



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

250698
(11) (B2)

[51] Int. Cl.⁴
C 07 D 471/06

(22) Přihlášeno 25 04 85

(21) [PV 8906-85]

(32) [31] [33] Právo přednosti od 26 04 84
[84963] Japonsko

(40) Zveřejněno 18 09 86

(45) Vydáno 15 07 88

(72)

Autor vynálezu

NARITA HIROKAZU, TOYAMA, KONISHI YOSHINORI, TAKAOKA,
NITTA JUN, NAMERIKAWA, NAGAKI HIDEYOSHI, KITAYAMA ISAO,
KOBAYASHI YORIKO, TOYAMA, SHINAGAWA MIKAKO, TATEYAMACHO,
WATANABE YASUO, TOYAMA, YOTSUJI AKIRA, KOSUGICHO,
MINAMI SHINZABURO, SAIKAWA ISAMU, TOYAMA [Japonsko]

(73)

Majitel patentu

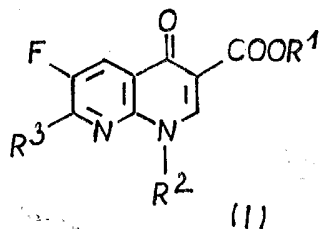
TOYAMA CHEMICAL CO., LTD., TOKIO [Japonsko]

(54) Způsob výroby 1,4-dihydro-4-oxonaftyridinových derivátů

1

2

Způsob výroby 1,4-dihydro-4-oxonaftyridi-
nových derivátů sloučeniny obecného vzor-
ce I



ve kterém mají jednotlivé obecné symboly
význam uvedený v předmětu vynálezu, a je-
jích solí, se vyrábějí cyklizací sloučeniny
obecného vzorce II, ve kterém

R^{1a} představuje chránicí skupinu karbo-
xylové funkce a nebo její soli a z vý-
sledného produktu se popřípadě odštěpí
chránicí skupina karboxylové funkce.

Vyráběné sloučeniny mají silnou antibak-
teriální účinnost proti grampozitivním a
gramnegativním bakteriím, zejména bakte-
riím resistantním na antibiotika.

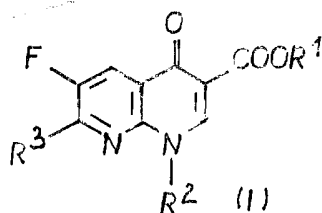
Vynález se týká způsobu výroby nových 1,4-dihydro-4-oxonaftyridinových derivátů obsahujících popřípadě substituovanou arylovou skupinu v poloze 1 a atom halogenu nebo popřípadě substituovanou cyklickou aminoskupinu v poloze 7, a jejich solí.

Jako syntetická antibakteriální činidla byla až dosud v široké míře používána nalidixová kyselina, piromidová kyselina, pipemidová kyselina apod. Žádné z těchto činidel však nemá uspokojivý terapeutický účinek na infekce způsobené *Pseudomonas aeruginosa* a gram pozitivními bakteriemi, což jsou úporné a těžko léčitelné choroby. Jako náhrady za konvenční syntetická antibakteriální činidla se tedy vyvíjejí různé sloučeniny typu pyridonkarboxylových kyselin, jako například 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolinkarboxylová kyselina (norfloxacin) apod. Tyto sloučeniny vykazují vynikající antibakteriální účinnost proti různým gram negativním bakteriím, včetně *Pseudomonas aeruginosa*, mají však neuspokojivou antibakteriální účinnost proti gram pozitivním bakteriím. Je tedy žádoucí vývoj syntetických antibakteriálních činidel s širokým spektrem účinku, která by byla účinná nejen proti gram negativním bakteriím, ale i proti bakteriím gram pozitivním.

Po rozsáhlém výzkumu zjistili autoři tohoto vynálezu, že nové 1,4-dihydro-4-oxonaftyridinové deriváty a jejich soli mohou shora uvedené problémy řešit.

Předmětem vynálezu je způsob výroby nových 1,4-dihydro-4-oxonaftyridinových derivátů a jejich solí, kteréžto látky mají vynikající vlastnosti, například silnou antibakteriální účinnost proti gram pozitivním a gram negativním bakteriím, zejména pak proti bakteriím rezistentním na antibiotika, a které při orální nebo parenterální aplikaci se vyskytují v krvi ve vysoké koncentraci, přičemž jsou velmi bezpečné.

V souladu s tím tedy vynález popisuje způsob výroby 1,4-dihydro-4-oxonaftyridinových derivátů obecného vzorce I



ve kterém

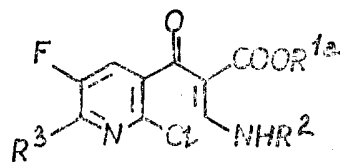
R^1 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

R^2 představuje fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty vybranými ze skupiny zahrnující atomy halogenů, alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu,

aminoskupinu, kyanoskupinu, acylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a trihalogenalkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R^3 znamená halogen nebo 1-pyrrolidinylovou, piperidinovou, 1-piperazinylovou nebo morfolinovou skupinu, které mohou být substituovány jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny zahrnující hydroxylovou skupinu, aminoskupinu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupiny obsahující v každé alkylové části vždy 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, acylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, acylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, N-acyl-N-alkylaminoskupiny obsahující v acylové i alkylové části vždy 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části,

a jejich solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R^{1a} představuje chránicí skupinu karboxylové funkce a

R^2 a R^3 mají shora uvedený význam, nebo její sůl, podrobí cyklizační reakci, a z výsledného produktu se popřípadě odštěpí chránicí skupina karboxylové funkce.

Výraz „chránicí skupina karboxylové funkce“ ve významu symbolu R^{1a} zahrnuje například esterotvorné skupiny, které je možno odštěpit katalytickou redukcí, chemickou redukcí nebo jinými reakcemi probíhajícími za mírných podmínek, esterotvorné skupiny, které se snadno odštěpí v živém těle, organické skupiny obsahující křemík, organické skupiny obsahující fosfor a organické skupiny obsahující cín, které lze snadno odštěpit působením vody nebo alkoholu, a další různé, dobře známé esterotvorné skupiny.

Z těchto chránicích skupin karboxylové funkce jsou výhodnými chránicemi skupinami například chránicí skupiny karboxylové funkce popsané ve zveřejněné japonské přihlášce vynálezu č. 80 665/84.

Fenylová skupina ve významu symbolu R^2 může být substituována jedním nebo dvěma nebo třemi substituenty vybranými ze skupiny zahrnující atomy halogenů, například fluoru, chloru, bromu, jodu apod., alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, například

přímé nebo rozvětvené alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, jako skupinu methylovou, ethylovou, n-propylovou, isopropylovou, n-butylovou, isobutylovou, sek.butylovou, terc.butylovou, pentylovou, hexylovou, heptylovou, oktylovou apod., hydroxylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, například přímé nebo rozvětvené alkoxy skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, jako methoxy skupinu, ethoxy skupinu, n-propoxy skupinu, isopropoxy skupinu, n-butoxy skupinu, isobutoxy skupinu, sek.butoxy skupinu, terc.butoxy skupinu, pentyloxy skupinu, hexyloxy skupinu, heptyloxy skupinu, oktyloxy skupinu apod., kyanoskupinu, aminoskupinu, acylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, jako formylaminoskupinu, acetylaminoskupinu, propionylaminoskupinu, butyrylaminoskupinu apod., a trihalogenalkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, jako skupinu trifluormethylovou, trichlormethylovou apod.

Mezi atomy halogenů ve významu symbolu R^3 náleží například atomy fluoru, chloru a bromu.

1-pyrrolidinyl, piperidin, 1-piperazinyl, a morfolinyl skupiny ve významu symbolu R^3 může být substituována jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny zahrnující alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, například přímé nebo rozvětvené alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, jako skupinu methylovou, ethylovou, n-propylovou, isopropylovou, n-butylovou, isobutylovou, sek.butylovou a terc.butylovou, aminoskupinu, hydroxyalkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, jako skupinu hydroxymethylovou, 2-hydroxyethylovou, 3-hydroxypropylovou apod., hydroxylovou skupinu, alkenylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, jako skupinu vinylovou, allylovou apod., acylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, jako skupinu formylovou, acetylovou, propionylovou, butyrylovou apod., alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methylaminoskupinu, ethylaminoskupinu, n-propylaminoskupinu, isopropylaminoskupinu apod., dialkylaminoskupiny obsahující v každé alkylové části vždy 1 až 4 atomy uhlíku, jako dimethylaminoskupinu, diethylaminoskupinu, di-n-propylaminoskupinu, methylethylaminoskupinu apod., acylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, jako acetylaminoskupinu, propionylaminoskupinu, butyrylaminoskupinu apod., alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, jako methoxykarbonylovou skupinu, ethoxykarbonylovou skupinu, n-propoxykarbonylovou skupinu, isopropoxykarbonylovou skupinu apod., a N-acyl-N-alkylaminoskupiny, v nichž dusíkový atom ve shora zmíněné alkylaminoskupině je substituován acylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako acetylovou skupinou, propionylovou skupinou, butyrylovou skupinou apod.

Ze sloučenin shora uvedených obecných

vzorců I a II jsou výhodné ty látky, v nichž R^2 představuje 4-fluorfenylovou nebo 2,4-difluorfenylovou skupinu a R^3 znamená popřípadě shora uvedeným způsobem substituovanou 1-pyrrolidinyl skupinu nebo 1-piperazinyl skupinu a ještě výhodnější pak jsou ty sloučeniny, v nichž R^2 představuje 2,4-difluorfenylovou skupinu a R^3 znamená 3-amino-1-pyrrolidinyl skupinu.

Soli sloučenin odpovídajících shora uvedenému obecnému vzorci I nebo II zahrnují konvenční soli na bazických skupinách, jako na aminoskupině apod., a na kyselých skupinách, jako na karboxylové skupině apod. Mezi soli na bazických skupinách náležejí například soli s minerálními kyselinami, jako s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou sírovou apod., soli s organickými karboxylovými kyselinami, jako s kyselinou šťavelovou, kyselinou mravenčí, kyselinou trichloroctovou, kyselinou trifluoroctovou apod., soli se sulfonovými kyselinami, jako s kyselinou methansulfonovou, p-toluensulfonovou, naftalensulfonovou apod. Mezi soli na kyselých skupinách náležejí například soli s alkalickými kovy, jako se sodíkem, draslíkem apod., soli s kovy alkalických zemí, jako s vápníkem, hořčíkem apod., soli amonné a soli s dusíkatými organickými báze, jako s prokainem, dibenzylaminem, N-benzyl- β -fenethylaminem, 1-efenaminem, N,N-dibenzylethylendiaminem, triethylaminem, trimethylaminem, tributylaminem, piperidinem, N,N-dimethylanilinem, N-methylpiperidinem, N-methylmorfolinem, diethylaminem, dicyklohexylaminem apod.

Pokud sloučenina obecného vzorce I nebo II nebo její sůl může existovat ve formě isomerů (například optických isomerů, geometrických isomerů, tautomerů apod.), zahrnuje vynález všechny tyto isomery, jejich krystalické formy a hydráty.

V následující části jsou popsány antibakteriální aktivity a akutní toxicity pro typické sloučeniny vyrobené způsobem podle výlezu.

1. Antibakteriální účinnost

Provedení testu

Podle standardní metody Japan Society of Chemotherapy [Chemotherapy, **29** (1), 76 až 79 (1981)] se bakteriálním roztokem získaným kultivací na živné půdě s nálevem ze srdce po dobu 20 hodin při teplotě 37 °C inokuluje agar s nálevem ze srdce, obsahující testovanou látku, preparát se 20 hodin kultivuje při teplotě 37 °C, načež se vyhodnotí růst bakterie. Zjišťuje se minimální koncentrace, která způsobuje inhibici růstu bakterie (MIC) v $\mu\text{g/ml}$. Inokulační dávka bakterie činí 10^4 buněk/plotnu (10^3 buněk/ml). Hodnoty minimálních inhibičních koncentrací (MIC) pro jednotlivé testované

sloučeniny jsou uvedeny v následující tabulce 1.

Jednotlivé symboly užívané v tabulce 1 mají následující významy:

*) inokulační dávka 10^8 buněk/ml

Me = methylová skupina

Et = ethylová skupina

n-Pr = n-propylová skupina

i-Pr = isopropylová skupina

Pokusné mikroorganismy se označují velkými písmeny podle následujícího klíče:

A = St. aureus FDA209P

B = St. epidermidis IID866

C = St. aureus F-137 produkující penicilin

D = E. coli NIHJ

E = E. coli TK-111

F = E. coli GN5482 produkující cefalosporin

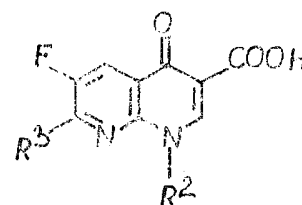
G = Ps. aeruginosa S-68

H = Aci. anitratus A-6

I = Ps. aeruginosa IFO3445

J = Ps. aeruginosa GN918 produkující cefalosporin

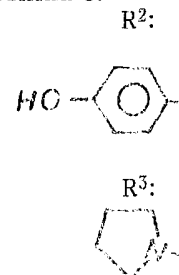
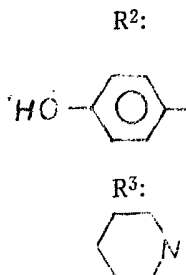
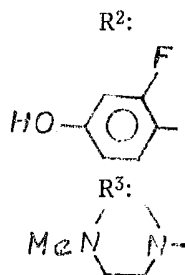
Testované látky odpovídají obecnému vzorci



Tabulka 1

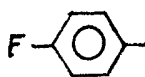
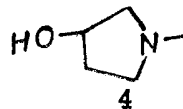
organismus

sloučenina č.

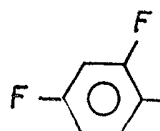
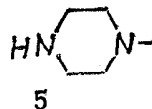


	1	2	3
A	0,1	≤ 0,05	≤ 0,05
B	0,1	≤ 0,05	≤ 0,05
C	0,1	≤ 0,05	≤ 0,05
D	≤ 0,05	0,39	0,1
E	≤ 0,05	0,2	≤ 0,05
F	≤ 0,05	0,1	≤ 0,05
G	0,39	6,25	1,56
H	0,2	0,2	≤ 0,05
I	3,13	12,5	3,13
J	0,39	3,13	0,78

organismus

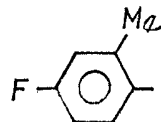
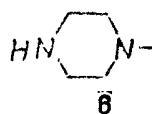
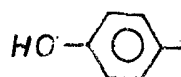
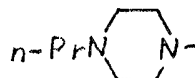
R²:R³:

sloučenina č.

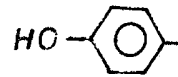
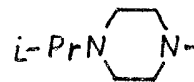
R²:R³:

A	0,1	0,2
B	0,1	0,39*]
C	0,1	0,2
D	≅ 0,05	≅ 0,05
E	≅ 0,05	≅ 0,05
F	≅ 0,05	≅ 0,05
G	1,56	0,39
H	0,1	0,2
I	3,13	0,78
J	0,78	0,39

organismus

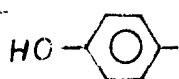
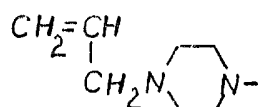
R²:R³:R²:R³:

sloučenina č.

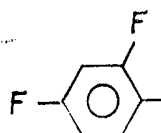
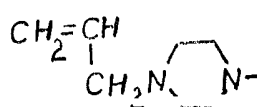
R²:R³:

A	0,2	0,2	0,2
B	0,78	0,2	0,2
C	0,39	0,2	0,2
D	≅ 0,05	≅ 0,05	≅ 0,05
E	≅ 0,05	≅ 0,05	≅ 0,05
F	≅ 0,05	≅ 0,05	≅ 0,05
G	1,56	3,13	3,13
H	0,2	0,2	0,78
I	1,56	12,5	6,25
J	0,78	3,13	1,56

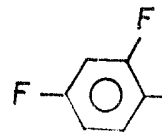
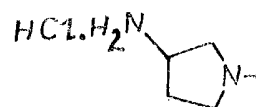
organismus

R²:R³:

9

R²:R³:

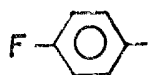
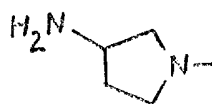
10

R²:R³:

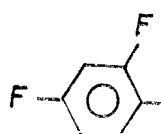
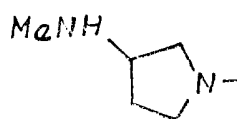
11

organismus	9	10	11
A	0,2	0,2	≅0,05
B	0,2	0,39	≅0,05
C	0,2	0,2	≅0,05
D	≅0,05	0,39	≅0,05
E	≅0,05	0,1	≅0,05
F	≅0,05	0,1	≅0,05
G	3,13	6,25	0,2
H	0,2	0,2	≅0,05
I	3,13	12,5	0,2
J	3,13	3,13	0,1

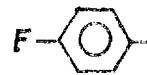
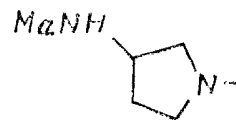
organismus

R²:R³:

12

R²:R³:

13

R²:R³:

14

organismus	12	13	14
A	≅0,05	0,2	0,2
B	0,1	0,2	0,2
C	0,1	0,1	0,2
D	≅0,05	≅0,05	≅0,05
E	≅0,05	≅0,05	≅0,05
F	≅0,05	≅0,05	≅0,05
G	0,2	0,78	1,56
H	≅0,05	0,1	0,1
I	0,2	1,56	1,56
J	0,1	0,39	0,39

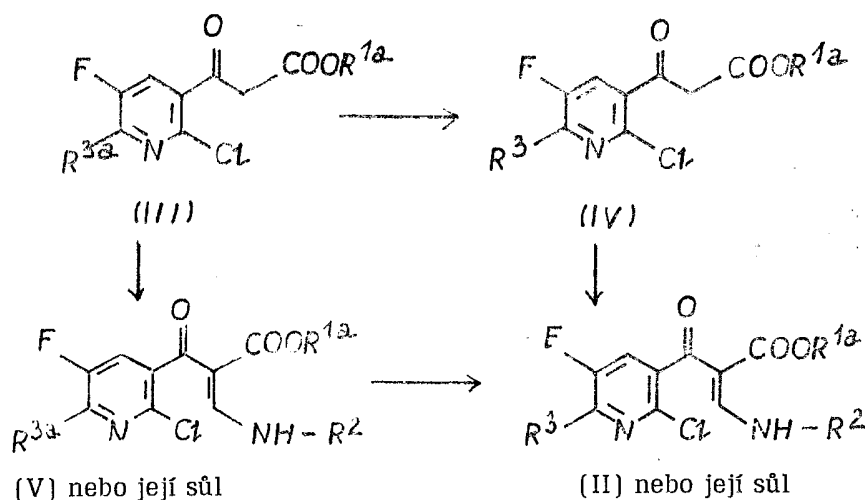
2. Akutní toxicita

Hodnoty LD₅₀, zjištěné při intravenosní aplikaci testovaných sloučenin č. 5 a 12 [viz tabulku 1] myším (samci kmene ICR, tělesná hmotnost 18 až 24 g), činí 200 mg/kg nebo jsou ještě nižší.

Způsob podle vynálezu bude detailněji vysvětlen v následujícím textu.

Jak již bylo řečeno výše, získávají se sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli cyklizací sloučeniny obecného vzorce II nebo její soli, prováděnou v přítomnosti báze, s výhodou za zahřevu.

Rozpouštědlem použitelným k této reakci může být libovolné rozpouštědlo inertní za reakčních podmínek. Jako příklady takovýchto rozpouštědel, která ovšem nehrají rozhodující úlohu, se uvádějí amidy, jako



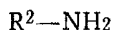
ve kterém

R^{3a} představuje atom halogenu a

R^{1a}, R² a R³ mají shora uvedený význam.

Solemi sloučenin obecných vzorců III, IV a V jsou tytéž soli jako v případě sloučenin obecných vzorců I a II.

(1) Sloučenina obecného vzorce II nebo její sůl, nebo sloučenina obecného vzorce V nebo její sůl se získají reakcí sloučeniny obecného vzorce IV, resp. sloučeniny obecného vzorce III nebo její soli s acetalem jako N,N-diethylformamid-dimethylacetalem, N,N-dimethylformamid-diethylacetalem apod., a pak s aminem obecného vzorce



ve kterém

R² má shora uvedený význam.

K shora uvedeným reakcím je možno použít libovolné rozpouštědlo inertní při dané reakci. Mezi tato rozpouštědla, která nehra-

N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid apod., ethery, jako dioxan, anisol, dimethylether diethylenglykolu apod., sulfoxidy, jako dimethylsulfoxid apod., atd. Tato rozpouštědla je možno používat samostatně nebo jako směsi dvou nebo několika z nich. Jako vhodné báze je možno uvést například hydrogenuhličitan sodný, uhličitan draselný, terc.butoxid draselný, natriumhydrid apod. Báze se používá s výhodou v množství od 0,5 do 5 mol na každý mol sloučeniny obecného vzorce II či její soli. Reakce se obvykle provádí při teplotě od 20 °C do 160 °C, s výhodou od 100 °C do 150 °C a obecně trvá od 5 minut do 30 hodin, s výhodou od 5 minut do 1 hodiny.

Výchozí látky obecného vzorce II je možno vyrobit například postupem podle následujícího reakčního schématu:

ji rozhodující úlohu, náležejí aromatické uhlovodíky, jako benzen, toluen, xylen apod., ethery, jako dioxan, tetrahydrofuran, anisol, dimethylether diethylenglykolu apod., halogenované uhlovodíky, jako methylenchlorid, chloroform, dichlorethan apod., aminy, jako N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid apod., sulfoxidy, jako dimethylsulfoxid apod., atd., přičemž tato rozpouštědla je možno používat samotná nebo jako směsi dvou nebo více těchto rozpouštědel.

Acetal se používá v množství s výhodou 1 mol nebo více, zejména v množství zhruba od 1,0 do 1,3 mol, na každý mol sloučeniny obecného vzorce III nebo sloučeniny obecného vzorce IV či její soli. Tyto reakce se obvykle provádějí při teplotě od 0 °C do 100 °C, s výhodou při teplotě 50 °C až 80 °C, a trvají obecně 20 minut až 50 hodin, s výhodou 1 až 3 hodiny. Amin se používá v množství 1 mol nebo více na každý mol sloučeniny obecného vzorce III nebo sloučeniny obecného vzorce IV či její soli. Reakce se obvykle provádí při teplotě od 0 °C do 100 °C, s výhodou od 10 do 60 °C, po

dobu pohybující se obecně od 20 minut do 30 hodin, s výhodou od 1 do 5 hodin.

Podle alternativní metody je možno sloučeninu obecného vzorce III nebo sloučeninu obecného vzorce IV či její sůl podrobit reakci s ethyl-orthoformiátem nebo methyl-orthoformiátem v přítomnosti acetanhydridu, a pak s aminem obecného vzorce R^2-NH_2 , nebo s její soli, za vzniku sloučeniny obecného vzorce V nebo její soli, nebo sloučeniny obecného vzorce II či její soli.

(ii) Sloučenina obecného vzorce IV nebo její sůl nebo sloučenina obecného vzorce II nebo její sůl se získá reakcí sloučeniny obecného vzorce III nebo sloučeniny obecného vzorce V nebo její soli, s cyklickým aminem odpovídajícím obecnému vzorci



ve kterém

R^3 má shora uvedený význam, nebo s jeho soli.

K této reakci je možno použít libovolné rozpouštědlo inertní za reakčních podmínek. Tato rozpouštědla nehrají rozhodující úlohu a jako jejich příklady je možno uvést aromatické uhlovodíky, jako benzen, toluen, xylen apod., ethery, jako dioxan, tetrahydrofuran, anisol, diethylether diethylenglykolu apod., halogenované uhlovodíky, jako methylenchlorid, chloroform, dichlorethan apod., amidy, jako N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid apod., sulfoxidy, jako dimethylsulfoxid apod., alkoholy, jako methanol, ethanol apod., nitrily, jako acetonitril apod., přičemž tato rozpouštědla je možno používat samostatně nebo ve směsích obsahujících dvě nebo několik těchto rozpouštědel. Cyklický amin nebo jeho sůl se s výhodou používají v nadbytku, nejvýhodněji v množství od 2 do 5 mol na každý mol sloučeniny obecného vzorce II, nebo sloučeniny obecného vzorce V či její soli. Pokud se cyklický amin použije v množství cca 1 až 1,3 mol, postačí použití činidla vázajícího kyselinu v množství 1 mol na každý mol sloučeniny obecného vzorce III nebo sloučeniny obecného vzorce V či její soli. Mezi činidla vázající kyselinu náleží organické a anorganické báze, jako triethylamin, 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en, terc.butoxid draselný, uhličitán draselný, uhličitán sodný, natriumhydrid apod.

Mezi soli cyklického aminu obecného vzorce R^3-H náleží tytéž soli, jako jsou soli na bazické skupině sloučenin obecného vzorce I nebo II.

Shora popsaná reakce se obvykle provádí při teplotě od 0 °C do 150 °C, s výhodou od 50 °C do 100 °C a trvá obvykle od 5 minut do 30 hodin, s výhodou od 30 minut do 3 hodin.

Sloučeninu obecného vzorce II, kde R^{1a} představuje chránicí skupinu karboxylové

funkce, nebo její sůl, lze popřípadě převést na odpovídající volnou karboxylovou kyselinu, a to hydrolýzou v přítomnosti kyseliny nebo zásady běžně používané při hydrolýze. Tato hydrolýza se obvykle provádí při teplotě od 0 °C do 100 °C, s výhodou od 20 °C do 100 °C a trvá od 5 minut do 50 hodin, s výhodou od 5 minut do 4 hodin. Dále pak je možno sloučeninu obecného vzorce I, II nebo V, nebo její sůl, popřípadě převést o sobě známou solitvornou reakcí nebo esterifikací na odpovídající sůl nebo ester. Pokud sloučenina obecného vzorce II, IV nebo V, nebo její sůl obsahuje aktivní skupinu (například hydroxylovou skupinu, aminoskupinu apod.) v jiných polohách, než kde probíhá reakce, je možno tuto aktivní skupinu předem chránit obvyklým způsobem a ukončení reakce pak odštěpit.

Takto získané sloučeniny je možno běžným způsobem izolovat a vyčistit, jako například sloupcovou chromatografií, překrytalováním, extrakcí apod.

K použití sloučenin podle vynálezu v medicíně se tyto látky účelně kombinují s nosnými látkami používanými v běžné farmaceutických preparátech a zpracovávají se na tablety, kapsle, prášky, sirupy, granuláty, čípky, masti, injekční preparáty apod., vesměs o sobě známým způsobem. Aplikační cesty, výši dávek a počet aplikací je možno příslušně obměňovat v závislosti na symptomech choroby u pacienta. Popisované sloučeniny se obvykle aplikují orálně nebo parenterálně (například injekčně, infusí nebo rektálně) dospělým pacientům v denní dávce od 0,1 do 100 mg/kg, kteroužto celkovou dávku je možno podávat jednorázově nebo v několika dílčích dávkách.

Vynález ilustrující následující referenční příklady, příklady provedení a přípravy, jímž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Jednotlivé symboly používané v příkladech mají následující významy:

Me = methylová skupina
Et = ethylová skupina
n-Pr = n-propylová skupina
i-Pr = isopropylová skupina
Ac = acetylová skupina

 = allylová skupina

 = ethylenová skupina

Tvary signálů v NMR spektrech se označují následujícími obvyklými zkratkami:

s = singlet
d = dublet
t = triplet
q = kvartet
m = multiplet
š = široký signál

Referenční příklad 1

Ve 210 ml chloroformu se rozpustí 21 g 2,6-dichlor-5-fluornikotinové kyseliny a 23,8 gramu thionylchloridu a k roztoku se přidá 0,1 g N,N-dimethylformamidu. Výsledná směs se nechá 2 hodiny reagovat při teplotě 70 °C, pak se rozpouštědlo a nadbytek thionylchloridu oddestilují za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí ve 21 ml tetrahydrofuranu. Ve 110 ml tetrahydrofuranu se rozpustí 25,1 g diethyl-ethoxymagnesiummalonátu, roztok se ochladí na -40 °C až -30 stupňů C a při této teplotě se k němu během 30 minut přikape předem připravený roztok 2,6-dichlor-5-fluornikotinoylchloridu. Směs se 1 hodinu míchá při shora uvedené teplotě, načež se její teplota nechá postupně vystoupit na teplotu místnosti. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a k odparku se přidá 200 ml chloroformu a 100 ml vody. Hodnota pH se 6N kyselinou chlorovodíkovou upraví na 1, organická vrstva se oddělí, postupně se promyje 50 ml vody, 50 ml 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 50 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. K olejovitému odparku se přidá 50 ml vody a 0,15 gramu p-toluensulfonové kyseliny a výsledná směs se nechá 2 hodiny reagovat za intenzivního míchání při teplotě 100 °C. Reakční směs se extrahuje 100 ml chloroformu, organická vrstva se promyje 50 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií na sloupci silikagelu. Elucí sloupce toluenem se zís-

ká 23,5 g ethyl-(2,6-dichlor-5-fluornikotinoyl)acetátu o teplotě tání 64 až 65 °C.

IČ (KBr-technika):

$\nu_{C=O}$ 1 650, 1 630, 1 620 cm^{-1} .

NMR (deuterochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,25 (1,29H, t, $J = 7$ Hz), 1,33 (1,71H, t, $J = 7$ Hz), 4,07 (1,14H, s), 4,28 (2H, q, $J = 7$ Hz), 5,82 (0,43H, s), 7,80 (1H, d, $J = 7$ Hz), 12,62 (0,43H, s).

Referenční příklad 2

Ve 40 ml benzenu se rozpustí 8,8 g ethyl-(2,6-dichlor-5-fluornikotinoyl)acetátu, k roztoku se přidá 4,5 g N,N-dimethylformamid-dimethylacetátu a výsledná směs se nechá 1,5 hodiny reagovat při teplotě 70 °C. Po přidání 4,1 g 2,4-difluoranilinu se výsledná směs nechá 4 hodiny reagovat při teplotě místnosti, načež se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek poskytné po vyčištění chromatografií na sloupci silikagelu za použití chloroformu jako elučního činidla 9,0 g ethyl-2-(2,6-dichlor-5-fluornikotinoyl)-3-(2,4-difluorfenylamino)akrylátu o teplotě tání 138 až 139 °C.

IČ (KBr-technika):

$\nu_{C=O}$ 1 690 cm^{-1} .

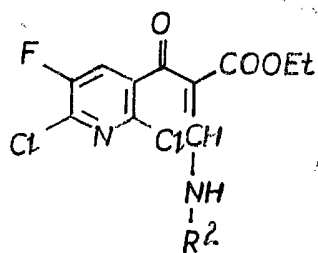
NMR (deuterochloroform, hodnoty δ):

1,08 (3H, t, $J = 7$ Hz), 4,10 (2H, q, $J = 7$ Hz), 6,77—7,40 (4H, m), 8,50 (1H, d, $J = 13$ Hz), 12,70 (1H, d, $J = 13$ Hz).

Obdobným způsobem se připraví sloučeniny uvedené v následující tabulce 2:

250698

Tabulka 2



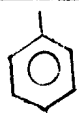
sloučenina R ²	teplota tání (°C)	fyzikální vlastnosti IČ (KBr) cm ⁻¹ ν _{C=O}
	87—89	1 690
	110—114	1 710, 1 680
	92—93	1 710, 1 680
	135—137	1 720 (rameno), 1 690
	78—80	1 690
	olej	1 705, 1 680(rameno)*]
	154—155	1 720 (rameno), 1 685
	100—101	1 700 (rameno), 1 685
	123—125	1 710, 1 680

sloučenina

fyzikální vlastnosti

R²

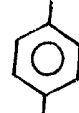
teplota tání (°C)

IČ (KBr) cm⁻¹ $\nu_{C=O}$ 

Br

145—146

1 705, 1 680



Me

147—149

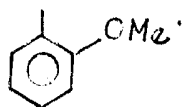
1 685



OMe

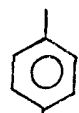
olej

1 695*)

CM₂

119—121

1 700



CN

olej

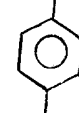
1 700*)



NHAc

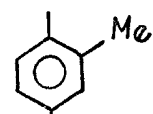
183—186

1 685, 1 670

CF₃

136—138

1 705, 1 680

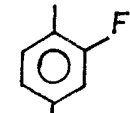


Me

F

114—116

1 680

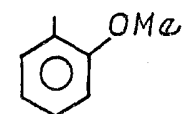


F

OMe

92—95

1 705



OMe

F

137,5—139

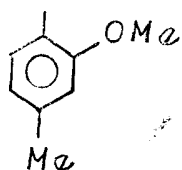
1 725 (rameno), 1 680

sloučenina

fyzikální vlastnosti

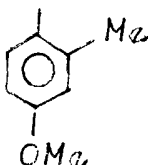
R²

teplota tání (°C)

IČ (KBr) cm⁻¹ $\nu_{C=O}$ 

125—126

1 700 (rameno), 1 660



91—92

1 705, 1 690

Legenda:

*) IČ spektrum nebylo měřeno KBr-technikou, ale v substanci

Referenční příklad 3

[1] V 55 ml chloroformu se rozpustí 5,5 g ethyl-(2,6-dichlor-5-fluornikotinoyl)acetátu, 2,37 g N-methylpiperazinu a 2,37 g triethylaminu a výsledný roztok se 2 hodiny nechá reagovat při teplotě 6 až 65 °C. Reakční směs se promyje 30 ml vody, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití chloroformu jako elučního činidla. Získá se 5,4 g olejovitého ethyl-[2-chlor-

-5-fluor-6-(4-methyl-1-piperazinylnikotinoyl)acetátu.

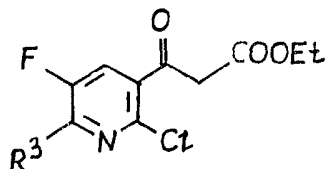
IČ (v substanci):

 $\nu_{C=O}$ 1 750, 1 695 cm⁻¹.NMR (deuterochloroform, hodnoty δ):

1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 2,32 (3H, s), 2,12 až 2,70 (4H, m), 3,55—3,96 (4H, m), 4,03 (2H, s), 4,20 (2H, q, J = 7 Hz), 7,78 (1H, d, J = 13 Hz).

Obdobným způsobem se získá sloučenina uvedená v následující tabulce 3:

Tabulka 3



sloučenina

fyzikální vlastnosti

R³

teplota tání (°C)

IČ (KBr) cm⁻¹ $\nu_{C=O}$ 

67—71

1 730

(2) Ve 22,5 ml benzenu se rozpustí 4,5 g ethyl-[2-chlor-5-fluor-6-(4-methyl-1-piperazinyl)nikotinoyl]acetátu, k roztoku se přidá 1,87 g N,N-dimethylformamid-dimethylacetalu a směs se nechá 2 hodiny reagovat při teplotě 70 °C. K reakční směsi se přidá 1,8 gramu 4-methoxy-2-methylanilinu, směs se nechá 4 hodiny reagovat při teplotě místnosti, načež se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi chloroformu a ethanolu (110 : 1 objemově) jako elučního činidla. Získaná krystalická látka poskytne po promytí 10 ml diethyletheru 5,0 g ethyl-2-[2-chlor-5-fluor-6-(4-methyl-1-piperazinyl)nikotinoyl]-3-

-(4-methoxy-2-methylfenylamino)akrylátu o teplotě tání 141 až 142 °C.

IČ (KBr-technika):

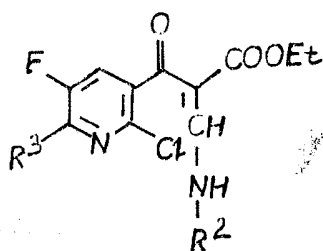
$\nu_{C=O}$ 1710 (rameno), 1695 cm^{-1} .

NMR (deuterochloroform, hodnoty δ):

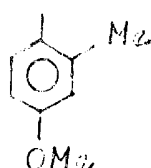
1,08 (3H, t, $J = 7$ Hz), 2,32 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,23–2,68 (4H, m), 3,47–3,83 (4H, m), 3,75 (3H, s), 4,07 (2H, q, $J = 7$ Hz), 6,65–7,25 (3H, m), 7,20 (1H, d, $J = 13$ Hz), 8,48 (1H, d, $J = 13$ Hz), 12,82 (1H, d, $J = 13$ Hz).

Obdobným způsobem se získají sloučeniny uvedené v následující tabulce 4:

Tabulka 4



sloučenina R^2	R^3	fyzikální vlastnosti	
		teplota tání (°C)	IČ*) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$
	MeN	olej	*2) 1720 (rameno), 1715
	MeN	olej	*2) 1735, 1700
	MeN	olej	*2) 1695
	MeN	olej	*2) 1695
	MeN	161–164	*1) 1685, 1670
	MeN	olej	*2) 1720 (rameno), 1715
	MeN	olej	*2) 1720 (rameno), 1715
	MeN	132–136	*1) 1705 (rameno), 1685

sloučenina
R²R³fyzikální vlastnosti
teplota tání [°C] IČ*)cm⁻¹; ν_{C=O}

olej

*2) 1 720 (rameno), 1 700

Legenda:

*1) KBr-technika

*2) v substanci

Příklad 1

(1) Ve 20 ml chloroformu se rozpustí 2,0 g ethyl-2,6-dichlor-5-fluornikotinoylacetátu, 0,96 g 3-acetylaminopyrrolidinu a 0,8 g triethylaminu, a výsledný roztok se nechá 2 hodiny reagovat při teplotě 60 až 65 °C. Reakční směs se promyje 30 ml vody, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu. Elucí sloupce směsí stejných objemových dílů benzenu a ethylacetátu se získá 1,8 g olejovitého ethyl-[2-chlor-5-fluor-6-(3-acetamino-1-pyrrolidinyl)nikotinoyl]-acetátu.

IČ (v substanci):

ν_{C=O} 1 740, 1 650 cm⁻¹.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):

1,28 (3H, t, J = 7 Hz), 1,97 (3H, s), 1,90 až 2,62 (2H, m), 4,02 (2H, s), 4,15 (2H, q, J = 7 Hz), 3,50—4,70 (5H, m), 7,06 (1H, d, J = 6 Hz), 7,57 (1H, d, J = 13 Hz).

(2) V 10 ml benzenu se rozpustí 0,7 g ethyl-2-chlor-5-fluor-6-(3-acetylamino-1-pyrrolidinyl)nikotinoylacetátu, k roztoku se přidá 0,235 g N,N-dimethylformamid-dimethylacetátu a výsledná směs se nechá 2 hodiny reagovat při teplotě 70 °C. Po přidání 0,243 gramu 2,4-difluoranilinu se reakční směs nechá 8 hodin reagovat při teplotě místnosti, pak se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu, za použití smě-

si stejných objemových dílů benzenu a ethylacetátu jako elučního činidla. Takto získaný olejovitý produkt poskytne po tritraci s diisopropyletherem 0,25 g ethyl-2-[2-chlor-5-fluor-6-(3-acetylamino-1-pyrrolidinyl)nikotinoyl]-3-(2,4-difluorfenylamino)akrylátu o teplotě tání 82 až 85 °C.

IČ (KBr-technika):

ν_{C=O} 1 695 (rameno), 1 660 cm⁻¹.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):

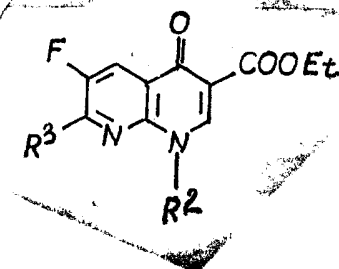
1,25 (3H, t, J = 7 Hz), 2,07 (3H, s), 1,90 až 2,30 (2H, m), 4,19 (2H, q, J = 7 Hz), 3,60—4,70 (5H, m), 6,49 (1H, d, J = 6 Hz), 6,80—7,50 (4H, m), 8,53 (1H, d, J = 13 Hz), 12,46 (1H, d, J = 13 Hz).

(3) Ve 3 ml N,N-dimethylformamidu se rozpustí 0,2 g ethyl-2-[2-chlor-5-fluor-6-(3-acetylamino-1-pyrrolidinyl)nikotinoyl]-3-(2,4-difluorfenylamino)akrylátu, k roztoku se přidá 0,04 g hydrogenuhličitanu sodného a výsledná směs se nechá 1 hodinu reagovat při teplotě 120 °C. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí v 10 ml chloroformu, roztok se postupně promyje 10 ml vody a 10 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, načež se vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a krystalický zbytek se promyje 5 ml diethyletheru. Získá se 0,13 g ethyl-7-(3-acetylamino-1-pyrrolidinyl)-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylátu o teplotě tání 233 až 235 °C.

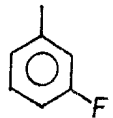
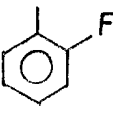
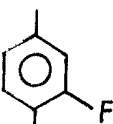
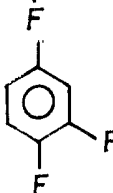
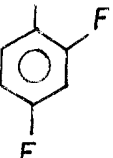
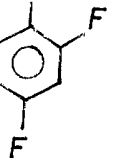
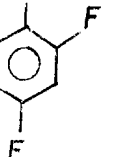
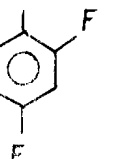
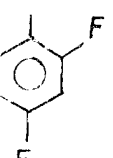
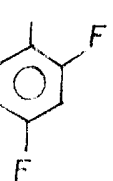
Analogickým způsobem se získají sloučeniny uvedené v následující tabulce 5:

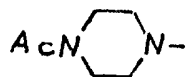
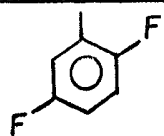
250698

Tabulka 5



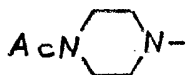
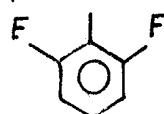
sloučenina R ²	R ³	fyzikální vlastnosti	
		teplota tání (°C)	ī (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
	AcN	216—218	1 730, 1 690 (rameno)
	Ac MeN	155—156	1 730, 1 690
	MeN	217—218	1 730, 1 695
	Me HN	144—146	1 730, 1 690
	Me HN	143	1 730
	Me HN	198—202	1 725, 1 690
	HO—CH ₂ —CH ₂ —N	220—222	1 730, 1 695
	AcN	253—255	1 730, 1 690
	O	203—205	1 730, 1 700

sloučenina R ²	R ³	fyzikální vlastnosti	
		teplota tání (°C)	IČ (KBr) cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
	$AcN \text{---} \text{piperidine}$	211—213	1 735
	$AcN \text{---} \text{piperidine}$	206	1 725, 1 690
	$MeN \text{---} \text{piperidine}$	193—194	1 730, 1 700
	$AcN \text{---} \text{piperidine}$	244—246	1 725, 1 690
	$Me_2N \text{---} \text{piperidine}$	186—187	1 725, 1 690 (rameno)
	$Me \text{---} \text{piperidine-2-yl}$	155—157	1 720, 1 685
	$MeN \text{---} \text{piperidine}$	153—154	1 730, 1 700
	$Me \text{---} \text{piperidine-4-yl}$	153—155	1 730, 1 695
	$\text{allyl} \text{---} \text{piperidine}$	166—168	1 730 (rameno), 1 690
	$EtO_2CN \text{---} \text{piperidine-2-yl}$	202—204	1 730, 1 690

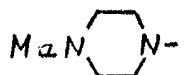
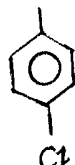
sloučenina
R²R³fyzikální vlastnosti
teplota tání (°C) $\bar{\nu}_{\text{C=O}}$ (KBr) cm⁻¹; $\nu_{\text{C=O}}$ 

230—231

1725 (rameno), 1695

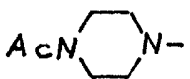
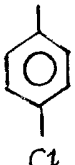


193—194

1720 (rameno),
1680, 1675

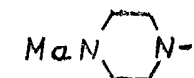
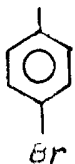
207

1725, 1695



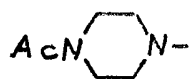
254

1730, 1690



208

1730, 1690



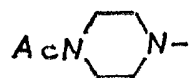
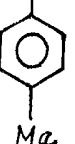
246—247

1730, 1690



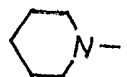
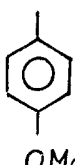
167—169

1730, 1695



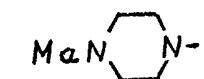
206—207,5

1730, 1690



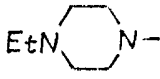
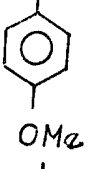
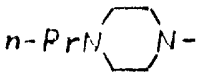
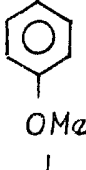
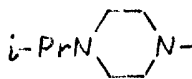
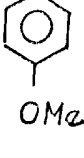
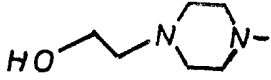
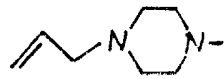
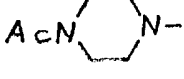
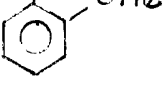
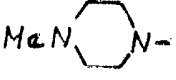
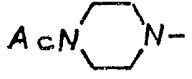
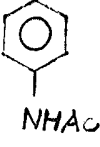
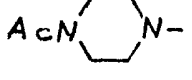
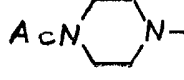
163—165

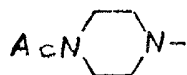
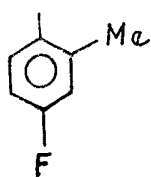
1735, 1700



174—176

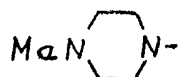
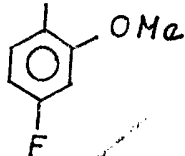
1730, 1690

sloučenina R ²	R ³	fyzikální vlastnosti	
		teplota tání (°C)	IČ (KBr) cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
		180—181	1 735, 1 695
		171—172,5	1 730, 1 685
		208,5—210	1 730, 1 690
		200—202	1 730, 1 690
		162—163	1 725, 1 690
		197—199	1 735, 1 690
		136—138	1 725, 1 685
		270—272	1 730, 1 690
		245—249	1 730, 1 695
		249—252	1 730, 1 695

sloučenina
R²R³fyzikální vlastnosti
teplota tání (°C) IČ (KBr) cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 

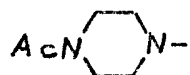
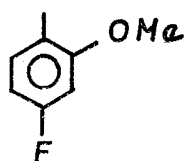
263—264

1 730



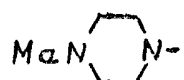
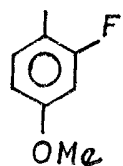
166—169

1 730, 1 685



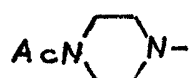
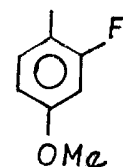
222,5—223,5

1 730, 1 690



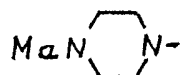
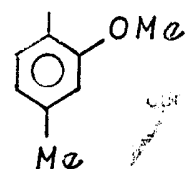
165—168

1 730, 1 685



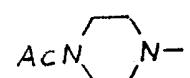
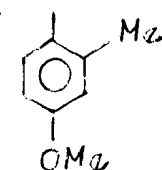
215—219

1 730, 1 695



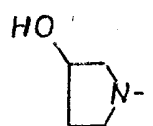
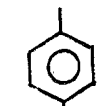
170—171

1 725, 1 690



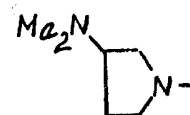
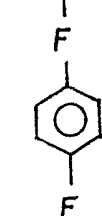
169—172

1 725, 1 690



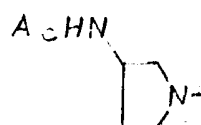
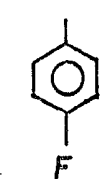
231—233

1 730, 1 700



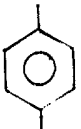
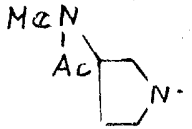
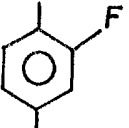
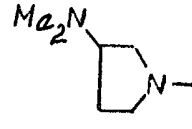
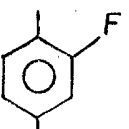
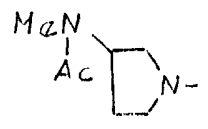
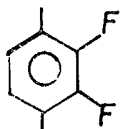
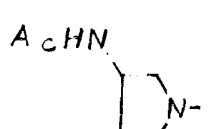
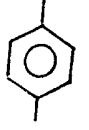
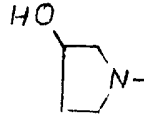
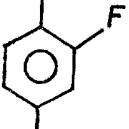
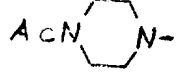
156

1 730, 1 690



203—205

1 725, 1 690

sloučenina R ²	R ³	fyzikální vlastnosti	
		teplota tání (°C)	íř (KBr) cm ⁻¹ $\nu_{C=O}$
		201—202	1 725, 1 695
		165	1 730, 1 690
		196—197	1 730, 1 695
		241—244	1 725, 1 700
		153—155	1 735
		185—187	1 730, 1 690
		207—209	1 730, 1 695

Příklad 2

V 50 ml N,N-dimethylformamidu se rozpustí 5,0 g ethyl-2-[2-chlor-5-fluor-6-(4-methyl-1-piperazinyl)nikotinoyl]-3-(4-methoxy-2-methylfenylamino)akrylátu, k roztoku se přidá 1,03 g hydrogenuhličitanu sodného a směs se nechá 3 hodiny reagovat při teplotě 120 °C. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v 50 ml chloroformu. Roztok se postupně promyje 30 ml vody a 30 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Krystalický zbytek poskytne po promytí 30 ml diethyletheru 2,38 g ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-1-(4-

-methoxy-2-methylfenyl)-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylátu o teplotě tání 144 až 145 °C.

IČ (KBr-technika):

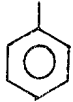
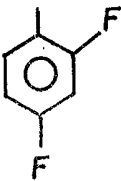
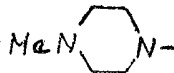
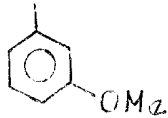
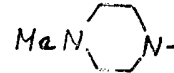
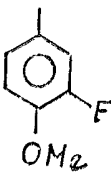
$\nu_{C=O}$ 1 730, 1 690 cm^{-1} .

NMR (deuterochloroform, hodnoty δ):

1,33 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,95 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,05–2,62 (4H, m), 3,32–3,63 (4H, m), 3,82 (3H, s), 4,32 (2H, q, $J = 7$ Hz), 6,60–7,15 (3H, m), 8,02 (1H, d, $J = 13$ Hz), 8,23 (1H, s).

Analogickým způsobem se získají sloučeniny uvedené v následující tabulce 6:

Tabulka 6

sloučenina R^2	R^3	fyzikální vlastnosti	
		teplota tání (°C)	IČ (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$
		199–202	1 725, 1 685
		168–171	1 735, 1 720
		174–175	1 730, 1 695
		amorfní látka	1 725, 1 690
		186–189	1 725, 1 690

sloučenina R ²	23 R ³	fyzikální vlastnosti	
		teplota tání (°C)	IČ (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
		166—168	1 730, 1 695
		169—172	1 725, 1 690

Příklad 3

Ve 25 ml 6N kyseliny chlorovodíkové se rozpustí 2,5 g, ethyl-7-(4-acetyl-1-piperazinyl)-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylátu a výsledný roztok se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a její pH se nejprve 1N vodným hydroxidem sodným upraví na hodnotu 12 a pak kyselinou octovou na hodnotu 6,5. Vyloučené krystaly se

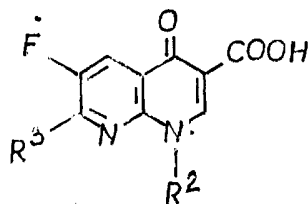
odfiltrují, promyjí se 30 ml vody a vysuší se. Získá se 1,8 g 6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny.

NMR (deuterovaná trifluoroctová kyselina, hodnoty δ):

3,30—4,50 (8H, m), 7,00—7,85 (3H, m), 8,33 (1H, d, J = 13 Hz), 9,21 (1H, s).

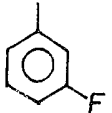
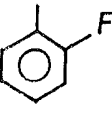
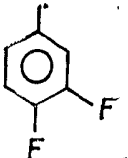
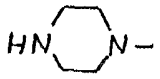
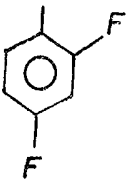
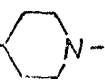
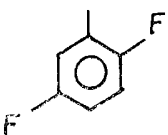
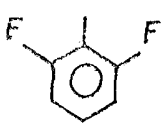
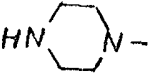
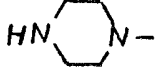
Analogickým způsobem se získají sloučeniny uvedené v následující tabulce 7:

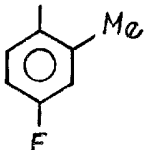
Tabulka 7



sloučenina R ²	R ³	fyzikální vlastnosti	
		teplota tání (°C)	IČ (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
		252,5—254,5	1 730
		>280	*) 1 720 (rameno)
		279—280	1 725 (rameno)

sloučenina
R²R³fyzikální vlastnosti
teplota tání (°C) IČ (KBr) cm⁻¹: $\nu_{C=O}$

		234—236	1 720
		222—224	1 725
		>280	1 720
	<i>Me</i> NH- 	254—258	1 725
		205—207	1 730
		225—227	1 725
		>280	1 725
		273—277	1 720
		245—246	1 725
		>280	1 725
		>280	1 730, 1 710

sloučenina R ²	25 R ³	fyzikální vlastnosti	
		teplota tání (°C)	26 IČ (KBr) cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
		232—236	1 725, 1 710, 1 690
		>280	1 725
		230—232	1 730

Legenda: *) IČ spektrum se neměří KBr-technikou, ale v nujolu

Příklad 4

Ve 2,5 ml 6N kyseliny chlorovodíkové se rozpustí 0,25 g ethyl-7-(3-acetylamino-1-pyrrolidinyl)-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylátu, roztok se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a její pH se nejprve nastaví 1N vodným roztokem hydroxidu sodného na hodnotu 12 a pak kyselinou octovou na hodnotu 6,5. Vyloučené krystaly se odfiltrují, promyjí se 2 ml vody a vysuší se.

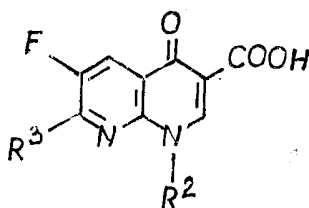
Získá se 0,18 g 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny.

NMR (deuterovaná trifluoroctová kyselina, hodnoty δ):

2,25—2,85 (2H, m), 3,37—4,69 (5H, m), 6,93—7,81 (3H, m), 8,22 (1H, d, $J = 11$ Hz), 9,16 (1H, s).

Obdobným způsobem se získají sloučeniny uvedené v následující tabulce 8:

Tabulka 8



sloučenina R ²	R ³	fyzikální vlastnosti	
		teplota tání [°C]	IČ (KBr) cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
		260—263	1 720
		259—261	1 720 (rameno)
		275—278	1 720 (rameno)
		278—280	1 720

Příklad 5

V 5 ml 47% kyseliny bromovodíkové se rozpustí 2,0 g ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-1-(4-methoxy-2-methylfenyl)-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylátu a roztok se nechá 2 hodiny reagovat při teplotě 120 až 125 °C. Hodnota pH reakční směsi se nejprve 10% vodným roztokem hydroxidu sodného upraví na 13 a pak kyselinou octovou na 6,5. Vyloučené krystaly se odfiltrují a promyjí se 10 ml vody. Získá se 1,8 g 6-fluor-1,4-dihydro-1-(4-hydroxy-2-methylfenyl)-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-

-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny tající nad 200 °C.

IČ (KBr-technika):

$\nu_{C=O}$ 1 725, 1 700 (rameno) cm⁻¹.

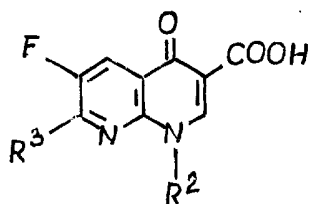
NMR [deuterovaná trifluoroctová kyselina, hodnoty δ):

2,08 (3H, s), 3,12 (3H, s), 2,88—5,12 (8H, m), 6,93—7,62 (3H, m), 9,25 (1H, s), 9,43 (1H, d, J = 13 Hz).

Obdobným způsobem se připraví sloučenina uvedená v následující tabulce 9:

250698

Tabulka 9



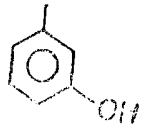
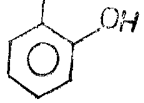
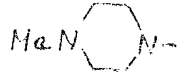
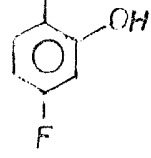
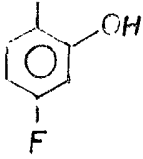
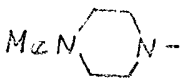
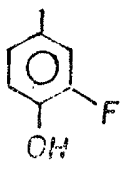
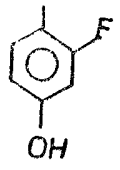
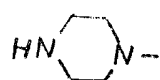
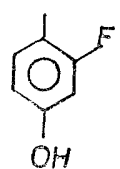
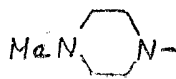
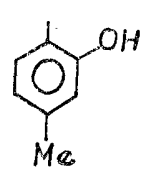
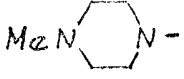
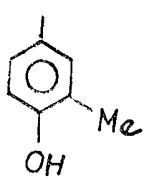
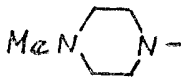
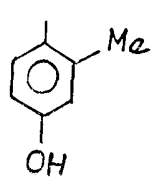
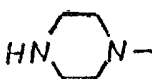
sloučenina R ²	R ³	fyzikální vlastnosti	
		teplota tání [°C]	IČ (KBr) cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
		143—146	1 725, 1 710
		>280	1 710
		>280	1 710
		>280	1 730
		>280	1 725
		>280	1 715
		200—205	1 720, 1 705
		>280	1 725

sloučenina
R²R³

fyzikální vlastnosti

teplota tání (°C)

IČ (KBr) cm⁻¹: $\nu_{C=O}$

		245—250 (rozklad)	1 725, 1 700 (rameno)
		>280	1 725, 1 690
		220—224	1 725, 1 710
		>280	1 730, 1 710 (rameno)
		>280	1 730
		>255	1 725
		251—252	1 720
		>280	1 725 (rameno), 1 700
		228—230	1 730, 1 700 (rameno)
		275	1 720

Příklad 6

V 10 ml 47% kyseliny bromovodíkové se rozpustí 0,40 g ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-1-(4-methoxyfenyl)-7-(1-pyrrolidinyl)-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylátu a výsledný roztok se nechá 2 hodiny reagovat při teplotě 120 až 125 °C. Hodnoty pH reakční směsi se nejprve 10% vodným roztokem hydroxidu sodného upraví na 13 a pak kyselinou octovou na 6,5. Vyloučené krystaly se odfiltrují a promyjí se 4 ml vody. Získá se 0,30 g 6-fluor-1,4-dihydro-1-(4-hydroxyfenyl)-7-(1-pyrrolidinyl)-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny o teplotě tání 263 až 265 stupňů C.

IČ (KBr-technika):

$\nu_{C=O}$ 1 725, 1 705 cm^{-1} .

NMR (deuterovaná trifluoroctová kyselina, hodnoty δ):

1,54—2,40 (4H, m), 3,14—4,14 (4H, m), 6,95—7,69 (4H, m), 8,09 (1H, d, $J = 12$ Hz), 9,14 (1H, s).

Obdobným způsobem se získá rovněž 6-fluor-1,4-dihydro-1-(4-hydroxyfenyl)-7-(3-hydroxy-1-pyrrolidinyl)-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina.

Teplota tání 180 až 183 °C.

IČ (KBr-technika):

$\nu_{C=O}$ 1 725, 1 705 cm^{-1} .

Příklad 7

K 0,1 g ethyl-7-(4-acetyl-1-piperazinyl)-6-fluor-1-(4-fluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylátu se přidají 2 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodného a 2 ml ethanolu a výsledný roztok se nechá 10 minut reagovat při teplotě 40 až 50 °C. Hodnota pH reakční směsi se kyselinou octovou upraví na 6,5 a směs se extrahuje dvakrát vždy 5 ml chloroformu. Spojené extrakty se postupně promyjí 5 ml vody a 5 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Takto vzniklá krystalická látka poskytne po promytí 2 ml diethyletheru 0,08 g 7-(4-acetyl-1-piperazinyl)-6-fluor-1-(4-fluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny tající nad 280 °C.

IČ (KBr-technika):

$\nu_{C=O}$ 1 730 cm^{-1} .

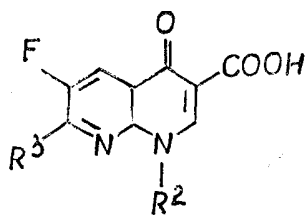
NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty δ):

2,05 (3H, s), 3,57 (8H, šs), 7,13—7,80 (4H, m), 8,13 (1H, d, $J = 13$ Hz), 8,70 (1H, s).

Obdobným způsobem se získají sloučeniny uvedené v následující tabulce 10:

250698

Tabulka 10



sloučenina R ²	R ³	fyzikální vlastnosti	
		teplota tání (°C)	IČ (KBr) cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
		277—280	1 720
		282—290	1 725, 1 700 (rameno)
		268—270	1 725
		283—285	1 720
		267—270	1 730
		138—139	1 690
		>280	1 730, 1 700 (rameno)
		>280	1 720

sloučenina R ²	R ³	fyzikální vlastnosti	
		teplota tání [°C]	IČ (KBr) cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
		208—209	1 730
		>280	1 720
		210—211	1 735
		225—226	1 720
		219—220	1 730
		283—284	1 730, 1 700 (rameno)
		277—280	1 730, 1 700 (rameno)
		271—274	1 725
		250—252	1 725
		250—252	1 725

Příklad 8

K 0,10 g ethyl-6-fluor-1-(4-fluorfenyl)-1,4-dihydro-7-(3-hydroxy-1-pyrrolidiny)-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylátu se přidají 2 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodného a 2 ml ethanolu a výsledná směs se nechá 10 minut reagovat při teplotě 40 až 50 °C. Hodnota pH reakční směsi se kyselinou octovou upraví na 6,5 a směs se extrahuje dvakrát vždy 5 ml chloroformu. Spojené extrakty se postupně promyjí 5 ml vody a 5 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Krystalický zbytek poskytně

po promytí 2 ml diethyletheru 0,08 g 6-fluor-1-(4-fluorfenyl)-1,4-dihydro-7-(3-hydroxy-1-pyrrolidiny)-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny tající nad 280 °C.

IČ (KBr-technika):

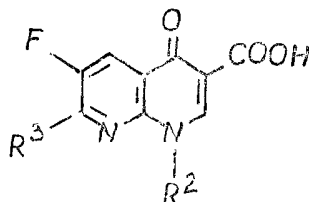
$\nu_{C=O}$ 1730 cm^{-1} .

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty δ):

1,92—2,52 (2H, m), 3,22—5,00 (5H, m), 6,97—7,60 (4H, m), 8,01 (1H, d, $J = 11$ Hz), 9,00 (1H, s).

Analogickým postupem se získají sloučeniny uvedené v následující tabulce 11:

Tabulka 11

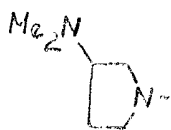


sloučenina
 R^2

R^3

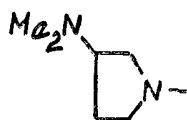
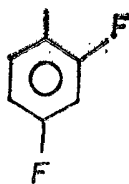
fyzikální vlastnosti
teplota tání (°C)

IČ (KBr) cm^{-1} ; $\nu_{C=O}$



264—265

1725



227

1725

Příklad 9

Ve 2,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se rozpustí 0,25 g 6-fluor-1,4-dihydro-1-(4-hydroxy-2-methylfenyl)-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, k roztoku se přidá 20 ml ethanolu a směs se 15 minut míchá při teplotě místnosti. Vyloučené krystaly se odfiltrují a promyjí se 5 ml ethanolu. Získá

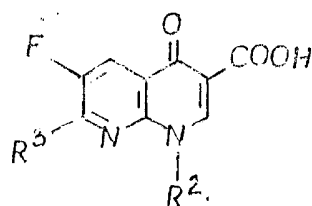
se 0,2 g hydrochloridu 6-fluor-1,4-dihydro-1-(4-hydroxy-2-methylfenyl)-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny tajícího nad 280 °C.

IČ (KBr-technika):

$\nu_{C=O}$ 1725 (rameno), 1705 cm^{-1} .

Analogickým způsobem se získají sloučeniny uvedené v následující tabulce 12:

Hydrochloridy sloučenin odpovídající becnému vzorci



sloučenina R ²	R ³	fyzikální vlastnosti	
		teplota tání (°C)	IČ (KBr) cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
	<i>Me</i> N	283	1 730
		275—278	1 720
		249—252 (rozklad)	1 730
		>280	1 710
	<i>Me</i> N	280—282	1 730
		279—283	1 720 (rameno), 1 705
	<i>Me</i> N	266—269	1 720 (rameno), 1 700
	<i>Me</i> N	282	1 730

Příklad 10

Ve 20 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se rozpustí 2,0 g 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, k roztoku se při teplotě místnosti přidá 200 ml ethanolu a reakční roztok se 15 minut míchá. Vyloučené krystaly se odfiltrují a promyjí se 40 ml ethanolu. Získá se 1,4 g hydrochloridu 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny tajícího za rozkladu při 247 až 250 °C.

IČ (KBr-technika):

$\nu_{\text{C=O}}$ 1 730 cm^{-1} .

Příklad 11

(1) Ve 2,5 ml chloroformu se rozpustí 0,5 g ethyl-2-(2,6-dichlor-5-fluornikotinoyl)-3-(2,4-difluorfenylamino)akrylátu, 0,143 g N-methylpiperazinu a 0,145 g triethylaminu, a výsledný roztok se 3,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se postupně promyje 3 ml vody a 3 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi chloroformu a ethanolu (50 : 1 objemově) jako elučního činidla. Získá se 0,294 g olejovitého ethyl-2-[2-chlor-5-fluor-6-(4-methyl-1-piperazinyl)-nikotinoyl]-3-(2,4-difluorfenylamino)akrylátu.

IČ (v substanci):

$\nu_{\text{C=O}}$ 1 735, 1 700 cm^{-1} .

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):

1,13 (3H, t, $J = 7$ Hz), 2,36 (3H, s), 2,55 (4H, t, $J = 5$ Hz), 3,70 (4H, t, $J = 5$ Hz), 4,15 (2H, q, $J = \text{Hz}$), 6,77–7,90 (4H, m), 8,51 (1H, d, $J = 13$ Hz), 12,50 (1H, d, $J = 13$ Hz).

(2) Nechá-li se 0,2 g ethyl-2-[2-chlor-5-fluor-6-(4-methyl-1-piperazinyl)nikotinoyl]-3-(2,4-difluorfenylamino)akrylátu reagovat stejným způsobem jako v příkladech 2 a 7, získá se 0,12 g 6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny o teplotě tání 208 až 209 °C.

Příklad 12

K 0,3 g ethyl-7-(4-ethoxykarbonyl-2-methyl-1-piperazinyl)-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylátu se přidá 5 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodného a 5 ml ethanolu a výsledná směs se nechá 2 hodiny reagovat při teplotě 90 °C. Hodnota pH reakční směsi se přidáním kyseliny octové upraví na 6,5, vyloučené krystaly se odfiltrují a po

promytí vodou se vysuší. Získá se 0,2 g 6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-7-(2-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny o teplotě tání 230 až 239 °C.

IČ (KBr-technika):

$\nu_{\text{C=O}}$ 1 730 cm^{-1} .

NMR (deuterovaná trifluoroctová kyselina, hodnoty δ):

1,50 (3H, s), 3,20–5,15 (7H, m), 7,00–7,90 (3H, m), 8,35 (1H, d, $J = 13$ Hz), 9,20 (1H, s).

Příklad 13

V 75 ml ethanolu a 75 ml vody se suspenduje 10,0 g 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, k výsledné suspenzi se při teplotě 40 °C přidá 5,2 g monohydrátu p-toluensulfonové kyseliny a směs se při téže teplotě 30 minut míchá. Reakční směs se ochladí na 15 °C, vyloučené krystaly se odfiltrují a promyjí se směsí 5 ml ethanolu a 5 ml vody. Získá se 12,8 g soli 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny s monohydrátem p-toluenové kyseliny, o teplotě tání 258 až 260 °C.

IČ (KBr-technika):

$\nu_{\text{C=O}}$ 1 735 cm^{-1} .

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty δ):

1,82–2,42 (m)
2,27 (s)
(5H),
3,12–4,30 (5H, m), 6,92–8,17 (8H, m),
8,79 (1H, s).

Obdobným způsobem se získá sůl 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny s kyselinou šťavelovou, o teplotě tání 250 až 253 °C.

IČ (KBr-technika):

$\nu_{\text{C=O}}$ 1 730 cm^{-1} .

Příklad 14

K roztoku 1,6 g methansulfonové kyseliny ve 25 ml kyseliny octové se přidá 5,00 g 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, výsledná suspenze se míchá při teplotě místnosti až do vzniku roztoku a k tomuto roztoku se během 30 minut při teplotě 40 až 45 °C přidá 100 ml ethanolu. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, 30 minut se míchá, vyloučené krystaly se odfiltrují a promyjí se třikrát

vždy 20 ml ethanolu. Získá se 3,12 g soli 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny s kyselinou methan-sulfonovou, tající nad 300 °C.

IČ (KBr-technika):

$\nu_{C=O}$ 1 735 cm^{-1} .

Analogickým způsobem se získá sůl 7-([3-amino-1-pyrrolidinyl]-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny s kyselinou sírovou, o teplotě tání 220 až 230 °C.

IČ (KBr-technika):

$\nu_{C=O}$ 1 735 cm^{-1} .

Příklad 15

V 90 ml N,N-dimethylformamidu se rozpustí 9,0 g ethyl-2-(2,6-dichlor-5-fluornikotinoyl)-3-(2,4-difluorfenylamino)akrylátu, k roztoku se přidá 3,6 g hydrogenuhlíčitanu

sodného a směs se nechá 20 minut reagovat při teplotě 120 °C. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí v 50 ml chloroformu, roztok se postupně promyje 30 ml vody a 30 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a krystalický zbytek se promyje 30 ml diethyletheru. Získá se 7,0 g ethyl-7-chlor-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylátu o teplotě tání 220 až 222 °C.

IČ (KBr-technika):

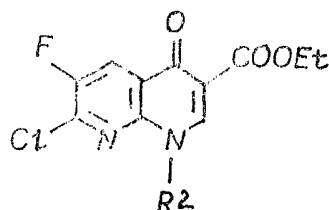
$\nu_{C=O}$ 1 730, 1 690 cm^{-1} .

NMR (deuterochloroform, hodnoty δ):

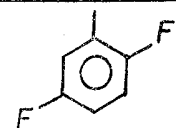
1,36 (3H, t, $J = 7$ Hz), 4,30 (2H, q, $J = 7$ Hz), 6,80–7,60 (3H, m), 8,27 (1H, d, $J = 7$ Hz), 8,42 (1H, s).

Obdobným způsobem se získávají sloučeniny uvedené v následující tabulce 13:

Tabulka 13

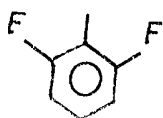


sloučenina R^2	fyzikální vlastnosti	
	teplota tání (°C)	IČ (KBr) cm^{-1} $\nu_{C=O}$
	222–224	1 730, 1 685
	231–232	1 730, 1 705
	239–241	1 685
	205–208	1 735, 1 685
	244–246	1 720, 1 680

sloučenina
R²fyzikální vlastnosti
teplota tání [°C] IČ (KBr) cm⁻¹ $\nu_{C=O}$ 

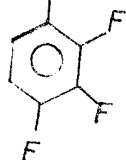
207—209,5

1 730, 1 690



210—214

1 735 (rameno), 1 705



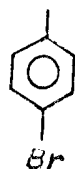
207—208

1 730, 1 680



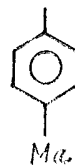
181—186

1 730, 1 685



204—205

1 730, 1 685



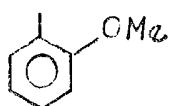
216—218

1 735, 1 695



196—198

1 735, 1 685



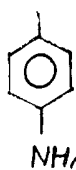
156—160

1 730, 1 690



231—236

1 730, 1 685



270—273

1 730, 1 690



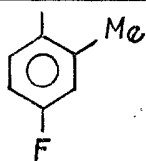
199—201

1 730, 1 680

sloučenina
R²

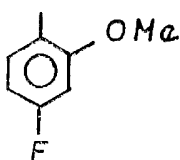
teplota tání (°C)

fyzikální vlastnosti

IČ (KBr) cm⁻¹ $\nu_{C=O}$ 

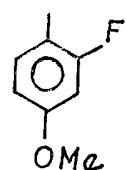
199—202

1 735, 1 685



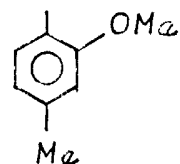
208—211

1 730, 1 695



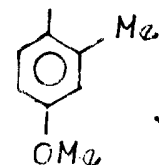
142—144

1 740, 1 695



163—165

1 730, 1 695



160—162

1 735, 1 690

Příprava 1

50 g 6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naftiridin-3-karboxylové kyseliny se smísí se 49 g krystalické celulosy, 50 g kukuřičného škrobu a 1 g stearátu hořečnatého, a ze směsi se vylisuje 1 000 plochých tablet.

Příprava 2

100 g 6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naftiridin-3-karboxylové kyseliny se smísí s 50 g kukuřičného škrobu a vzniklou směsí se naplní 1 000 kapslí.

Příprava 3

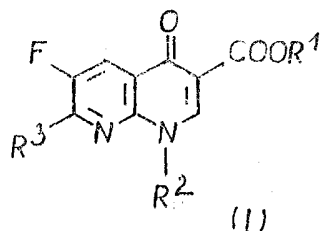
50 g 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karboxylové kyseliny se smísí se 49 g krystalické celulosy, 50 g kukuřičného škrobu a 1 g stearátu hořečnatého, a ze směsi se vylisuje 1 000 plochých tablet.

Příprava 4

100 g 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karboxylové kyseliny se smísí s 50 g kukuřičného škrobu a vzniklou směsí se naplní 1 000 kapslí.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 1,4-dihydro-4-oxonaftyridinových derivátů obecného vzorce I



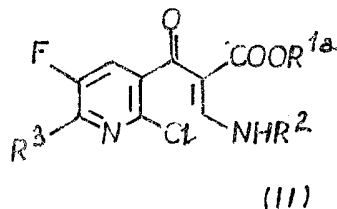
ve kterém

R¹ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

R² představuje fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty vybranými ze skupiny zahrnující atomy halogenů, alkylové skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 10 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu, acylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a trihalogenalkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R³ znamená halogen nebo 1-pyrrolidinylovou, piperidinovou, 1-piperazinylovou nebo morfolinovou skupinu, které mohou být substituovány jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny zahrnující hydroxylovou skupinu, aminoskupinu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupiny obsahující v každé alkylové části vždy 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, acylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, acylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, N-acyl-N-alkylaminoskupiny obsahující v acylové i alkylové části vždy 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části,

a jejich solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R^{1a} představuje chránicí skupinu karboxylové funkce a

R² a R³ mají shora uvedený význam, nebo její sůl, podrobí cyklizační reakci, a

z výsledného produktu se popřípadě odštěpí chránicí skupina karboxylové funkce.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R² znamená fenylovou skupinu substituovanou jedním, dvěma nebo třemi atomy halogenů, a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 1.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R² znamená 4-fluorfenylovou skupinu a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 1.

4. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R² znamená 2,4-difluorfenylovou skupinu a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 1.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R³ představuje 1-pyrrolidinylovou skupinu, popřípadě nesoucí substituent vybraný ze skupiny zahrnující aminoskupinu, hydroxylovou skupinu, alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, acylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, N-acyl-N-alkylaminoskupiny obsahující v acylové i alkylové části vždy 1 až 4 atomy uhlíku a dialkylaminoskupiny obsahující v každé alkylové části vždy 1 až 4 atomy uhlíku, a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 1.

6. Způsob podle bodu 5, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R³ představuje 1-pyrrolidinovou skupinu substituovanou aminoskupinou nebo shora definovanou acylaminoskupinou a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 1.

7. Způsob podle bodu 6, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R² znamená fenylovou skupinu substituovanou jedním, dvěma nebo třemi atomy halogenů, R³ má význam jako v bodu 6 a R¹ má význam jako v bodu 1.

8. Způsob podle bodu 7, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R² znamená 4-fluorfenylovou skupinu, R³ má význam jako v bodu 6 a R¹ má význam jako v bodu 1.

9. Způsob podle bodu 7, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R² znamená 2,4-difluorfenylovou skupinu, R³ má význam jako v bodu 6 a R¹ má význam jako v bodu 1.

10. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^3 představuje 3-amino-1-pyrrolidinylovou skupinu a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 1.

11. Způsob podle bodu 10, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^2 představuje fenylovou skupinu substituovanou jedním, dvěma nebo třemi atomy halogenů, R^3 znamená 3-amino-1-pyrrolidinylovou skupinu a R^1 má význam jako v bodu 1.

12. Způsob podle bodu 11, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^2 představuje 4-fluorfenylovou skupinu a R^3 a R^1 mají význam jako v bodu 11.

13. Způsob podle bodu 11, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^2 představuje 2,4-difluorfenylovou skupinu a R^3 a R^1 mají význam jako v bodu 11.

14. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^3 představuje 1-piperazinylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny zahrnující alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylové skupiny s 2 až 4 atomy uhlíku, acylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 1.

15. Způsob podle bodu 14, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^3 představuje 1-piperazinylovou skupinu a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 14.

16. Způsob podle bodu 15, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^2 představuje fenylovou skupinu substituovanou jedním nebo dvěma atomy halogenů a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 15.

17. Způsob podle bodu 16, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^2 představuje 4-fluorfenylovou skupinu a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 16.

18. Způsob podle bodu 16, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^2 představuje 2,4-difluorfenylovou skupinu a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 16.

19. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku 7-chlor-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny nebo její soli.

20. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny nebo její soli.

21. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku 1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny nebo její soli.

22. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-6-fluor-1-(4-fluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové kyseliny nebo její soli.

23. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě od 20 do 160 °C.