reakcyjną odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość traktuje wodą. Otrzymany ciemnobrązowy proszek rozpuszcza się w chloroformie, oczyszcza chromatograficznie na tlenku glinu, po czym wymywa chloroformem. Eluat odparowuje się do sucha i pozostałość przekrystalizowuje z octanu etylu i następnie z etanolu, otrzymując 0,92 g pomarańczowo-żółtych kryształów. Kryształy rozpuszcza się na gorąco w 100 ml etanolu. Po ostudzeniu w temperaturze pokojowej dodaje się do tego 13 ml 10% kwasu solnego, przy czym wydziela się żółty proszek. Kryształy odsącza się i suszy otrzymując 0,84 g chlorowodorku estru etylowego kwasu 1-(2-dwuetyloaminoetylo)-1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2- furylo)_ winylo]- 4-keto- 1,8-naftyrydynokarboksylowego-3, rozkładającego się w temperaturze 240°C.

Wyniki analizy:
obliczono dla $C_{23}H_{28}N_4O_6 \cdot HCl \cdot {}^1/_2 H_2O$
C — 55,25%; H — 5,64%; N — 11,21%;
znaleziono: C — 55,30%; H — 5,50%; N — 11,12%.

0,6 g otrzymanego jak wyżej chlorowodorku estru etylowego kwasu 1-(2-dwuetyloaminoetylo)- 1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]-4-keto-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3 dodaje się do mieszaniny 0,6 ml stężonego kwasu solnego i 5,4 ml 90% kwasu octowego. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu godziny. Po ostudzeniu wydzielone kryształy odsącza się i przekrystalizowuje z sulfotlenku dwumetylowego, otrzymując 0,45 g żółtych igieł chlorowodorku kwasu 1-(2-dwuetyloamino)- 1,4-dwuwodoro- 7-[2-(5-nitro- 2-furylo)-winylo]- 4-keto- 1,8-naftyrydynokarboksylowego-3, rozkładającego się w temperaturze około 270°C (zmiana barwy na brązową).

Przykład XXIX. W taki sam sposób jak w przykładzie I wytwarza się ester etylowy kwasu 4-hydroksy -7- [2-(5-nitro-2-furylo)-winylo]-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3. Sporządza się zawiesinę 3,55 g otrzymanego jak wyżej produktu w 71 ml dwumetyloformamidu. Do zawiesiny dodaje się 1,38 g bezwodnego węglanu potasowego oraz 4,1 g 2-bromopropionianu etylu i ogrzewa mieszając w temperaturze 80°C w ciągu 30 minut.

Mieszaninę reakcyjną zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem i do pozostałości dodaje się wody.

Wydzieloną substancję odsącza się, rozpuszcza w chloroformie i oczyszcza chromatograficznie na tlenku glinu. Eluat chloroformowy odparowuje się do sucha i pozostałość przekrystalizowuje z mieszaniny chloroformu i metanolu. Otrzymuje się 3,36 g (wydajność: 73,8%) żółtego krystalicznego proszku estru etylowego kwasu 1-(1-etoksykarbonyloetylo)-1,4-dwuwodoro- 7-[2-(5-nitro-2- furylo)-winylo]-keto- 1,8-naftyrydynokarboksylowego-3, rozkładającego się w temperaturze 218°C.

Wyniki analizy: obliczono dla $C_{22}H_{21}N_3O_8$
C — 58,02%; H — 4,65%; N — 9,23%;
znaleziono: C — 57,98%; H — 4,53%; N — 9,07%.

2,28 g otrzymanego jak wyżej estru etylowego kwasu 1-(1-etoksykarbonyloetylo)-1,4- dwuwodoro-7-[2-(5-nitro- 2-furylo)-winylo]-4-keto- 1,8-naftyrydynokarboksylowego-3 dodaje się do mieszaniny 4,5 ml stężonego kwasu solnego i 40,5 ml 90% kwasu octowego. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Po ostudzeniu wydzielone kryształy odsącza się, przemywa acetonem i przekrystalizowuje z sulfotlenku dwumetylowego. Otrzymuje się 1,7 g (wydajność: 85%) żółtych drobnych igieł kwasu 1-(1-karboksyloetylo)-1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2-furylo)-winylo]-4-keto- 1,8-naftyrydynokarboksylowego-3, topniejącego w temperaturze powyżej 280°C.

Wyniki analizy: obliczono dla $C_{18}H_{13}N_3O_8 \cdot {}^1/_2 H_2O$
C — 52,95%; H — 3,46%; N — 10,29%;
znaleziono: C — 52,55%; H — 3,40%; N — 10,16%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania podstawionych w pozycji 1 kwasów 1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]- 4-keto- 1,8-naftyrydynokarboksylowych-3 o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy, alkenylowy, ketoalkilowy lub rodnik aryloalkilowy, w którym pierścień aromatyczny może być podstawiony przez grupę nitrową, rodnik karboksyalkilowy lub rodnik aminoalkilowy, który może być podstawiony jednym lub dwoma rodnikami alkilowymi, **znamienny tym**, że na ester alkilowy kwasu 4-hydroksy-7-metylo-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3 o wzorze 2, w którym R oznacza niższy rodnik alkilowy, działa się 5 nitrofurfurolem lub jego pochodnymi funkcyjnymi o wzorze 3, w którym Y oznacza grupę aldehydową, lub wywodzące się z niej grupy funkcyjne, w celu wytworzenia estru alkilowego kwasu 4-hydroksy-7-[2-(5-

nitro- 2-furylo)-winylo]- 1,8-naftyrydynokarboksylowego-3, o wzorze 4, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a następnie otrzymany produkt hydrolizuje się w celu przeprowadzenia go w kwas 4-hydroksy-7-[2-(5-nitro-2-furylo)-winylo]- 1,8-naftyrydynokarboksylowy-3, na który następnie działa się halogenkiem o wzorze 7, w którym X oznacza atom chlorowca, a R_1 ma wyżej podane znaczenie, albo na produkt o wzorze 4, w którym R ma wyżej podane znaczenie, działa się halogenkiem o wzorze 8, w którym R_2 oznacza rodnik alkoksykarbonyloalkilowy lub ma znaczenie podane w odniesieniu do R_1, zaś X ma wyżej podane znaczenie, w celu otrzymania estru alkilowego podstawionego w położeniu 1 kwasu 1,4-dwuwodoro-7-[2-(5-nitro-2-furylo)- winylo]- 4-keto- 1,8-naftyrydynokarboksylowego-3 o wzorze 6, w którym R i R_2 mają wyżej podane znaczenie i następnie otrzymany w ten sposób produkt poddaje się hydrolizie.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję estru alkilowego kwasu 4-hydroksy-7-metylo-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3 z 5-nitrofurfurolem lub jego pochodnymi funkcyjnymi prowadzi się w temperaturze 50°—160°C, w obecności jednego z następujących czynników kondensujących, takich jak kwas siarkowy, kwas solny, kwas fosforowy, bezwodnik octowy, kwas octowy, kwas mrówkowy, chlorek cynku, chlorek glinu lub ich mieszaniny.

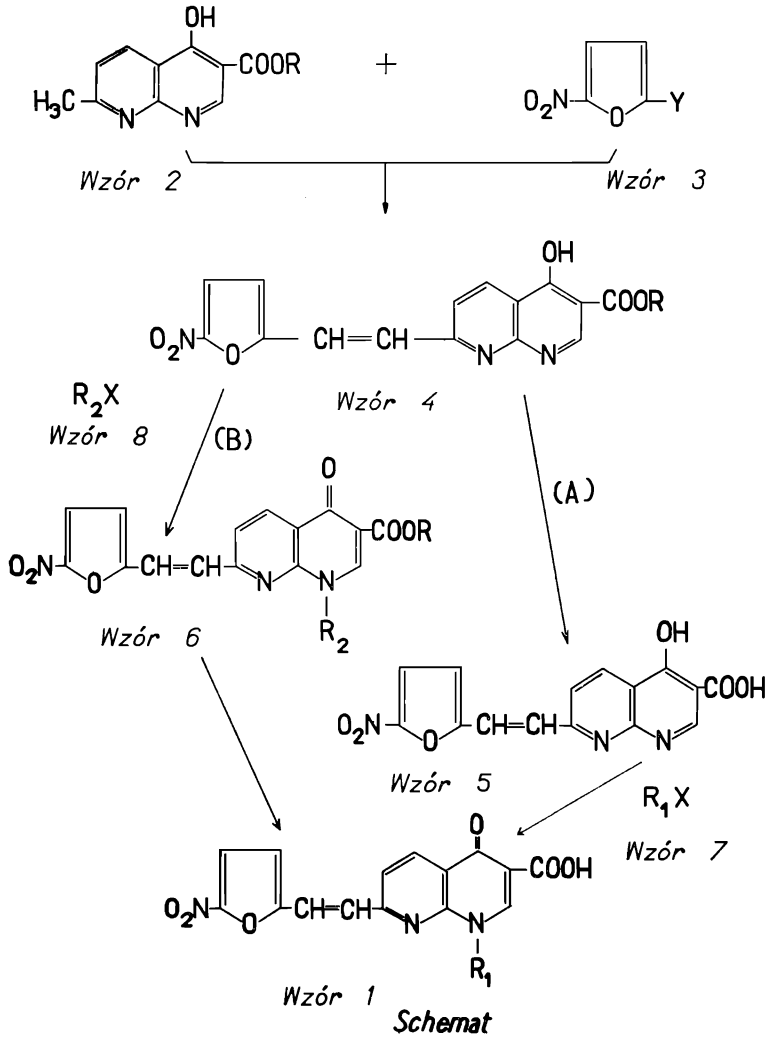
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 110°—120°C w mieszaninie kwasu octowego i bezwodnika octowego.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrolizę prowadzi się w temperaturze 50°—150°C w środowisku rozpuszczalnika, takiego jak woda, wodny roztwór kwasu octowego, dioksan, dwumetyloformamid, acetonitryl, chloroform lub w ich mieszaninie, w obecności kwasu mineralnego, takiego jak kwas solny, kwas siarkowy, kwas fosforowy lub kwas nadchlorowy.

5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że hydrolizę prowadzi się w temperaturze 100°—110°C w mieszaninie wody, kwasu octowego i kwasu solnego.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcje z halogenkami prowadzi się w temperaturze 20—150°C, w niższym alkoholu alifatycznym, w obecności środka wiążącego kwas.

7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że reakcję z halogenkami prowadzi się w temperaturze 80°—110°C w dwumetyloformamidzie w obecności węglanu potasowego.


OH
COOR
H_3C
N
N
+
O_2N
O
Y
Wzór 2
Wzór 3
OH
COOR
O_2N
O
CH=CH
N
N
Wzór 4
R_2X
Wzór 8
(B)
(A)
O
COOR
O_2N
O
CH=CH
N
N
R_2
Wzór 6
OH
COOH
O_2N
O
CH=CH
N
N
Wzór 5
R_1X
Wzór 7
O
COOH
O_2N
O
CH=CH
N
N
R_1
Wzór 1

Schemat