



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 24.08.79 (P. 226094)

Pierwszeństwo: 20.12.78 dla zastrz. 1, 2
Japonia

Zgłoszenie ogłoszono: 16.06.80

Opis patentowy opublikowano: 31.10.1983

Int. Cl.³
C07D 471/04

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Laboratoire Roger Bellon S.A., Neuilly (Francja)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,8-naftyrydyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,8-naftyrydyny o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza atom chlorowca, zwłaszcza fluoru, a R oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkalowy, jak również farmakologicznie dopuszczalnych soli tych związków.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku działają silnie bakteriobójczo na bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, w tym również na bakterie *Pseudomonas aeruginosa*.

Stosowane w opisie i w zastrzeżeniach określenie „niższe” w odniesieniu do rodników alkilowych i grup zawierających rodniki alkilowe oznacza rodniki o 1–6 atomach węgla.

Związki o wzorze 1 tworzą sole z kwasami i z zasadami. Jako kwasy można stosować różne kwasy nieorganiczne lub organiczne, np. takie jak kwas solny, octowy, mlekowy, bursztynowy, laktobionowy i metanosulfonowy, a jako zasady stosuje się również zasady nieorganiczne lub organiczne, dające sole z grupą karboksylową w związkach o wzorze 1. Przykładami takich zasad są wodorotlenki i węglany takich metali jak sód i potas. Szczególnie korzystne właściwości mają sole związków o wzorze 1 z kwasem solnym lub metanosulfonowym.

W pewnych warunkach związki o wzorze 1 występują w postaci wodzanów i wytwarzanie

2

takich wodzanów wchodzi również w zakres wynalazku.

Przykładami związków wytwarzanych sposobem według wynalazku są następujące związki i ich farmakologicznie dopuszczalne sole: kwas 1-etylo-6-fluoro-1,4-dwuwodoro-4-keto-7-/1-piperazylo/-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3 o wzorze 11, ester etylowy kwasu o wzorze 11, jak również kwas 1-etylo-6-chloro-1,4-dwuwodoro-4-keto-7-/1-piperazylo/-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3 o wzorze 12.

Ze związków wytwarzanych sposobem według wynalazku najcenniejsze właściwości przeciwbakteryjne ma wyżej podany kwas o wzorze 11 i jego sole. Jak wykazano w dalszej części opisu, związek ten jest wysoce skuteczny przeciw bakteriom *in vitro* i *in vivo*, a ponieważ równocześnie ma znikomą toksyczność, przeto może być stosowany przy zwalczaniu zakażeń przewodu moczowego przez bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, jak również do zwalczania zakażeń innych układów.

Związki o wzorze 1, w którym X ma wyżej podane znaczenia, a R oznacza niższy rodnik alkilowy, również przejawiają dość silne działanie przeciwbakteryjne *in vivo*, a poza tym są użyteczne jako produkty przejściowe przy wytwarzaniu innych związków o wzorze 1.

Budowę podobną do budowy związków o wzorach 11 i 12 mają zhdane z opisu patentowego

St. Zjedn. Am. nr 4 017 622 pochodne piperazyny o wzorze 2, w którym R_1 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, rodnik benzyłowy lub grupę acetylową, R_2 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, rodnik benzyłowy lub rodnik winylowy, a R_3 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla. Jak widać z wzoru 2, związki te nie mają podstawnika w pozycji 6 pierścienia naftyrydynowego. W opisanych niżej próbach wykazano, że związki wytwarzane sposobem według wynalazku działają przeciw bakteriom Gram-ujemnym, w tym również *Pseudomonas aeruginosa*, a także przeciw bakteriom Gram-dodatnim, nieoczekiwanie znacznie skuteczniej niż znane związki o wzorze 2.

Z wyłożonego opisu japońskiego nr 83 590/77, którego streszczenie podano w wykazie wydawanym przez Derwent Publications Ltd. (Der. No. 803 897/34) znane są pochodne 6-nitro-1,8-naftyrydyny o wzorze 3, w którym grupa o wzorze $-N(R)(R')$ oznacza grupę aminową, podstawioną grupą anilinową, grupę alkiloaminową, cykloalkiloaminową, dwualkiloaminoalkiloaminową, hydroksyalkiloaminową, dwualkiloaminową, alkiloalkiloaminową, alkilocykloalkiloaminową, dwuhydroksyalkiloaminową, piroolidynową, piperidynową, morfolinową i piperazynową, a R_1 i R_2 oznaczają niższe rodniki alkilowe. W opisie tym wspomniano jednak tylko w tym, że związki te są skuteczne przeciw rzęśnistkowi i nie ma wzmianki o działaniu przeciwbakteryjnym.

W opublikowanym 10.03.1978 r. sprawozdaniu z 98-ego kongresu japońskiego towarzystwa farmaceutycznego na str. 223 znajduje się informacja o związkach o wzorze 4, w którym R_1 oznacza rodnik etylowy lub odpowiadający mu rodnik, R_2 oznacza atom wodoru, R_3 i R_4 oznaczają grupy przyciągające elektrony i R_4 oznacza grupę oddającą elektrony. Według tej informacji, związki o wzorze 4, w którym R_3 i R_4 oznaczają atomy chloru lub fluoru i R_4 oznacza grupę piperazynową, ewentualnie podstawioną, badano w celu ustalenia zależności pomiędzy ich budową i właściwościami.

Stwierdzono, że związki, w których R_1 oznacza rodnik etylowy, R_2 oznacza atom wodoru, R_3 lub R_4 oznacza atom chloru lub fluoru, a R_4 oznacza grupę piperazynową, mają właściwości przeciwbakteryjne silniejsze niż kwas 1-etylo-1,4-dwuwodoro-7-metylo-4-keto-1,8-naftyrydynokarbonylowy-3.

Z opisu patentowego St. Zjedn. Am. nr 4 146 719, odpowiadającego belgijskiemu opisowi patentowemu nr 863 429, znane są pochodne chinoliny o wzorze 5, a z opublikowanego japońskiego opisu patentowego nr 65 887/78 (Derwent No. 52 436 A/29) znane są pochodne chinoliny o wzorze 6. Wyniki prób podane niżej w tablicach 2 i 3 świadczą jednak o tym, że związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają działanie przeciw bakteriom Gram-ujemnym, w tym też przeciw bakteriom *Pseudomonas aeruginosa*, znacznie silniejsze niż związki o wzorach 5–6.

Zgodnie z wynalazkiem, związki o wzorze 1, w którym X i R mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się przez etylowanie związków o wzorze 7, w którym X ma wyżej podane znaczenie, R_3 oznacza atom wodoru lub grupę zabezpieczającą grupę aminową, a R_4 oznacza grupę karboksylową, niższą grupę alkoksycarbonylową lub grupę o wzorze $-R'_4$, w którym R'_4 oznacza grupę cyjanową, grupę karbamoilową lub grupę o wzorze 8, w którym Alk oznacza niższy rodnik alkilowy. W procesie etylowania stosuje się znane środki etylujące, takie jak halogenki etylowe, np. jodek etylowy albo estry etylowe, np. siarczan dwuetylowy, p-toluenosulfonian etylowy lub fosforan trójetylowy.

Składniki reakcji stosuje się zwykle w ilościach obliczonych stechiometrycznie i reakcję prowadzi w obojętnym rozpuszczalniku w temperaturze 25–150°C. Jeżeli w związku o wzorze 7 R_3 stanowi grupę zabezpieczającą, wówczas korzystnie stosuje się nadmiar środka etylującego. Jako rozpuszczalniki stosuje się np. etanol, glikol metyloetylenowy, dwumetyloformamid, sulfotlenek dwumetylu i wodę. Przebieg reakcji można przyspieszyć dodając środek wiążący kwas, np. zasadę, taką jak węglan, wodorotlenek lub alkanolan metalu alkalicznego, wodorek sodowy, pirydyna, trójetylamina lub wodorotlenek benzylotrójetylamoniowy.

Otrzymany produkt, w którym R_4 oznacza grupę o wzorze $-R'_4$, poddaje się następnie hydrolizie i/lub produkt, w którym R_3 oznacza grupę zabezpieczającą, poddaje się reakcji odszczepiania tej grupy zabezpieczającej.

Hydrolizę grupy R_4 prowadzi się za pomocą wody, przy czym w celu przyspieszenia reakcji stosuje się dodatek katalizatora w postaci kwasu lub zasady. Można stosować kwasy lub zasady nieorganiczne albo organiczne, np. kwasy takie jak kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, octowy, trójfluorooctowy, mrówkowy i toluenosulfonowy i np. zasady takie jak wodorotlenki metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych, np. wodorotlenek sodowy lub barowy, węglany metali alkalicznych, np. węglan sodowy lub potasowy, a także octan sodowy. Reakcję tę prowadzi się korzystnie ogrzewając związek poddawany hydrolizie w środowisku rozpuszczalnika i z dodatkiem wody. Jako rozpuszczalnik przeważnie stosuje się wodę, ale w zależności od właściwości związku można stosować rozpuszczalniki, takie jak etanol, dioksan, eter dwumetylowy glikolu etylenowego, benzen lub kwas octowy, zmieszane z wodą. Reakcję prowadzi się zwykle w temperaturze 0°–150°C, korzystnie 30–100°C.

Grupę zabezpieczającą R_3 odszczepia się korzystnie drogą solwolizy lub hydrogenolizy, w zależności od charakteru tej grupy. Przykładami grup R_3 dających się odszczepiać drogą solwolizy, w tym również hydrolizy, są grupy takie jak grupa formylowa, acetylowa, trójfluoroacetylowa, benzyloksykarbonylowa, III-rzęd.butoksykarbonylowa, p-metoksybenzyloksykarbonylowa, winyloksykarbonylowa, etoksykarbonylowa, β -p-tolueno-

sulfonylo-/etoksykarbonylowa, o-nitrofenylosulfonylowa, trójmetrylosililowa, trójfenylometylowa, tetrahydropiranylowa i dwufenylosulfonylowa.

Reakcję solwolizy prowadzi się w środowisku rozpuszczalnika, ewentualnie w obecności kwasu lub zasady, np. takich jak podane wyżej przy omawianiu reakcji hydrolizy grupy R_4 . Jako rozpuszczalnik zwykle stosuje się wodę, ale można też stosować mieszaninę wody z rozpuszczalnikami takimi jak etanol, dioksan, eter dwumetylowy glikolu etylenowego, benzen lub kwas octowy. Reakcję prowadzi się w temperaturze $0^\circ\text{--}150^\circ\text{C}$, korzystnie $30\text{--}100^\circ\text{C}$.

Przykładami grup R_3 dających się odszczepiać drogą redukcji są grupy arylosulfonylowe, takie jak grupa p-toluenosulfonylowa, grupy metylowe podstawione grupą benzylową lub benzyloksylową, takie jak grupa benzylowa, trójfenylometylowa lub benzyloksymetylowa, albo grupy arylo-metoksykarbonylowe, takie jak grupa benzyloksykarbonylowa lub p-metoksybenzyloksykarbonylowa.

Przy odszczepianiu grupy zabezpieczającej R_3 warunki procesu hydrogenolizy dostosowuje się do rodzaju tej grupy. Zwykle produkt poddawany reakcji traktuje się wodorem w obecności katalizatora, takiego jak platyna, pallad, nikiel Raney itp., w środowisku obojętnego rozpuszczalnika. Można też stosować redukcję za pomocą metalicznego sodu w ciekłym amoniaku, albo za pomocą metalu takiego jak cynk w kwasie octowym lub w alkoholu, np. w metanolu.

Katalityczną hydrogenolizę prowadzi się w temperaturze pokojowej lub podwyższonej do 60°C . Jako rozpuszczalniki stosuje się np. glikol etylenowy, dioksan, dwumetyloformamid, etanol lub kwas octowy. Jeżeli grupą zabezpieczającą jest grupa benzylowa, trójfenylometylowa lub p-toluenosulfonylowa, to grupę taką można odszczepiać za pomocą metalicznego sodu w ciekłym amoniaku, zwykle w temperaturze -50°C do -20°C .

Związki wyjściowe o wzorze 7 są związkami nowymi. Przykład ich wytwarzania przedstawia schemat podany na rysunku, przy czym we wzorach występujących w tym schemacie Et oznacza rodnik etylowy i A⁻ oznacza anion kwasu fluoroborowego HBF_4 .

W pierwszym stadium procesu związek o wzorze 12 poddaje się w znany sposób reakcji z piperydym estru jednoetylowego kwasu węglowego i otrzymany związek o wzorze 13 aminuje się w pozycji 2 w znany sposób za pomocą amoniaku w etanolu, po czym acetyluje w tejże pozycji również w znany sposób, wytwarzając związek o wzorze 14. Grupę nitrową w pozycji 5 tego związku dwuazuje się, redukuje się i w otrzymanym związku o wzorze 15 grupę aminową w obecności kwasu fluoroborowego i ogrzewa otrzymany związek o wzorze 16, otrzymując związek o wzorze 17. Ze związku tego przez hydrolizę za pomocą kwasu solnego w etanolu wytwarza się związek o wzorze 18, który kondensuje się z 2-etoksyetylenodwukarboksylanem-1,1 dwuetylowym, wytwarzając związek

o wzorze 9, który poddaje się cyklizacji przez ogrzewanie w temperaturze $140\text{--}260^\circ\text{C}$ w rozpuszczalniku o odpowiedniej temperaturze wrzenia, takim jak np. eter dwufenylowy, dwufenyl, ftalan, dwubutyłowy, o-dwuchlorobenzen, tlenek dwufenylenu lub ich mieszaniny. Można też stosować dodatek znanych środków przyspieszających cyklizację, takich jak kwas polifosforowy, polifosforan niższego alkilu, stężony kwas siarkowy, chlorek fosforu lub pięciotlenek fosforu. Jeżeli stosuje się dodatek kwasu polifosforowego, polifosforanu alkilowego lub pięciotlenku fosforu, wówczas reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku, takim jak benzen, dioksan lub dwumetyloformamid, zaś przy użyciu kwasu siarkowego rozpuszczalnikiem jest zwykle bezwodnik kwasu octowego lub kwas octowy. Jeżeli dodatek cyklizujący ma odpowiednie właściwości, to może on również stanowić rozpuszczalnik. Przy użyciu środka cyklizującego reakcję prowadzi się zwykle w temperaturze niższej od wyżej podanej, korzystnie wynoszącej $100\text{--}160^\circ\text{C}$.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku wyosobnia się i oczyszcza znanymi metodami. W zależności od rodzaju produktów wyjściowych i warunków reakcji otrzymuje się związki o wzorze 1 w stanie wolnym lub w postaci soli, przy czym związki w stanie wolnym można przekształcać w sole działające farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami lub zasadami. Można w tym celu stosować różne kwasy nieorganiczne lub organiczne, np. kwas solny, octowy, mlekowy, bursztynowy, laktobionowy, szczawowy i metanosulfonowy.

Jak podano wyżej i wykazano w próbach opisanych niżej, związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają bardzo dobre właściwości przy małej toksyczności, toteż mogą być stosowane zapobiegawczo i w leczeniu zakażeń bakteryjnych u zwierząt ciepłokrwistych, w tym też u ludzi. Dawka tych związków zależy od wieku, masy ciała i stanu pacjenta, sposobu podawania leku itp. Dzienna dawka dla osób dorosłych wynosi $0,1\text{--}7\text{ g}$, korzystnie $0,2\text{--}5\text{ g}$ związku o wzorze 1 lub jego soli. Związki te stosuje się w postaci preparatów zawierających również stałe lub ciekłe dodatki dopuszczalne farmakologicznie, nie reagujące ze związkami o wzorze 1. Przykładami takich dodatków są: woda, żelatyna, laktoza, skrobia, celuloza (korzystnie mikrokryształiczna), karboksymetyloceluloza, metyloceluloza, sorbit, talk, stearynian magnezu, oleje roślinne, alkohol benzyłowy, żywice, glikol propylenowy, polialkilenoglikole i metyloparaben.

Preparaty mogą mieć postać proszku, ziaren, tabletek, maści, czopków, kremów, kapsułek itp. Mogą one być wyjałowione i/lub zawierać substancje konserwujące, stabilizujące i zwilżające. Mogą one także zawierać inne substancje czynne biologicznie.

Poniżej opisano próby, w których porównywano właściwości związków wytwarzanych sposobem według wynalazku z właściwościami związków znanych i związki o wzorze 10, będącego również pochodną 1,8-naftyedydny nie objętą wzo-

rem 1. Ponieważ sposób wytwarzania tego związku nie był dotychczas publikowany, przeto poniżej zilustrowano ten sposób.

Do mieszaniny 12 ml 37% aldehydu mrówkowego i 18 ml kwasu mrówkowego dodaje się 6,0 g kwasu 1-etylo-6-fluoro-1,4-dwuwodoru-4-keto-7-1-piperazyńlo/-1,8-naftyrydynokarboksyloвого-3 i mieszając utrzymuje się w temperaturze 120–125°C w ciągu 4 godzin. Następnie odparowuje się mieszaninę do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość alkalizuje 7% roztworem wodnym wodorowęglanu sodowego do wartości pH 8 i ekstrahuje chloroformem. Wyciąg suszy się, odparowuje rozpuszczalnik i pozostałość przekształca w mieszaninę dwuchlorometanu z etanolem, otrzymując 5,0 g kwasu 1-etylo-6-fluoro-1,4-dwuwodoru-7-4-metylo-1-piperazyńlo/-4-keto-1,8-naftyrydynokarboksylowego o wzorze 10 i o temperaturze topnienia 228–230°C.

Próba 1. Metodą podaną w Chemotherapy, 22(6), str. 1123, (1974) oznaczono minimalne stężenie związków wytwarzanych sposobem według wynalazku i związków znanych in vitro przeciwko 19 różnym szczepom bakterii. Wartości tego minimalnego stężenia MIC podano w tablicy 1, 1a i 1b w μ g/ml. W tablicy tej, jak i w tablicach dalszych, badane związki objęte ogólnym wzorem 1 są oznaczone symbolami liczbowymi, a związki znane — symbolami literowymi. Znaczenie tych symboli jest następujące:

związek 1 — związek o wzorze 11,
związek 1' — związek o wzorze 1',
związek 2' — związek o wzorze 12',
związek A — związek o wzorze 2a, znany z opisu patentowego St. Zjedn. Am. nr 4 017 622,
związek B — związek o wzorze 10,
związek C — związek o wzorze 6, znany z wyłożonego japońskiego opisu patentowego nr 65887/78,
związek D — związek o wzorze 5, znany z belgijskiego opisu patentowego nr 863 429,
związek E — kwas 1-etylo-1,4-dwuwodoru-7-metylo-4-keto-1,8-naftyrydynokarboksyloвого-3 (opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 3 149 104),
związek F — kwas 8-etylo-5,8-dwuwodoru-5-keto-2-1-piperazyńlo/-pirydo[2,3-d]pyrimidynokarboksyloвого-6 (opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 3 887 557),
związek G — sól sodowa α -5-indenylloksykarbonylo/-benzylopenicyliny (Carindacillin) (opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 3 557 090),
związek H — D- α -aminobenzylopenicylina (ampicylina) (opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 2 985 648),
związek J — kwas 7-D- α -aminofenyloacetamido/-dezoacetoksycefalosporynowy (Cephalexin) (opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 3 507 861).

Wyniki podane w tablicy 1, 1a, 1b świadczą o tym, że związki wytwarzane sposobem według wynalazku, a zwłaszcza związki o wzorach 11, 1' i 12' są wysoce skuteczne przeciwko bakteriom Gram-dodatnim i Gram-ujemnym, w tym również *Pseudomonas aeruginosa*.

Znany związek o wzorze 2a działa przeciw bakteriom Gram-dodatnim i Gram-ujemnym zna-

Aktywność przeciw bakteriom in vitro

Bakterie	Badane związki		
	1	1'	2'
1	2	3	4
Bakterie Gram-dodatnie			
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JG-1	0,78	0,78	3,13
<i>Staphylococcus aureus</i> No. 50774	0,78	0,78	6,25
<i>Streptococcus faecalis</i> P-2473	12,5	12,5	25
<i>Streptococcus pyogenes</i> 65A	12,5	12,5	12,5
<i>Corynebacterium pyogenes</i> C-21	1,56	1,56	6,25
Bakterie Gram-ujemne			
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JG-2	0,2	0,2	0,78
<i>Escherichia coli</i> P-5101	0,1	0,1	0,39
<i>Escherichia coli</i> P-140a	0,2	0,2	0,39
<i>Salmonella typhimurium</i> S-9	0,1	0,1	0,39
<i>Salmonella enteritidis</i> No. 1291	0,1	0,1	0,39
<i>Shigella flexneri</i> 2a	0,2	0,2	0,78
<i>Shigella flexneri</i> 4a P-330	0,39	0,39	1,56
<i>Klebsiella pneumoniae</i> No. 13	0,2	0,2	1,56
<i>Enterobacter cloacae</i> P-2540	0,2	0,2	0,78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Tsuchijima	0,39	0,39	6,25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No. 12	0,78	0,78	6,25
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	0,39	0,39	1,56
<i>Proteus morgani</i> Kono	0,2	0,2	1,56
<i>Proteus mirabilis</i> P-2381	0,39	0,39	3,13

cznie słabiej niż związki wytwarzane sposobem według wynalazku.

Próba 2. Skuteczność leczenia in vivo. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku i związki znane rozpuszczono w zdejonizowanej wodzie lub sporządzono z nich zawiesinę w 0,2% roztworze wodnym karboksymetylocelulozy i podawano doustnie myszom zakażonym badanymi

Tablica 1a

Bakterie	Badane związki				
	A	B	C	D	E
1	2	3	4	5	6
Bakterie Gram-dodatnie					
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC-1	25	1,56	0,78	0,39	100
<i>Staphylococcus aureus</i> No. 50774	50	1,56	1,56	0,78	50
<i>Streptococcus faecalis</i> P-2473	100	12,5	6,25	3,13	>200
<i>Streptococcus pyogenes</i> 65A	50	6,25	6,25	—	>200
<i>Corynebacterium pyogenes</i> C-21	50	1,56	1,56	0,78	>200
Bakterie Gram-ujemne					
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	6,25	0,39	0,39	0,1	12,5
<i>Escherichia coli</i> P-5101	3,13	0,2	0,2	0,05	3,13
<i>Escherichia coli</i> P-14Ca	6,25	0,39	0,2	0,1	—
<i>Salmonella typhimurium</i> S-9	6,25	0,2	0,2	0,05	3,13
<i>Salmonella enteritidis</i> No. 1891	1,56	0,1	0,2	0,05	3,13
<i>Shigella flexneri</i> 2a	6,25	0,39	0,39	0,1	6,25
<i>Shigella flexneri</i> 4a P-330	12,5	0,78	0,2	0,2	—
<i>Klebsiella pneumoniae</i> No. 13	12,5	0,39	0,78	0,2	12,5
<i>Enterobacter cloacae</i> P-2540	6,25	0,39	0,2	0,1	6,25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Tauchijima	25	1,56	3,13	0,39	200
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No. 12	25	3,13	3,13	0,78	200
<i>Serratia mercascens</i> IFO 3736	12,5	1,56	0,78	0,2	6,25
<i>Proteus morganii</i> Kono	6,25	0,78	0,39	0,1	6,25
<i>Proteus mirabilis</i> P-2381	25	1,56	0,39	0,2	—

Tablica 1b

Bakterie	Badane związki			
	F	G	H	J
1	2	3	4	5
Bakterie Gram-dodatnie				
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC-1	12,5	0,39	0,05	1,56
<i>Staphylococcus aureus</i> No. 50774	25	0,78	0,1	1,56
<i>Streptococcus faecalis</i> P-2473	200	50	1,56	200

Bakterie	Badane związki			
	F	G	H	J
1	2	3	4	5
<i>Streptococcus pyogenes</i> 65A	200	0,2	0,025	0,78
<i>Corynebacterium pyogenes</i> C-21	25	3,13	1,56	1,56
Bakterie Gram-ujemne				
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	1,56	6,25	6,25	12,5
<i>Escherichia coli</i> P-5101	1,56	6,25	6,25	12,5
<i>Escherichia coli</i> P-140a	1,56	50	200	>200
<i>Salmonella typhimurium</i> S-9	1,56	0,78	0,39	6,25
<i>Salmonella enteritidis</i> No. 1891	1,56	0,78	0,2	3,13
<i>Shigella flexneri</i> 2a	3,13	12,5	3,13	12,5
<i>Shigella flexneri</i> 4a P-330	1,56	6,25	6,25	200
<i>Klebsiella pneumoniae</i> No. 13	6,25	>200	100	6,25
<i>Enterobacter cloacae</i> P-2540	1,56	3,13	>200	>200
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Tsuchijima	12,5	6,25	>200	>200
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No. 12	25	50	>200	>200
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	3,13	3,13	25	>200
<i>Proteus morganii</i> Kono	3,13	0,78	100	>200
<i>Proteus mirabilis</i> P-2381	3,13	0,78	3,13	12,5

mikroorganizmami, oznaczając wartość dawki ED₅₀. Badania prowadzono z męskimi osobnikami myszy (ddY) o masie ciała około 20 g. Badane związki podawano dwukrotnie, mianowicie po upływie 5 minut i 6 godzin po zakażeniu. Zakażono w następujący sposób:

1. *Staphylococcus aureus* nr 50774. Zakażano dożylnie zawiesiną bakterii w solance, stosując 5–10 LD₅₀, to jest około 5·10⁸ komórek bakterii na każdą mysz. Obserwacje prowadzono w ciągu 14 dni.

2. *Escherichia coli* P-5101. Zakażano śródtrzewnowo zawiesiną bakterii w wyciągu sojowym z 4% mucyny, stosując 5–10 LD₅₀, to jest około 9·10⁶ komórek bakterii na każdą mysz. Obserwację prowadzono w ciągu 7 dni.

3. *Pseudomonas aeruginosa* nr 12. Zakażano śródtrzewnowo zawiesiną bakterii z wyciągu sojowym z 4% mucyny, stosując 50–100 LD₅₀, to jest około 5·10⁸ komórek bakterii na każdą mysz. Obserwacje prowadzono w ciągu 7 dni.

Wyniki prób podano w tablicy 2. Są to wartości ED₅₀ w mg/kg, obliczone metodą Behrens-Kaerber (Arch. Exp. Patj. Phem. 162, str. 480, 1931). Wartości w tablicy oznaczono symbolem x podane w przeliczeniu na wolny kwas karboksylowy.

Wyniki podane w tablicy 2 pozwalają na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Związki o wzorach 1¹ i 1' wykazują silne działanie lecznicze przy zakażeniach układowych bakteriami Gram-dodatnimi i Gram-ujemnymi.

2. Wytwarzane zgodnie z wynalazkiem związki o wzorze 1¹ i 1' wykazują przy układowych zakażeniach bakteriami Gram-ujemnymi, zwłaszcza *Pseudomonas aeruginosa*, działanie silniejsze niż związki A, C, E i F znane jako środki przeciwbakteryjne oraz związki G, H i J, będące znanymi antybiotykami.

3. Związki o wzorach 1¹ i 1' działają in vivo przeciw bakteriom Gram-dodatnim znacznie silniej niż znany związek D, a związki o wzorach

Tablica 2

Skuteczność in vivo przy układowym zakażeniu u myszy

Badany związek	Bakterie		
	Staphylococcus aureus nr 50774	Escherichia coli P-5101	Pseudomonas aeruginosa Nr 12
Związek 1	10	1,8	9,0
Związek 1'	10*	1,8*	9,0*
Związek 2'	około 90*	6,5*	58,6*
Ester etylowy			
związku 1	około 20	—	21,0
Związek A	>100	—	>200
Związek B	4,8	1,2	10,6
Związek C	około 100	około 15	>100
Związek D	21,9	4,7	15,5
Związek E	>800	29,2	>200
Związek F	215	21,2	99,5
Związek G	10—40	100	201,6
Związek H	2,2	43,5	>400
Związek J	12,1	22,6	>400

1¹ i 1' są in vivo znacznie skuteczniejsze przeciw bakteriom Gram-ujemnym, w tym przeciw bakteriom *Pseudomonas aeruginosa*, niż znany związek D.

4. Ester etylowy związku o wzorze 1¹, wytwarzany sposobem według wynalazku, będący produktem przejściowym przy wytwarzaniu związków o wzorach 1¹ i 1', działa również silnie in vivo przeciw bakteriom Gram-dodatnim i Gram-ujemnym.

Próba 3. Skuteczność lecznicza in vivo. Związek 1 oraz znany związek D badano również w celu porównania ich skuteczności przeciw nasilającym się zakażeniom nerek myszy bakteriami *Pseudomonas aeruginosa* nr 12. Żeńskie osobniki myszy (ddY-s) o masie ciała 22—30 g znieczulano za pomocą dożylnie stosowanej dawki soli sodowej pentobarbitalu 50 mg/kg, po czym przez małe nacięcie podbrzusza obnażano pęcherz moczowy i za pomocą strzykawki 0,25 ml z igłą 0,25 mm zakażano 0,1 ml roztworu 1:10 000 hodowli *Pseudomonas aeruginosa* nr 12, przygotowanej w ciągu 20 godzin w wyciągu sojowym. W ciągu 1 dnia przed zakażeniem i 1 dnia po zakażeniu myszom nie dawano wody do picia i począwszy od dnia zakażenia podawano im 2 razy dziennie w ciągu 3 dni badane związki. Piątego dnia po zakażeniu wycinano nerki przecinano je poprzecznie i w ciągu nocy poddawano hodowli bakterii w temperaturze 37°C na agarze King A. Jeżeli nie stwierdzono następnie bakterii, uznano, że dany związek zabezpiecza przed

zakażeniem nerek. Wyniki prób podano w tablicy 3.

Tablica 3

Skuteczność in vivo przy zakażeniu nerek myszy bakteriami *Pseudomonas aeruginosa* nr 12

Badany związek	Podawanie	ED ₅₀ mg/kg
Związek 1	Doustnie	2,4
Związek D	Doustnie	16,1

Wyniki podane w tablicy 3 świadczą o tym, że skuteczność związku wytwarzanego sposobem według wynalazku, mianowicie związku 1 przy nasilającym się zakażeniu nerek bakteriami *Pseudomonas aeruginosa* nr 12 jest znacznie wyższa niż znanego związku D.

Próba 4. Ostra toksyczność. Roztwory zawierające poszczególne związki wytwarzane sposobem według wynalazku lub związki znane podawano doustnie w różnych stężeniach grupom po 4—8 samców myszy (ddY) w dawkach po 0,1 ml na 10 g masy ciała i po upływie 7 dni określano liczbę myszy martwych, obliczając dawkę śmiertelną LD₅₀ w mg/kg metodą Dehreus-Kaerbar. Wyniki podano w tablicy 4, w której wartości oznaczone symbolem x oznaczają wartości w przeliczeniu na wolny kwas karboksylowy.

Tablica 4

Ostra toksyczność u myszy

Badany związek	LD ₅₀ mg/kg
Związek 1	powyżej 4000
Związek 1'	powyżej 4000*
Związek 2'	powyżej 2000*
Związek B	210
Związek C	powyżej 2000
Związek D	powyżej 2000
Związek E	1516
Związek F	powyżej 5000
Związek G	powyżej 4000
Związek H	powyżej 5000
Związek J	3000

Wyniki podane w tablicy 4 świadczą o tym, że toksyczność związków wytwarzanych sposobem według wynalazku jest znikoma, a związek B, wytworzony przez wprowadzenie rodnika metylowego w pozycję 4 grupy piperazynylowej związku 1, wytworzonego sposobem według wynalazku, mający wprowadzić skuteczność przeciw bakteriom taką samą lub nawet wyższą niż związki wytwarzane sposobem według wynalaz-

ku (patrz tablice 1, 1a, 1b i 2), ma jednak bardzo wysoką toksyczność.

Próba 5. Podostra toksyczność. Związek 1 podawano doustnie 6 samicom myszy (szczep JOL-LCR o przeciętnej masie ciała 20 g, stosując dawki 2 g/kg w ciągu 14 dni. W ciągu tego okresu każdą z myszy ważono i po upływie 15 dni badano hematologicznie, a po zbadaniu dokonywano sekcji, ważono organy i badano, w celu stwierdzenia ewentualnego schorzenia tkanek. U myszy, którym podawano związek 1 nie stwierdzono żadnych zakłóceń w przyroście masy ciała ani żadnych objawów schorzeń, w porównaniu z myszami z grupy porównawczej, którym nie podawano tego związku. Świadczy to o tym, że związek ten może być podawany bez obawy wywołania szkodliwych skutków.

Próba 6. Stężenie w osoczu. Samcowi doga rasy Beagle o masie ciała 12 kg podawano doustnie kapsułkę zawierającą po jednym ze związków 1 i 2 w dawkach po 25 mg/kg z 200 ml mleka i po upływie 0,5, 1, 2, 3, 6, 8 i 10 godzin pobierano próbki krwi przez nakłucie żyły, po czym odwirowywano krew w celu oddzielenia osocza. Zawartość badanych związków w osoczu oznaczano metodą cienkowarstwową cylinder-płytką, stosując *Escherichia coli* Kp jako mikroorganizm wskaźnikowy. Wyniki podano w tablicy 5 w $\mu\text{g/ml}$.

Tablica 5
Zawartość w osoczu w $\mu\text{g/ml}$

Badany związek	Liczba godzin od podania badanego związku						
	0,5	1	2	3	6	8	10
Związek 1	0,6	2,4	5,5	5,9	4,2	3,7	2,4

Wyniki podane w tablicy 5 pozwalają na następujące wnioski: związek 1 wytworzony sposobem według wynalazku jest przy podawaniu ich doustnym dobrze absorbowany przez organizm i jego wysokie stężenie w osoczu utrzymuje się w ciągu dość długiego czasu. W szczególności, stężenie związku 1 w osoczu w okresie 1–10 godzin od podania go jest wyższe od najniższego stężenia MIC, przy którym związek ten jest skuteczny przeciw większości bakterii (patrz tablica 1, 1a, 1b). Na przykład, stężenie związku 1 w osoczu, wynoszące 5,9 $\mu\text{g/ml}$, jest około 8 razy większe od najniższego stężenia, przy którym związek ten jest skuteczny przeciwko *Pseudomonas aeruginosa* nr 12 i *Staphylococcus aureus* nr 50774, a około 60 razy większe w odniesieniu do bakterii *Escherichia coli* P = 5101.

Wyniki podane w tablicy 5 świadczą o tym, że wytwarzany sposobem według wynalazku związek 1 wykazuje wysokie stężenie w osoczu i nawet przy małych dawkach jest skuteczny przy zwalczaniu układowych zakażeń różnymi bakteriami.

Próba 7. Wydalanie związków z moczem. Mocz psów poddawanych badaniom opisanym w pró-

bie 6 zbierano w ciągu 24 godzin i oznaczano w nim zawartość moczu, stosując metodę podaną w próbie 6. Wyniki prób podano w tablicy 6.

Tablica 6
Badane wydalanie związków z moczem

Badany związek	Stężenie związku w moczu $\mu\text{g/ml}$	Ilość wydalanego związku %
Związek 1	606	40,7

Dane w tablicy 6 pozwalają na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Związek 1 jest dość dobrze wydalany z moczem i w ciągu 24 godzin od chwili doustnego podania wydane jest z moczem około 40% podanego związku.

2. Stężenie związku 1 jest około 51–6000 razy wyższe od najniższego stężenia, przy którym związek ten jest skuteczny przeciw różnym bakteriom (0,1–12,5 $\mu\text{g/ml}$ według tablicy 1, 1a, 1b).

3. Związek 1 jest nawet przy małych dawkach wysoce skuteczny przeciwko zakażeniom przewodu moczowego różnymi bakteriami.

Jak podano w tablicach 1–6, związki wytwarzane sposobem według wynalazku, a zwłaszcza związki o wzorach 1ⁱ i 1', mają silne działanie lecznicze przy sztucznie wywołanych zakażeniach bakteriami Gram-dodatnimi i Gram-ujemnymi i po podaniu doustnym utrzymują się w wysokim stężeniu w osoczu i w przewodzie moczowym w ciągu długiego czasu. Poza tym, ich toksyczność jest niewielka, toteż mogą być stosowane, nawet w małych dawkach, do zwalczania zakażeń przewodu moczowego i zakażeń układowych wywołanych przez różne bakterie.

W przeciwieństwie do tego, znane związki A i C mają działanie przeciwbakteryjne in vitro i in vivo w stosunku do bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych znacznie gorsza, jak to wykazano w tablicach 1, 1a, 1b i 2.

Znany związek D ma w przypadku zwalczania nasilającego się zakażenia nerek bakteriami *Pseudomonas aeruginosa* działanie lecznicze wyraźnie gorsze niż związki o wzorach 1ⁱ i 1'.

Związki E i F, będące znanymi syntetycznymi środkami przeciwbakteryjnymi i związki G, H i J, będące znanymi antybiotykami, mają działanie lecznicze in vivo w przypadku zakażeń bakteriami Gram-ujemnymi, a zwłaszcza bakteriami *Pseudomonas aeruginosa*, znacznie gorsze niż wytwarzane sposobem według wynalazku związki o wzorach 1ⁱ i 1'.

Poniżej zilustrowano sposób wytwarzania związków o wzorze 1.

Przykład I. Wytwarzanie związku o wzorze 1ⁱ i jego soli addycyjnych.

Do zawiesiny 1 g estru etylowego kwasu 7-/4-etoksykarbonylo-1-piperazylo/-6-fluoro-1,4-dwuwodoro-4-keto-1,8-naftyrydynokarboksylowego w 10 ml dwumetyloformamidu dodaje się 0,53 g węgla sodowego i miesza w temperaturze 60°C

w ciągu 10 minut, po czym dodaje się 1,2 g jodku etylowego i miesza w temperaturze 60—70°C w ciągu 2 godzin. Następnie odparowuje się mieszaninę do sucha, pod zmniejszonym ciśnieniem, do pozostałości dodaje wody, ekstrahuje roztwór chloroformem, wyciąg suszy nad bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje chloroform. Pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny dwuchlorometanu z n-heksanem, otrzymując 0,89 g estru etylowego kwasu 1-etylo-6-fluoro-1,4-dwuwodoro-4-keto-7-/4-etoksykarbonylo-1-piperazy-
 10 nylu/-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 171—173°C. Mieszaninę 0,8 g tego estru, 6 ml 10% wodorotlenku sodowego i 2 ml etanolu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, po czym
 15 chłodzi, dodaje 10% kwasu octowego do otrzymania wartości pH 7,0—7,5, odsącza wydzielony osad, przemycza go etanolem i przekrystalizowuje z mieszaniny dwumetyloformamidu z etanolem. Otrzymuje się 0,57 g kwasu 1-etylo-6-fluoro-1,4-dwuwodoro-4-keto-7-/1-piperazy-
 20 nylu/-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3 o wzorze I¹. Produkt topnieje w temperaturze 220—224°C.

0,2 g otrzymanego kwasu rozpuszcza się w 5% kwasie solnym i odparowuje roztwór do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przekrystalizowuje się z wody, otrzymując 0,21 g chlorowodoru kwasu o wzorze I¹. Produkt topnieje w temperaturze powyżej 300°C.

W drugiej próbie 0,2 g kwasu o wzorze I¹ rozpuszcza się w 70% roztworze kwasu metanosulfonowego, w podwyższonej temperaturze, a następnie chłodzi, odsącza wydzielony osad i przekrystalizowuje go z rozcieńczonego metanolu, otrzymując 0,22 g soli kwasu o wzorze I¹ z kwasem metanosulfonowym, to jest związku o wzorze I¹. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze powyżej 300°C.

W trzeciej próbie 1,0 g kwasu o wzorze I¹ rozpuszcza się w gorącym etanolu, dodaje 1,0 ml kwasu octowego, chłodzi i odsącza krystaliczny osad. Produkt ten przekrystalizowuje się z etanolu, otrzymując 0,93 g soli addycyjnej kwasu o wzorze I¹ z kwasem octowym. Produkt topnieje w temperaturze 228—229°C.

Stosowany w tym przykładzie jako produkt wyjściowy ester etylowy kwasu 7-/4-etoksykarbonylo-1-piperazy-
 50 nylu/-6-fluoro-1,4-dwuwodoro-4-keto-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3 o wzorze II wytwarza się w sposób następujący:

2,6-dwuchloro-3-nitropiperydynę poddaje się reakcji z N-etoksykarbonylopiperazyną i otrzymaną 6-chloro-2-/4-etoksykarbonylo-1-piperazy-
 55 nylu/-3-nitropiperydynę, bez oczyszczania jej, ogrzewa z etanolowym roztworem amoniaku w zalutowanej rurze w temperaturze 120—125°C, otrzymując 6-amino-2-/4-etoksykarbonylo-1-piperazy-
 60 nylu/-3-nitropiperydynę o temperaturze topnienia 132—134°C. Produkt ten traktuje się bezwodnikiem octowym w kwasie octowym, otrzymując 6-acetyloamino-2-/4-etoksykarbonylo-1-piperazy-
 65 nylu/-3-nitropiperydynę o temperaturze topnienia 168—169°C. Związek ten uwodornia się katalitycznie 5% palladu na węglu, otrzymując 3-amino-

-6-acetyloamino-2-/4-etoksykarbonylo-1-piperazy-
 5 nylu/-pirydynę, którą bez oczyszczania rozpuszcza się w mieszaninie etanolu z 42% kwasem czterofluoroborowym i do otrzymanego roztworu dodaje, mieszając w temperaturze poniżej 0°C, roztwór azotynu izoamylu w etanolu. Po upływie 20 minut do roztworu dodaje się eteru, odsącza wytworzony osad i przemycza go miesza-
 10 niną metanolu z eterem i następnie ekstrahuje chloroformem. Otrzymuje się czterofluoroboran dwuazoniowy 6-acetyloamino-2-/4-etoksykarbonylo-1-piperazy-
 15 nylu/-3-pirydyny o temperaturze topnienia 117—117,5°C (objawy rozkładu).

Zawiesinę otrzymanej soli dwuazoniowej w toluenie ogrzewa się mieszając w kąpeli o tempe-
 20 raturze 120°C w ciągu 30 minut, po czym odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość alkalizuje 10% roztworem węgla-
 25 nianu sodowego, a następnie ekstrahuje chloroformem. Wyciąg suszy nad bezwodnym węglanem potasowym, odparowuje rozpuszczalnik i pozostałość przekrystalizowuje z octanu etylu, otrzymując 6-acetyloamino-2-/4-etoksykarbonylo-
 30 1-piperazy-
 35 nylu/-3-fluoropirydynę o temperaturze topnienia 132—133°C. Produkt ten poddaje się hydrolizie za pomocą mieszaniny 15% kwasu solnego i metanolu (1:2 objętościowo), otrzymując 6-amino-2-/4-etoksykarbonylo-1-piperazy-
 40 nylu/-3-fluoropirydynę. Produkt ten traktuje się w temperaturze 130—140°C estrem dwuetylowym kwa-
 45 su etoksymetylenomalonowego, otrzymując ester etylowy kwasu N-[2-/4-etoksykarbonylo-1-piperazy-
 50 nylu/-3-fluoro-6-pirydy-
 55 nylu]-aminometylenomalonowego o temperaturze topnienia 144—145°C. Związek ten poddaje się cyklizacji przez ogrzewanie w temperaturze 255°C, otrzymując ester etylowy kwasu 7-/4-etoksykarbonylo-1-piperazy-
 60 nylu/-6-fluoro-1,4-dwuwodoro-4-keto-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 279—281°C.

Przykład II. Wytwarzanie związku o wzorze I².

Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, lecz stosując jako produkt wyj-
 45 ściowy ester etylowy kwasu 7-/4-etoksykarbonylo-1-piperazy-
 50 nylu/-1,4-dwuwodoro-4-keto-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3, wytwarza się chlorowodorek kwasu 6-chloro-1-etylo-1,4-dwuwodoro-
 55 4-keto-7-/1-piperazy-
 60 nylu/-1,8-naftyrydynokarbo-
 65 ksyłowego-3. Produkt topnieje w temperaturze powyżej 300°C.

Przykład III. Wytwarzanie estru etylowego związku o wzorze I¹.

W sposób analogiczny do opisanego w przykła-
 75 dzie I, przez reakcję estru etylowego kwasu 6-fluoro-1,4-dwuwodoro-4-keto-7-/4-trójfluoroace-
 80 tylo-1-piperazy-
 85 nylu/-1,8-naftyrydynokarboksylowe-
 90 go-3 z jodkiem etylowym i węglanem potasowym w dwumetyloformamidzie wytwarza się ester ety-
 95 lowy kwasu 1-etylo-6-fluoro-1,4-dwuwodoro-4-ke-
 100 to-7-/4-trójfluoroacetylo-1-piperazy-
 105 nylu/-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3. Ester ten hydroksyluje się za pomocą wodnego roztworu węgla-
 110 nianu pota-
 115 sowego w mieszaninie chloroformu z metanolem, otrzymując ester etylowy kwasu 1-etylo-6-fluoro-

-1,4-dwuwodoro-4-keto-7-/1-piperazyńlo/-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 150—151°C.

Przykład IV. Wytwarzanie estru propylowego i estru butylowego kwasu o wzorze 1¹.

W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie III wytwarza się ester propylowy kwasu 1-etylo-6-fluoro-1,4-dwuwodoro-4-keto-7-/1-piperazyńlo/-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 133—135°C i ester butylowy tegoż kwasu, mający temperaturę topnienia 119—120°C.

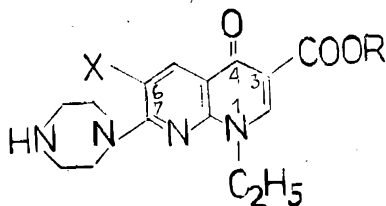
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,8-naftyrydyny o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza atom fluoru, a R oznacza atom wodoru, albo farmakologicznie dopuszczalnych soli tych związków, **znamienny tym**, że związek o wzorze 7, w którym X oznacza atom fluoru, R₃ oznacza atom wodoru lub grupę zabezpieczającą, taką jak grupa acylowa, grupa o-nitrofenylosulfenylowa, grupa arylosulfonilowa lub grupa metylowa podstawiona grupą fenyłową lub benzyloksylową, a R₄ oznacza grupę karboksylową albo niższą grupę alkoksycarbonyłową, poddaje się reakcji z środkiem etylującym i jeżeli w otrzymanym związku R₄ oznacza grupę alkoksycarbonyłową, wówczas związek ten poddaje się hydrolizie i jeżeli w otrzymanym produkcie R₃ stanowi grupę zabezpieczającą, wówczas grupę tę odszczepia się drogą hydrolizy lub hydrogenolizy, po czym otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w farmakologicznie dopuszczalną sól.

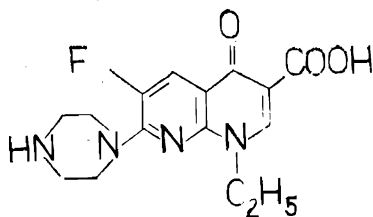
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 7, w którym X oznacza atom

fluoru, R₃ oznacza niższą grupę alkoksycarbonyłową i R₄ oznacza niższą grupę alkoksycarbonyłową, poddaje się reakcji z środkiem etylującym, a następnie hydrolizuje produkt reakcji i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w farmakologicznie dopuszczalną sól.

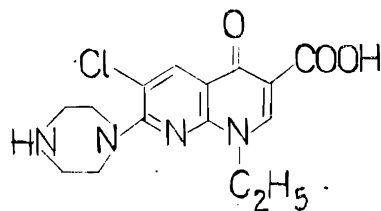
3. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,8-naftyrydyny o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza atom chlorowca, a R oznacza niższy rodnik alkilowy, zaś gdy X oznacza atom chlorowca innego niż fluoru, wówczas R oznacza również atom wodoru, albo farmakologicznie dopuszczalnych soli tych związków, **znamienny tym**, że związek o wzorze 7, w którym X ma wyżej podane znaczenie, R₃ oznacza atom wodoru lub grupę zabezpieczającą, taką jak grupa acylowa, grupa o-nitrofenylosulfenylowa, niższa grupa trójalkilosililowa, grupa tetrahydropiranylowa, grupa dwufenylofosfynylowa, grupa arylosulfonilowa lub grupa metylowa podstawiona grupą fenyłową lub benzyloksylową i R₄ oznacza grupę cyjanową, grupę karbamoilową, grupę amidynową lub grupę o wzorze 8, w którym Alk oznacza niższy rodnik alkilowy, a gdy X oznacza atom chlorowca innego niż fluor, wówczas R₄ oznacza także grupę karboksylową lub niższą grupę alkoksycarbonyłową, poddaje się reakcji z środkiem etylującym i jeżeli w otrzymanym produkcie R₄ oznacza grupę cyjanową, grupę amidynową, grupę karbamoilową lub grupę o wzorze 8, wówczas produkt ten poddaje się hydrolizie, a następnie jeżeli w produkcie R₃ oznacza grupę zabezpieczającą, wówczas grupę tę odszczepia się drogą hydrolizy lub hydrogenolizy, po czym otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w jego farmakologicznie dopuszczalną sól.



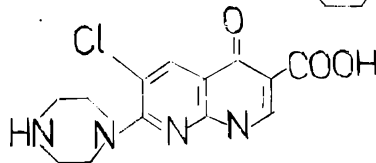
Wzór 1



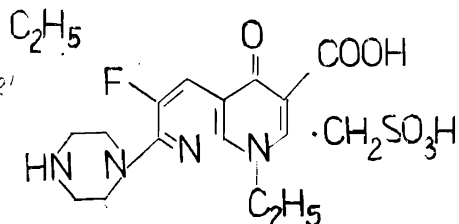
Wzór 11



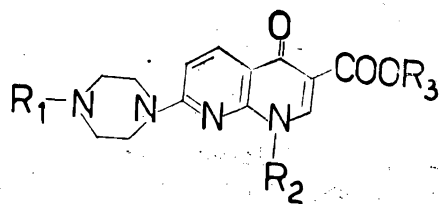
Wzór 12



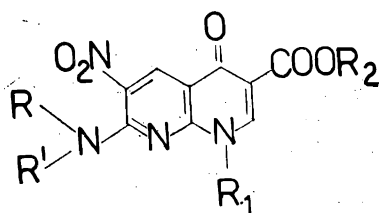
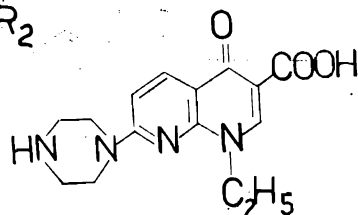
Wzór 12'



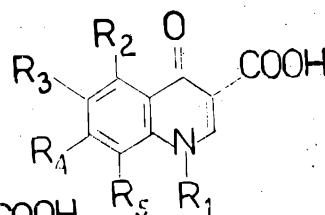
Wzór 1'



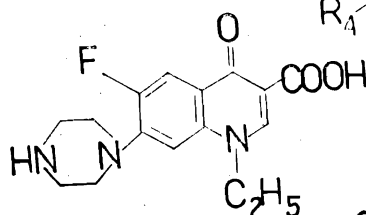
Wzór 2



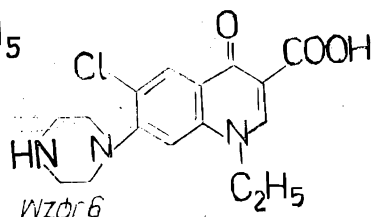
Wzór 3



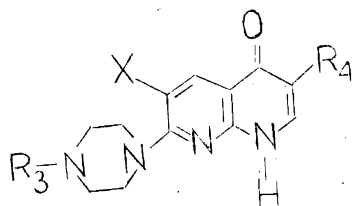
Wzór 4



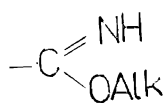
Wzór 5



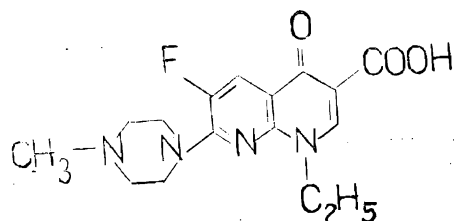
Wzór 6



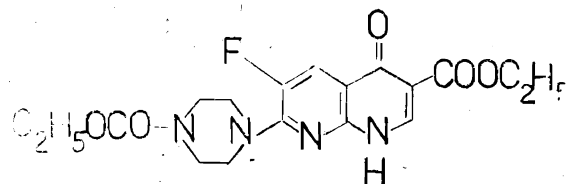
Wzór 7



Wzór 8



Wzór 10



Wzór 11

