

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

83035

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 10.03.1971 (P. 146780)

Pierwszeństwo: 11.03.1970. Węgry

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 15.09.1976

MKP C07d 39/10

Int. Cl.²

C07D 213/00

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Chinoin Gyógyszer-és Vegyészeti Termékek
Gyára RT, Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania pochodnych naftyrydyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych naftyrydyny.

Pochodne naftyrydyny, a zwłaszcza kwas 1-etylo-7-metylo-1,4-dwuwodoro-1,8-naftyrydynono-4-karboksylowy-3, znane jako substancje hamujące czynność Gram-ujemnych bakterii, mogą być stosowane w leczeniu jako chemoterapeutyki (J. Med. Pharm. Chem. Vol. V. No 5/1962). Kwas 1-etylo-7-metylo-1,4-dwuwodoro-1,8-naftyrydynono-4-karboksylowy-3 można wytwarzać drogą alkilowania kwasu 4-hydroksy-7-metylo-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3 lub jego odpowiedniego estru etylowego w środowisku wodno-alkoholowym w obecności wodorotlenku potasu, lub w środowisku dwumetyloformamidu w obecności węglanu potasu. Jako środek alkilujący stosuje się organiczny ester mocnego kwasu (belgijski opis patentowy nr 612258). Alkilowanie to prowadzi się korzystnie za pomocą jodku etylu lub siarczanu etylu. Ponadto alkilować można także za pomocą fosforanu trójetylowego (węgierski opis patentowy nr 153292). Jeśli jako substrat stosuje się odpowiedni ester etylowy, to otrzymany po alkilowaniu ester poddaje się hydrolizie zasadowej. Wadą omówionych sposobów jest to, że kwas 1-etylo-7-metylo-1,4-dwuwodoro-1,8-naftyrydynono-4-karboksylowy-3 wytwarza się drogą uciążliwego procesu technologicznego z niewielką wydajnością.

Stwierdzono, że pochodne naftyrydyny o ogólnym wzorze 1, w którym R i R¹ oznaczają niższy

2

rodnik alkilowy, oraz sole tych związków, można wytwarzać z nowych pochodnych 4-chlorowconaf-tyrydyny.

Sposób według wynalazku polega na tym, że 5 związek o ogólnym wzorze 2, w którym R¹ ma wyżej podane znaczenie, X oznacza atom chlorowca, a R² oznacza atom wodoru, niższy rod-10 nik alkilowy lub rodnik aryloalkilowy, alkiluje się i następnie, w przypadku gdy R² nie oznacza atomu wodoru, otrzymany ester przekształca się drogą 15 hydrolizy w wolny kwas, a otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przekształca się w jego sól lub z jego soli uwalnia się zasadę.

Jako atom chlorowca stosuje się atom fluoru, 15 chloru, bromu lub jodu, korzystnie chloru. Podstawnik R oznacza korzystnie niższy prosty lub rozgałęziony rodnik alkilowy zawierający 1—6 atomów węgla, np. rodnik metylowy, izopropylowy, a zwłaszcza etylowy, natomiast podstawnik R¹ ozna-20 cza rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla (korzystnie rodnik metylowy lub etylowy).

Jeśli podstawnik R² stanowi rodnik alkilowy, to 25 oznacza on korzystnie prosty lub rozgałęziony rod-26 nik alkilowy o 1—6 atomach węgla, np. rodnik me-27 tylowy lub etylowy, natomiast jeśli R² stanowi rod-28 nik aryloalkilowy, to oznacza on korzystnie rod-29 nik benzylowy lub α -fenyloetylowy.

Sposób według wynalazku wykorzystuje fakt, że 30 związki o wzorze 2 bardzo łatwo przekształcają się w związki o wzorze 1 na drodze alkilowania

i ewentualnie po nim następującej hydrolizy. Szczególną zaletą sposobu według wynalazku jest to, że otrzymane związki o wzorze 1 dają się łatwo oczyszczać, np. drogą przekrystalizowania ich z 2—3 krotnej ilości acetonu. Sposobem według wynalazku otrzymuje się związki o wzorze 1 o wysokiej czystości ze znaczną wydajnością.

Alkilowanie związków o wzorze 2 można prowadzić za pomocą znanych środków alkilujących, np. halogenków alkilu, takich jak jodek metylu, jodek etylu, chlorek etylu, lub siarczanów dwualkilowych takich jak siarczan metylowy, siarczan etylowy lub estry alkilowe kwasu benzeno- lub p-tolueno-sulfonowego. W szczególnie korzystnej postaci wykonywany sposób według wynalazku jako środek alkilujący stosuje się fosforan trójetylowy, który można stosować w nadmiarze, wykorzystując ten nadmiar jako rozpuszczalnik.

Alkilowanie prowadzi się w podwyższonej temperaturze, korzystnie w temperaturze wrzenia środka alkilującego. Czas trwania reakcji uzależniony jest od reaktywności środka alkilującego i od temperatury reakcji. Jeśli alkiluje się fosforanem trójetylowym w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, to reakcja trwa w ciągu 0,5—1,5 godzin.

W przypadku, gdy podstawnik R^2 oznacza niższy rodnik alkilowy lub aryloalkilowy, to hydrolizę otrzymanego estru prowadzi się korzystnie bez wyodrębniania zalkilowanego produktu z mieszaniny reakcyjnej. Hydrolizę tę można prowadzić drogą zadowania zasadą, korzystnie wodorotlenkiem metalu alkalicznego, np. wodorotlenkiem sodowym lub potasowym, w podwyższonej temperaturze, korzystnie w temperaturze około 100°C. Po hydrolizie zasadowej otrzymuje się sole metali alkalicznych związku o wzorze 1, które drogą traktowania kwasem przekształcić można w wolny kwas. W celu wyodrębnienia wolnego kwasu z jego soli stosuje się korzystnie kwasy nieorganiczne, np. kwas solny.

Otrzymane związki o wzorze 1 ewentualnie przekształca się znanymi sposobami w ich sole.

Sole te mogą stanowić sole z kwasami nieorganicznymi, np. z chlorowcowodorowymi, takimi jak kwas solny, bromowodorowy, oraz z kwasem siarkowym, fosforowym, lub z kwasami organicznymi, np. z kwasem octowym, szczawiowym, winowym, mlekowym, cytrynowym, lub z wodorotlenkami metali ziem alkalicznych, takich jak wodorotlenek sodowy, potasowy i wapniowy.

Podany niżej przykład wyjaśnia bliżej sposób według wynalazku, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład. 2,5 g (0,01 mola) estru etylowego kwasu 4-chloro-7-metylo-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3 rozpuszcza się w 10 ml (10,68 g; 0,059 mola) fosforanu trójetylowego. Roztwór ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 1 godziny, po

czym chłodzi do temperatury 100°C, dodaje 25 ml 10% roztworu wodorotlenku sodowego i otrzymaną mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 7—8 godzin. Po całkowitym rozpuszczeniu, roztwór zakwasza się rozcieńczonym kwasem solnym do odczynu o wartości pH = 2. Wytrącony produkt odsącza się i przemywa wodą do odczynu obojętnego.

Następnie produkt rozpuszcza się w wodnym roztworze zasady, roztwór traktuje się węglem aktywnym, przesącza i kwasem wytrąca produkt. Wytrącony produkt odsącza się, przemywa wodą, płucze w ilości alkoholu przykrywającej produkt i suszy. Otrzymuje się 1,8 g (80% wydajności teoretycznej) kwasu 1-etylo-7-metylo-1,4-dwuwodoru-1,8-naftyrydynono-4-karboksylowego-3 o temperaturze topnienia 210—212°C.

Produkt rozpuszcza się w 20 krotnej ilości dwumetyloformamidu, traktuje węglem aktywnym i wytrąca metanolem. Otrzymuje się 1,55 g oczyszczonego produktu o temperaturze topnienia 225—228°C. Zawartość substancji aktywnej w tym produkcie odpowiada 100% zawartości (określonej drogą miareczkowania w środowisku dwumetyloformamidu za pomocą 0,1 n metylanu sodowego w obecności błękitu tymolowego jako wskaźnika T.S.). Pasma absorpcyjne tego produktu w podczerwieni są następujące: 2700—2500; 1728; 1628; 1532; 1483; 1460; 1382; 1260; 1233; 1140; 981; 818 cm^{-1} (pastylka w KBr; widmo nominalne: 2000).

Zastrzeżenia patentowe

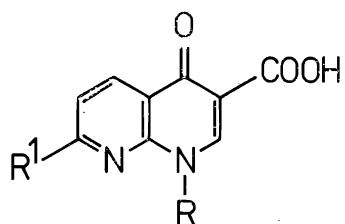
1. Sposób wytwarzania pochodnych naftyrydyny o ogólnym wzorze 1, w którym R i R^1 oznaczają niższy rodnik alkilowy, ewentualnie w postaci ich soli, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie, X oznacza atom chlorowca, a R^2 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy lub rodnik aryloalkilowy, alkiluje się i następnie, w przypadku gdy R^2 nie oznacza atomu wodoru, otrzymany ester przekształca się drogą hydrolizy w wolny kwas, a otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przekształca się w jego sól lub z jego soli uwalnia się zasadą.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że alkilowanie prowadzi się za pomocą fosforanu trójetylowego.

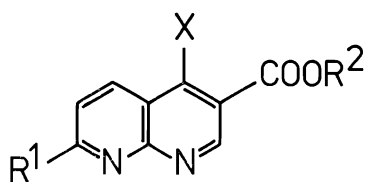
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrolizę zalkilowanego produktu prowadzi się bez wyodrębniania go z mieszaniny reakcyjnej.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substrat stosuje się taki związek o wzorze 2, w którym X oznacza atom chloru.

83035



Wzór 1



Wzór 2

