

ROMANIA

(19) OFICIUL DE STAT
PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI
București



(11) Nr. brevet: **108347 B1**
(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 513/00//
A 61 K 31/495

(12)

BREVET DE INVENTIE

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: **146164**

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(22) Data de depozit: **22.10.1990**

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(30) Prioritate: **30.10.89 FR 89/14203**
10.07.90 FR 90/08757

(86) Cerere internațională PCT:
Nr.

(41) Data publicării cererii:
BOPI nr.

(87) Publicare internațională:
Nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
28.04.94 BOPI nr. 4/94

(56) Documente din stadiul tehnicii:
US 4133885

(45) Data publicării brevetului:
BOPI nr.

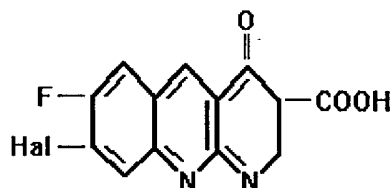
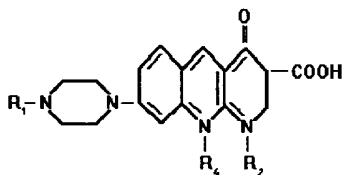
(71) Solicitant: **Laboratoire Roger Bellon, Neuilly Sur Seine, FR**

(73) Titular: (71)

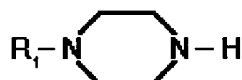
(72) Inventatori: **Antoine Michel, Barreau Michel, Desconclois Jean - Francois, Girard Phillippe, Picaut Guy, FR**

(54) **Derivați de benzo-(b)-naftiridin-1,8 și procedeu de preparare a acestora**

(57) **Rezumat:** Invenția prezintă derivați de benzo(b)-naftiridin-1,8, având formula generală I



De asemenea, invenția mai conține un procedeu de preparare a derivaților cu formula generală I, prin reacția dintre un compus cu formula generală II și un compus cu formula generală III:



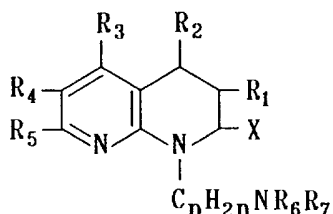
Acești compuși prezintă activitate antimicrobiană și sunt folosiți sub formă de compoziții farmaceutice, în special, în profilaxia și tratamentul SIDA.

Revendicări: 10

RO 108347 B1

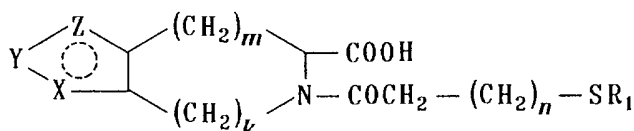


Invenția de față se referă la derivați de benzo(b)naftiridin-1,8 și la un procedeu de preparare a acestora. Acești compuși manifestă o activitate antibacteriană.



în care X poate fi oxigen și doi dintre radicalii R_1 până la R_5 adiacenți pot forma un ciclu benzenic.

Aceste produse sunt utilizate ca inhibi-

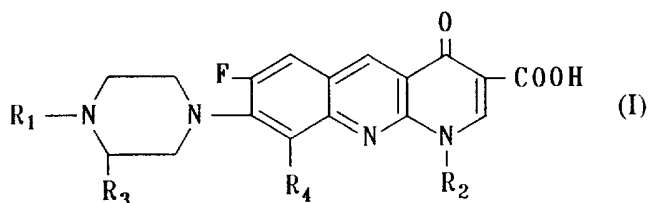
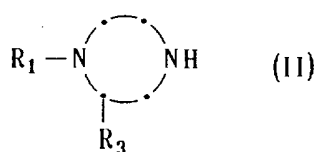


în care radicalii X, Y și Z pot fi oxigen sau un radical NR_4 sau $CR_5=CR_5$ în care radicalii R_5 pot forma un ciclu benzenic.

S-a descoperit că produsele cu formula generală I, în care: R_1 reprezintă un atom de hidrogen sau un radical hidroxi sau alchil, R_2 reprezintă un atom de hidrogen sau un radical alchil, fluoralkil, cicloalchil conținând de la 3 la 6 atomi de carbon, alchiloxi sau alcoilamino; R_3 reprezintă un radical sau fenilalchil eventual substituit cu unul sau mai mulți atomi de halogeni sau radical alchilcicloalchil, care conține de la 3 până la 6 atomi de carbon, alchiloxi, ciano, amino, alchilamino, dialchilamino, alchiloxialcoil, hidroxialchil, hidroxialcanoiloxi, metilendioxi, aminoalchil, alcoilaminoalchil sau dialcoilaminoalchil ale căror grupe alchil pot forma cu atomul de azot la care acestea sunt legate, un heterociclu având de la 5 la 6 catene sau reprezintă un radical hete-

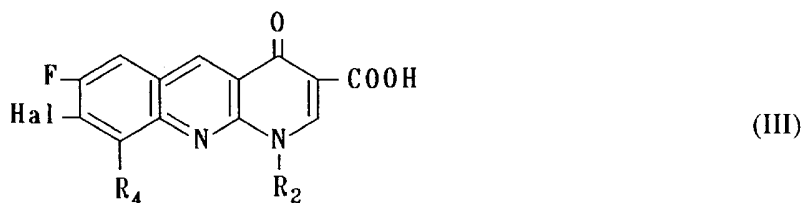
5 tori ai secrețiilor gastrice acide. În literatura de specialitate (Brevet DE nr. 3302126) sunt descrise produse cu acțiune hipotensoare cu formula generală următoare:

10 roiciclic având 5 catene care conțin unul sau 2 heteroatomi aleși dintre azot, oxigen sau sulf, și radicalul R_4 reprezintă un atom de hidrogen sau un atom de fluor și în care radicalii alchil sunt catene lineare sau ramificate și conțin de la 1 până la 4 atomi de carbon, astfel că sărurile lor și izomerii lor, manifestă în special o activitate antibacteriană interesantă. Compușii cu formula generală I pot exista ca formă hidratată. Acești hidrați sunt, de asemenea, descriși în cadrul prezentei descrieri de invenție. În formula generală I când radicalul R_3 reprezintă un radical heterociclic, acesta din urmă poate fi în mod avantajos ales dintre furil, tienil, pirolil, N-alchil pirolil, imidazolil, pirazolil sau tiazolil. Conform prezentei invenții compușii cu formula generală I pot fi obținuți prin substituția unei piperazine cu formula generală II de mai jos:



în care radicalii R_1 și R_3 sunt definiți ca mai sus, printr-o benzo (b) naftiridină-1,8

cu formula generală III de mai jos:



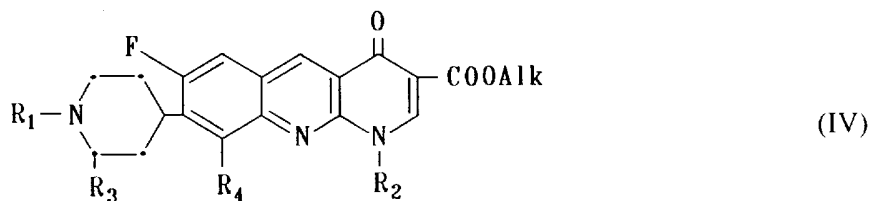
în care radicalul R_2 este definit mai sus, Hal este un atom de fluor, clor sau brom dacă radicalul R_4 este hidrogen și dacă Hal și radicalul R_4 sunt simultan atomi de fluor care urmează eventual și dacă radicalul R_1 este un atom de hidrogen și dacă se dorește se poate obține un dibenzo (b) naftiridină-1,8, în care radicalul R_1 este metil, cu transformarea produsului obținut într-un compus (metil-4-piperazinil-4,8-benzo (b) naftiridină. Acțiunea derivatului de piperazină cu formula generală II se efectuează în general în prezența unui exces din acest derivat ca acceptor acid în solvenți organici convenabili. Este posibil de a se opera cu solvent sau în absența solventului la o temperatură cuprinsă între 30 și 120°C. Atunci când reacția are loc în prezența unui solvent ca de exemplu: piridina, dimetilformamida, dimetilsulfoxidul sau acetonitrilul, reacția se efectuează în mod avantajos într-unul din acești solvenți. De asemenea, reacția se efectuează avantajos atunci când aceasta are loc în prezența unui receptor acid cum ar fi de exemplu, o bază organică azotată (în special trietilamina), un carbonat alcalin (de exemplu, carbonatul de sodiu) sau un hidroxid de metal alcalin sau alcalinoteros. Se cunoaște că în cazul în care simbolul R_2 al produsului cu formula generală III este un atom de hidrogen sau când radicalul R_3 conține un

substituent amino, alchilamino, aminoalchil sau cicloalchilaminoalchil, este de preferat să se protejeze în prealabil materia primă. Protecția și eliminarea radicalului protector după reacție, se efectuează conform metodelor obișnuite.

Protecția poate fi realizată cu ajutorul oricărei grupări, comparabilă a cărei introducere în reacție și alimentare, nu alterează restul de moleculă. Reacția are loc potrivit unor metode descrise în literatura de specialitate (T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis. A. Wiloy - Interecience Publication (1981) sau Mc OMIE, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973)).

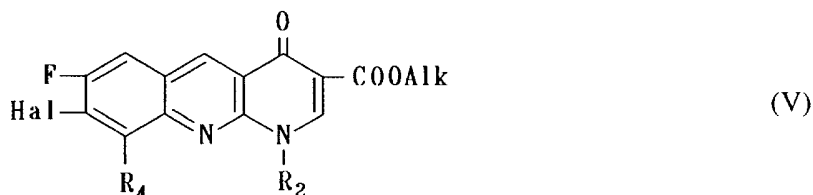
De exemplu, grupările protectoare pot fi alese dintre radicalii trimetilsilil, benhidril, tetrahidropironil, formil, acetyl, clor acetyl, tricloracetyl, trifluoracetyl, etoxicarbonil, terțiarbutoxi carbonil, tricloretoxicarbonil. Cazul acesta exemplificat conține reacția prin care operația secundară de metilare a radicalului piperazinil, se efectuează avantajos prin acțiunea formolului în prezența acidului formic. Reacțiile se efectuează în general în mediu apos, la o temperatură care este cuprinsă între 90 și 100°C.

Conform prezentei invenții, derivații benzo (b) naftiridin-1,8 cu formula generală I, pot fi de asemenea, obținuți plecându-se de la esterul corespunzător cu formula generală IV, de mai jos:



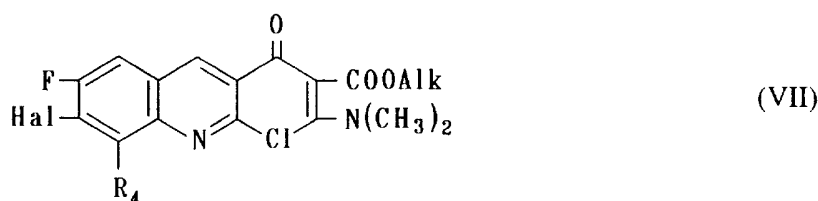
în care radicalii R_1 , R_3 și R_4 sunt definiți mai sus, radicalul R_2 este definit ca mai sus, sau reprezintă un radical alchilamino protejat și Alk reprezintă un radical alchil care conține de la 1 la 4 atomi de carbon în catenă lineară sau ramificată, printr-o metodă cunoscută, pentru a se obține un acid, plecându-se de la un eter fără a fi efectuată porțiunea rămasă din moleculă, urmând apoi reacția de eliminare a grupării protectoare a radicalului alchilamino, și/sau dacă se obține un produs cu formula generală I, în care radicalul R_1 este un atom de hidrogen și dacă se dorește obținerea unui produs corespunzător pentru care radicalul R_1 este metil, urmează transformarea produsului obținut, într-un compus (metil-4-piperazinil-1)-8-benzo(b)naftiridină. Prepararea acidului plecându-se de la ester, se efectuează în general prin hidroliză acidă.

Se operează în mod avantajos într-un amestec de acid acetic și acid clorhidric, în acid sulfuric sau în acid metansulfonic, la o temperatură cuprinsă între 20 și 100°C. Este posibil în mod asemănător să se opereze prin saponificare în prezența potasiului sau sodiului, în mediu hidroalcoolic, la o temperatură cuprinsă între 20 și 80°C. În cazul amintit, metilarea radicalului piperazinil se efectuează așa cum s-a descris mai sus. Când radicalul R_2 reprezintă un radical alchilamino protejat, radicalul protector poate fi orice grupare protectoare de amino, compatibilă cu molecula. Este avantajos, în mod special, să se aleagă un radical protector care poate fi eliminat simultan prin hidroliza esterului. Derivatul de benzo(b)naftiridină-1,8 cu formula generală III poate fi obținut plecându-se de la esterul corespunzător cu formula generală V:



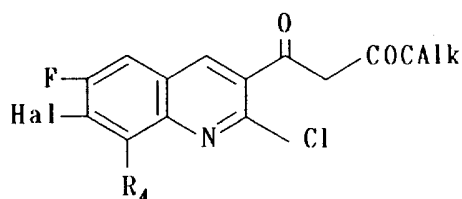
în care radicalii R_4 , Hal, și Alk sunt definiți ca mai sus și radicalul R_2 este definit ca mai sus sau reprezintă un radical alchil amino protejat, prin orice metodă cunoscută, pentru a se obține un acid, plecându-se de la ester, fără a fi influențat restul de moleculă, urmând eventual eliminarea grupării protectoare a radicalului alchilamino. Se operează, în special, în condițiile descrise mai înainte, obținându-se un produs cu formula generală I plecându-se de la un ester cu for-

mula generală IV. Esterul derivat de benzo(b)naftiridină-1,8 cu formula generală V poate fi preparat prin acțiunea amino-3-trioxizin-1,2,4 pentru a se obține un produs pentru care radicalul R_2 este un atom de hidrogen sau prin reacția produsului cu formula generală R_2-NH_2 (VI), în care radicalul R_2 este alchil, fluoralkil, cicloalkil, alchiloxi sau alchilamino eventual protejat printr-un derivat de chinolină cu formula generală VII:



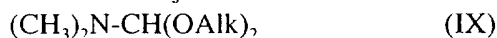
în care radicalii R_4 , Hal și Alk sunt definiți ca mai sus, urmând ciclizarea prin acțiunea unui agent acceptor de acid. În general reacția amino-3-triazină-1,2,4, sau a produsului cu formula generală VI este realizată într-un solvent organic ca, de exemplu, un alcool (etanol, metanol de exemplu) sau un solvent clorurat (de exemplu, triclorometan) la o temperatură cuprinsă între 10°C și 25°C. Ciclizarea se efectuează într-un alcool cu catenă lineară sau ramificată care conține de la

1 la 4 atomi de carbon, la o temperatură cuprinsă între 20°C și temperatura de reflux a amestecului de reacție. Agentul de reacție acceptor de acid poate fi, în special, ales dintre bazele azotate (trietilamina, de exemplu), diazo-1,8-biciclo(5,4,0)undecen-7 sau se poate utiliza un exces de compus amino. Derivatul de chinoleină cu formula generală VII poate fi obținut plecându-se de la etoesterul cu următoarea formulă generală VIII:



(VIII)

în care radicalii R_4 , Hal și Alk sunt definiți ca mai sus, prin acțiunea unui acetat de NH-dimetilformamidă cu formula generală de mai jos:



în care Alk este un radical alchil care conține de la 1 la 4 atomi de carbon cu catenă lineară sau ramificată. Reacția este efectuată în general într-un solvent organic ca, de exemplu, un ester (de exemplu, acetatul de etil) la o temperatură cuprinsă între 60 și 75°C. Cetoesterul cu formula generală VIII pentru care radicalul R_4 este un atom de hidrogen și Hal este definit ca mai sus, poate fi obținut plecându-se de la acidul diclor-2,7-fluor-6-chinoleina carboxilic-3 sau de la acidul clor-2-difluor-6,7-chioleină-carboxilic-3 așa cum s-a descris mai sus în exemplul nr. 1, efectuându-se de la acidul brom-7-clor-fluor-6 chinoleincarboxilic-3 prin analogie cu această metodă. În acest caz, brom-3-fluor-4-anilina utilizată ca produs de plecare, poate fi preparată conform unor metode descrise în literatura de specialitate (W.B. Austin și colaboratorii. J. Org. Chem. 46 (11), 2280(1981) Cetoesterul cu formula generală VIII

pentru care radicalii R_4 și Hal sunt simultan atomi de fluor, poate fi obținut plecându-se de la acidul clor-2 trifluor-6,7,8 carboxilic-3.

Derivatul de benzo (b) naftiridină-1,8 cu formula generală IV, poate fi obținut plecându-se de la benzo (b) naftiridină, cu formula generală V, prin substituirea unui derivat de piperidină cu formula generală II. Când radicalul R_3 reprezintă un radical fenil substituit cu o grupă amino, derivatul benzo (b) naftiridinic cu formula generală IV, poate fi de asemenea, obținut prin reducerea derivatului nitrat corespunzător. Se operează astfel în mod avantajos în condițiile descrise mai sus pentru a se obține un produs cu formula generală I plecându-se de la un compus de piperazină cu formula generală II și de la un compus benzo(b) naftiridină-1,8 cu formula generală III. Piperazina cu formula generală II poate fi obținută prin metodele descrise în literatura de specialitate (E. Juckher și colaboratorii, Helv. Chim. Acta 45(7), 2383(1962); cerere de brevet european nr. 230053; cerere de brevet FR nr. 2351108; cerere de brevet japonez nr. 01117869; Toschio Uno și colaboratorii, J. Het. Chem. 26 393 (1988); W.R. Roderick și colabora-

torii, J. Med. Chem. 9, 181 (1961); J.W.H. Watterey și colaboratorii, J. Med. Chem. 26, 1116 (1983); L.J. Kitcken și colaboratorii, J. Am. Chem. Soc. nr. 69, 854(1947) și J. Org. Chem. nr. 8, 342(1943); J. D. Behun și colaboratorii, J. Org. Chem. nr. 26, 3379 (1961)) sau prin analogie cu metodele descrise în exemplele care urmează. Se înțelege că este uneori necesar să se efectueze analiza cromatografică a piperazinei obținute. Piperazinele cu formula generală II pentru care radicalul R_1 este un radical hidroxi și radicalul R_3 este diferit de un atom de hidrogen, pot fi preparate prin oxidarea piperazinei corespunzătoare în care atomul de azot din poziția -4 este în prealabil protejat, conform metodelor descrise în literatura de specialitate (A.J. Biloski și colaboratorii, Sintesis, 537 (1983)). Când radicalul R_3 reprezintă un radical fenil substituit cu un radical dialchilaminometil, piperazina cu formula generală I poate fi obținută plecându-se de la o (hidroxifenil)-2 piperazină ai cărei atomi de azot au fost în prealabil protejați prin orice grupări compatibile, cum ar fi de exemplu, metoda descrisă în literatura de specialitate (M. Tromontini, Sintesis 703-775 (1973)). Potrivit prezentei descrieri de invenție când se dorește a se obține izomerii derivaților de benzonafitridină cu formula generală I, se efectuează separarea formelor izomere ale piperazinilor cu formula generală II, printr-o metodă cunoscută și compatibilă cu molecula. Ca exemplu, separarea se efectuează prin acilare cu ajutorul unui acid sau al unui derivat, reactiv al unui acid chiaral, după care are loc separarea izomerilor prin cromatografie lichidă de înaltă performanță și apoi prin desacilarea compușilor prin hidroliză acidă.

În exemplele care urmează, se numește izomer (-) izomerul (S) al derivatului de benzonafitridină cu formula generală I a

căruia putere rotatorie în soluție de acid acetic este negativă, obținută plecând de la derivatul de piperazină a căruia putere de rotație în etanol este pozitivă (se numește izomerul (+)). Izomerul (R) derivat de benzonafitridină cu formula generală I, a căruia putere rotatorie în soluție de acid acetic este pozitivă, obținut plecându-se de la piperazină a cărei putere rotatorie în soluție de etanol este negativă. De asemenea, este la fel de posibil să se efectueze direct sinteza piperazinei chirale, așa cum se va descrie mai departe în exemplele 20 și 21. Noile produse, conform prezentei descrieri de invenție, și compușii intermediari ai acestora proveniți din sinteză, pot fi eventual purificați prin metode fizice cum ar fi de exemplu prin cristalizare sau prin cromatografie. Produsele, conform prezentei descrieri de invenție, pot fi transformate în sărurile metalice sau în sărurile de adiție cu ajutorul bazelor azotate, conform unor metode cunoscute în sine. Aceste săruri pot fi obținute prin acțiunea unei baze metalice (de exemplu, o bază alcalină sau alcalino-teroasă) cu amoniac sau cu o amină, conform prezentei invenții, asupra unui produs într-un solvent corespunzător, asupra produsului conform prezentei descrieri de invenție, într-un solvent corespunzător cum ar fi un alcool sau un eter sau apa sau prin reacția cu o sare a unui acid organic. Sarea astfel formată, precipită după concentrare, eventual din soluția sa, după care este filtrată pentru a fi separată, decantată și liofilizată. Noii compuși, conform prezentei descrieri de invenție, pot fi în mod asemănător transformați în sărurile lor de adiție, cu acizi. Compușii cu formula generală I obținuți sub forma acestor săruri, pot fi eliberați și transformați în sărurile altor acizi conform unor metode obișnuite. Ca exemple de săruri acceptabile din punct de vedere farmaceutic, se pot cita sărurile formate cu metalele alcaline (de exemplu: sodiu, potasiu, litiu) sau cu metalele alca-

lino-teroase (magneziu, calciu), sarea de amoniu, sărurile bazelor azotate (etanolamina, dietanolamina, trimetilamina, trietilamina, metilamina, propilamina, diizopropilamina, N, N-dimetiletanolamina, benzilamina, diciclohexilamina, N-benzil-beta-fenetilamina, N, N'-dibenziletilediamina, difenilendiamina, benzhidrilamina, chinina, colina, arginina, lizina, leucine, dibenzilamina), astfel că sărurile de adădire ale acizilor minerali pot fi utilizate (exemple de astfel de săruri (clorhidrați, bromhidrați, sulfați, nitrați, fosfați) sau săruri organice (succinați, fumarati, maleați, metansulfonați, *p*-toluensulfonați, izotionați).

Noii derivați de benzo(b)naftiridină-1,8 cu formula generală I conform prezentei invenții și sărurile lor acceptabile din punct de vedere farmaceutic, prezintă proprietăți antibacteriene care sunt interesante în mod deosebit. Acești noi derivați manifestă o activitate remarcabilă - *in vitro* - și - *in vivo* - asupra germenilor gram-pozitivi și de o manieră generală asupra germenilor responsabili de majoritatea infecțiilor căilor respiratorii superioare și inferioare. *In vitro*, produsele cu formula generală I s-au arătat a fi active la o concentrație cuprinsă între 0,12 și 4 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ asupra streptococcusului aureus IP 8203. *In vivo*, produsele cu formula generală I, sunt active asupra infecțiilor experimentale la șoarecii infectați cu staphylococcus aureus IP 8203 la doze cuprinse între 2 și 200 mg/kg, pe cale subcutanată sau în doze cuprinse între 4 și 150 mg/kg, pe cale orală. Un alt interes privind compuşii conform prezentei descrieri de invenție, este cel privind slaba lor toxicitate. Astfel, valoarea dozei letale DL_{50} este în general superioară la o concentrație de 500 mg/kg, la administrare pe cale subcutanată la șoareci. De altfel, compuşii conform prezentei descrieri de invenție, sunt în special, considerați ca interesați

pentru profilaxia și tratamentul maladiei SIDA (sindrom dobândit de imunodeficiență) și al sindroamelor asociate (ARC/AIDS sub formă de complex). Produsele studiate inhibă efectul citopatogenic al virusului HIV în cultura celulară, la concentrații la care lipsește efectul citotoxic sau citostatic.

Activitatea privind efectul citopatogenic față de virusul HIV.

Compușii sub formă de pulbere au fost aduse sub formă de soluții luând câte 2 mg de produs la un ml (aproximativ 4×10^{-3} M) într-un amestec de dimetilsulfoxid (DMSO) și L-lizină bază) luate în raport de un volum dimetilsulfoxid la 19 volume L-lizină. Se adaugă mai întâi un volum de dimetilsulfoxid și se solubilizează produsul încet, apoi se adaugă 19 volume dintr-o soluție de L-lizină bază la 4×10^{-3} M în apă distilată. Amestecul este apoi menținut timp de 15 min la o temperatură de 60°C. În acest fel se obține o soluție tampon de produs la o concentrație de 5% dimetilsulfoxid și cu un conținut în raport molar (produs/lizină) de aproximativ 1. Testul este realizat pe linia limfobiastoidă CEM clona nr. 13. Într-o microplacă de 96 greutatea se aduc 25 μl per greutate dintr-o soluție de produs pentru testare într-un tampon fosfat izotonic (TPI) sau numai soluție de tampon fosfat TPI în caz de control. Produsele sunt studiate și la diferite concentrații (adesea 8), în proporție de 6 greutatea per concentrație. Se adaugă apoi 125 μl dintr-o suspensie celulară CEM (între 5 și 8×10^4 celule per ml) în mediu de RPMI care conține 10% de ser de vită fetal, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de penicilină, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de streptomycină și 2 $\mu\text{mol}/\text{ml}$ de glutamină, după care aceste microplăci sunt incubate timp de 1 h la temperatura de 37°C într-o atmosferă care conține 5% de gaz carbonic. Pentru fiecare concentrație, analiza este partajată în două porțiuni, una care conține 3 părți pentru celulele infectate pentru

determinarea activității antivirale și alta care conține 3 părți pentru celulele neinfestare, pentru determinarea citotoxicității acestor produse. Se infectează apoi prima serie cu HIV-1 (100 μ l/puit dintr-o suspensie de virus LAV-1 BRU care conține 200-300 TCID₅₀), în timp ce o altă serie primește o soluție de microlitri din mediul RPMI așa cum s-a definit mai sus. După o perioadă de 7 zile de la incubare, 150 μ l de celule sunt prelevate pentru a se măsura viabilitatea celulară (se determină conform modificării tehnicii descrise în literatura de specialitate (R. Pauwels și colaboratorii, J. Virol. Meth. 20, 309-321 (1988)). Se adaugă apoi la acest prelevat, 10 μ l dintr-o soluție care conține 7 μ g de MTT (bromură de (4,5-

dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium)/ml de tampon fosfat izotonic. După 3 h de incubare la temperatura de 37°C, supernatantul este separat. MTT este convertit într-o sare de formazan (albastră) în interiorul celulelor vii și proporțional cu numărul lor, în timp ce nu apare nici o modificare în părțile (cantitățile) care nu conțin decât celule moarte. Se adaugă apoi 100 μ l de izopropanol (care conțin 0,04 mol/l de acid clorhidric) și microplăcile sunt agitate până ce este solubilizat total albastrul de formazan. Absorbanța la 540 nm este evaluată cu un "lecteur, automatique" de reacții ELIZA în microplăci. Această absorbanță este proporțională cu cantitatea de celule vii. Rezultatele obținute în ziua a 14-a, sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Produsul studiat	Concentrația produsului studiat µg/ml	Rezultatele la ziua 14-a		Procente de protecție
		Densitatea optică (DO)		
		Celulele infectate	Celulele neinfectate	
Exemplul 1	0	321	1151	0%
	0,014	300	1285	-2%
	0,04	285	1310	-4%
	0,12	335	1285	1
	0,37	425	1188	12%
	1,11	842	1010	76%
	3,33	747	867	78%
	10,00	850	844	101%
Exemplul 2	0,000	489	1227	0%
	0,014	543	1196	8%
	0,04	1086	1228	81%
	0,12	1104	1162	91%
	0,37	1132	1145	98%
	1,11	945	1021	86%

Cantitățile procentuale de produs de protecție date se determină prin următoarele:

$$\frac{DO(\text{celule tratate și infectate}) - DO(\text{celule netratate și infectate})}{DO(\text{celule tratate și neinfecate}) - DO(\text{celule netratate și infectate})}$$

De un interes special sunt compușii cu formula generală I, în care R₁ reprezintă un atom de hidrogen sau un radical alchil,

fluoralchil; R₂ reprezintă un atom de hidrogen sau un radical de carbon sau alchil-cicloalchil care conține de la 3 la 6 atomi

de carbon sau alchiloxi; R_3 reprezintă un radical fenil sau fenilalchil substituit cu unul sau mai mulți atomi de halogen sau radicali alchil, cicloalchil care conțin de la 3 la 6 atomi de carbon, alchiloxi, ciano, amino, alcoiloalchil, hidroalchiloxi, metilen dioxii sau reprezintă un radical heterociclic având 5 catene cu 1 sau 2 heteroatomi aleși dintre azot, oxigen sau sulf și R_4 reprezintă un atom de hidrogen sau un atom de fluor. Printre acești compuși derivații de benzonafiridină următorii, sunt în mod special importanți: - acidul fluor-7 metil-1 oxo-4 (fenil-3 piperazinil-1)-8 dihidro-1, 4-benzob) naftiridin-1,8 carboxilic, sub formele sale izomere și amestecul acestor izomeri; - acidul fluor-7-metil-1-(metil-4-fenil)-3-piperazinil-1)-8-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 carboxilic-3 sub formele sale izomere și amestecul acestor izomeri; - acidul fluor-7-(metoxi-4-fenil)-3-piperazinil-1)-8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 carboxilic-3 sub formele sale izomere și amestecul acestor izomeri; acidul difluor-7, (metoxi-4-fenil)-3-piperazinil-1)-8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzol(b)naftiridin-1,8 carboxilic-3 sub formele sale izomere și amestecul acestor izomeri; - acidul fluor-7-(furil-2)-3-piperazinil-1)-8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3 sub forma izomeră a compușilor și amestecul acestor izomeri.

Prezenta descriere de invenție, se referă de asemenea, la compozițiile farmaceutice utilizabile în medicina umană sau veterinară, care conțin ca produs activ cel puțin un produs cu formula I în stare pură (sub formă liberă sau sub formă de sare) sau sub formă de asociere cu unul sau mai mulți diluanți sau adjuvanți compatibili și acceptabili din punct de vedere farmaceutic. Aceste compoziții pot fi utilizate pe cale orală, parenterală sau rectală.

Ca exmple de compoziții solide pentru administrare orală pot fi utilizate comprimatele, pilulele, pudrele sau granulele. În aceste compoziții, produsul activ, conform prezentei invenții, este în amestec cu unul sau mai mulți diluanți sau adjuvanți inerti cum ar fi, de exemplu, zaharoza, lactoza sau amidonul. Aceste compoziții pot să conțină la fel substanțe diferite de diluanți ca, de exemplu, lubrifianți cum ar fi, de exemplu, stearatul de magneziu.

Ca și compoziții lichide pentru administrare orală, se pot utiliza emulsii farmaceutice sau acceptabile din punct de vedere farmaceutic, soluții, suspensii, siropuri și elixiruri care conțin diluanți inerti, ca, de exemplu, apă sau uleiul de parafină. Aceste compoziții pot, de exemplu, să cuprindă alte substanțe decât diluant ca, de exemplu, produsele umectabile, edulcoranții sau aromatizanții.

Aceste compoziții pentru administrarea parenterală, pot fi soluții sterile apoase sau neapoase, suspensii sau emulsii. Ca solvent sau vehicol, se pot utiliza propilenglicolul, polietilengliconul, uleiurile vegetale, în special uleiul de măsline și esterii organici injectabili, ca de exemplu, oleatul de etil. Aceste compoziții pot să conțină, de asemenea, adjuvanți, în special agenți de umectare, emulgatori sau dispersanți. Sterilizarea poate fi efectuată în mai multe feluri, ca de exemplu, cu ajutorul unui filtru bacteriologic care încorporează compoziția agenților sterilizați, prin iradiere sau prin încălzire. Ele pot fi, de asemenea, preparate sub formă de compoziții solide sterile care vor fi dizolvate la momentul utilizării în apă sterilă sau în alt mediu steril injectabil.

Compozițiile pentru administrare pe cale rectală sunt supozitoare sau capsule rectale care pot conține în afară de produsul activ excipienți, cum ar fi, de exemplu, untul de cacao sau suppo-cerurile.

Din terapia umană sau veterinară, compozițiile conform prezentei invenții,

sunt utilizate în special în tratamentul infecțiilor de origine bacteriană.

De o manieră generală, medicul va determina posologia pe care o estimează a fi cea mai potrivită în funcție de vârstă, de greutate, de gradul de infecție și de alți factori proprii subiecților de tratat. În general, dozele sunt cuprinse între 0,2 și 1 g de produs activ de 2 ori pe zi, pe cale orală sau parenterală pentru un adult.

Compușii cu formula generală I sunt utilizați cu succes în domeniul agrochimiei pentru tratamente antibacteriene la plante și vegetale. Astfel, compozițiile utilizate în agrochimie conțin un produs cu formula generală I, ceea ce face parte din cadrul prezentei descrieri de invenție.

De altfel, compușii cu formula generală I pot fi utilizați în mod asemănător, ca agenți de conservare sau de dezinfectare pentru materiile organice sau minerale. Se utilizează în special în industria coloranților, a materiilor grase, a hârtiei, a lemnului, a polimerilor sau în industria textilă, în industria alimentară sau pentru tratamentul apelor. Aceste compoziții care conțin un produs cu formula generală I în stare pură sau sub formă de asociere cu diluanți sau cu adjuvanți compatibili, sunt tratate în prezenta descriere de invenție.

Invenția de față prezintă avantajul obținerii unor compuși cu activitate bacteriană mărită.

Se dau, în continuare, exemple de realizare a invenției.

Exemplul 1. Se utilizează o suspensie formată dintr-o cantitate de 1,84 g de acid clor-8-fluor-7-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3 în 20 cm³ de soluție de pridină; din 5,83 g fenil-2-pirazină (RS) și 1,24 g de trietilamină, care se încălzește la o temperatură aproape de 115°C, timp de 5 h. După răcire, la temperatura de aproximativ 20°C precipitatul format este esorat, spălat de 2 ori cu câte 5 cm³ soluție de piri-

dină, de 2 ori cu câte 5 cm³ alcool izopropilic, de 2 ori cu câte 5 cm³ etanol și odată cu 20 cm³ eter etilic. După prima recristalizare dintr-un amestec format din 40 cm³ dimetilformamidă și din 40 cm³ etanol, se obțin 0,920 g de acid fluor-7-metil-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridină-1,8-carboxilic-3 (RS) sub formă de produs solid de culoare galbenă cu temperatura de topire de 265°C.

Acidul clor-8-fluor-7-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3 poate fi preparat de maniera următoare: se utilizează o suspensie formată dintr-o cantitate de 15 g clor-8-etoxicarbonil-3-fluor-7-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridină-1,8 în 150 cm³ acid acetic și 150 cm³ acid clorhidric în soluție apoasă de 17,5% concentrație și care se încălzește la o temperatură de aproximativ 100°C, sub agitare, timp de 4 h. După răcire, la o temperatură de aproximativ 20°C, produsul este esorat, spălat de 2 ori cu câte 100 cm³ de apă, apoi de 2 ori cu câte 150 cm³ etanol, apoi de 2 ori cu câte 100 cm³ eter etilic. Se obțin astfel 12,7 g acid clor-8-fluor-7-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3 sub forma unui produs solid, de culoare bej, care sublimează la temperatura de 400...405°C și care se utilizează fără o altă purificare, pentru etapele următoare.

Produsul clor-8-etoxicarbonil-3-fluor-7-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 este preparat de maniera prezentată mai jos:

Într-o suspensie menținută sub agitare, formată dintr-o cantitate de 19,3 g de (diclor-2,7-fluor-6-chinoleincarbonil-3)-2-dimetilamino-3 acrilat de etil în 250 cm³ de etanol, menținută la o temperatură de la 10 până la 15°C, se barbotează metilamină până la absorbția a 16 g de gaz. Se lasă pentru ca temperatura să crească la aproximativ 20°C, după care se adaugă 0,8 g de diazo-1,8-biciclo[5,4,0]-undecen-7 (DBU)

și apoi se încălzește la o temperatură de aproximativ 75°C, timp de 2 h. După răcire la aproximativ 20°C, produsul este esorat, spălat de 2 ori cu câte 150 cm³ de etanol și de 2 ori cu câte 100 cm³ de eter etilic. Se obțin astfel 15 g de clor-8-etoxi-carbonil-3-fluor-7-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 sub formă de produs solid de culoare galbenă, care are temperatura de topire de 360...362°C și care se utilizează fără o altă purificare, în etapele următoare. În același mod, compusul (diclor-2,7-fluor-6-chinoleincarbonil-3)-2-dimetilamino-3-acrilat de etil este preparat după cum urmează: se utilizează o suspensie formată din 16,5 g de (diclor-2,7-fluor-6-chinolil-3)-3-oxo-3-propionat de etil în 160 cm³ de N,N-dimetilformamidă dimetilacetal, care se încălzește la o temperatură de aproximativ 75°C sub agitare, timp de 2 h. Amestecul de reacție este concentrat apoi la sicitate sub presiune redusă (20 kPa) la temperatura de 50°C. Extractul uscat este apoi reluat cu 50 cm³ eter izopropilic, esorat, spălat de 2 ori cu câte 10 cm³ de eter izopropilic. Se obțin astfel 16,57 g de (diclor-2,7-fluor-6-chinoleincarbonil-3)-2-dimetilamino-3-acrilat de etil sub formă de produs solid de culoare portocalie, care are temperatura de topire la 122°C. Acest produs este utilizat fără o purificare suplimentară, pentru etapele care urmează.

Compusul (diclor-2,7-fluor-6-chinolil-3)-3-propionat de etil, preparat în modul care urmează: se utilizează o suspensie formată dintr-o cantitate de 38,75 g de acid diclor-2,7-fluor-6-chinolein carboxilic-3 în 410 cm³ de triclorometan și 24 cm³ de clorură de tionil, care se încălzește la o temperatură de aproximativ 60°C și se menține sub agitare timp de 6 h. Soluția astfel obținută este concentrată la sicitate sub presiunea redusă (20 kPa) la temperatura de 50°C. Extractul uscat este reluat de 2 ori cu un volum total de

200 cm³ de toluen și concentrat din nou sub presiune redusă în aceleași condiții ca mai înainte. Se obține astfel un produs solid, de culoare galbenă, care se topește la temperatura de 124°C și se dizolvă în 230 cm³ de tetrahidrofuran anhidru. Soluția astfel obținută este introdusă picătură cu picătură, sub agitare timp de 30 min, la o temperatură cuprinsă între 5 și 10°C, în 200 cm³ de soluție de chelat de magneziu în tetrahidrofuran. Se lasă ca temperatura să crească din nou la 20°C și se agită timp de 1 h și 30 min, la această temperatură. Soluția obținută este introdusă picătură cu picătură, sub agitare puternică la o temperatură de aproximativ 50°C, într-un litru de acid sulfuric 0,5 M. Se lasă temperatura suspensiei ca să crească la 20°C și se agită încă timp de 2 h la această temperatură. Se extrage 1 l de acetat de etil, se filtrează fazele organice și apoase pe silice de diatomee pentru filtrare, ceea ce permite eliminarea substanțelor insolubile, se extrage faza apoasă încă de 2 ori cu câte 500 cm³ de acetat de etil. Extractele organice reunite sunt spălate de 2 ori cu câte 500 cm³ de apă, după care se usucă pe sulfat de magneziu, se filtrează și se concentrează la silitate sub presiune redusă (de 20 kPa) la temperatura de 20°C, se esorează și se spală de 2 ori cu câte 30 cm³ de eter izopropilic la temperatura de 20°C, se esorează apoi și se spală de 2 ori cu 30 cm³ eter izopropilic. Se obține astfel o cantitate de 40,55 g de (diclor-2,7-fluor-6-chinolil-3)-3-oxo-3-propionat de etil sub formă de produs solid, de culoare bej, având punctul de topire la temperatura de 112...114°C. Acest produs este ulizat fără o purificare ulterioară, în etapele următoare.

Prepararea chelatului de magneziu al monomalonatului de etil: se utilizează o cantitate de 6,9 g de magneziu pulbere care se adaugă progresiv la 5 cm³ de etanol absolut, 0,2 cm³ de tetrahidrometan și 2 g de monomalonat de etil. După încălzire, se

adaugă timp de 15 min, o soluție de 23,8 g de monomalonat de etil în 450 cm³ de etanol. Amestecul este încălzit timp de 20 h, la o temperatură de aproximativ 78°C, se concentrează la presiune redusă (20 kPa) la temperatura de 50°C. Reziduul este apoi reluat de 2 ori cu câte 100 cm³ de toluen și se concentrează sub presiune redusă în aceleași condiții ca mai înainte. Se obține un produs sub formă de pulbere, de culoare cenușie, care se aduce în soluție prin adăugare de tetrahidrofuran anhidru astfel că se obține un volum total de 200 cm³. De asemenea, monooleatul de etil a fost preparat conform metodelor descrise în literatura de specialitate (D.S. Breslow, E. Baumgarten, J.R. Hauser, J. Am. Chem. Soc., 66, 1287(1944)) și distilat sub presiune redusă (punctul de fierbere este la temperatura de 132°C (2,7 kPa). De asemenea, acidul diclor-2,7-fluor-6-chinolein-carboxilic-3 este preparat în modul următor: se utilizează o suspensie menținută sub agitare, care se răcește din nou la temperatura de 10°C, formată din 69,5 g de diclor-2,7-fluor-6-formil-3-dihidro-1,4-chinolein în 282 cm³ de potasiu în soluție apoasă 2N și 282 cm³ apă, după care se adaugă timp de 1 h obținându-se temperatura de 10...14°C, o soluție formată din 89,3 g de permanganat de potasiu în 1,4 l de apă. Se lasă temperatura să crească din nou la aproximativ 20°C și se agită încă timp de 30 min la această temperatură. Se adaugă 26 g de ditionit de sodiu, se agită timp de 10 min la o temperatură de aproximativ 20°C, se filtrează pe silice de diatomee, se spală de 2 ori cu câte 250 cm³ de apă. Filtratul și fazele apoase de spălare sunt reunite și adăugate la 90 cm³ acid clorhidric în soluție apoasă de 35% concentrație. Precipitatul format este extras de 4 ori cu câte 500 cm³ de acetat de etil. Extractele organice reunite sunt spălate de 3 ori cu câte 500 cm³ de apă, apoi sunt uscate

pe sulfat de magneziu, filtrate și concentrate sub presiune redusă (20 kPa) la temperatura de 50°C. Reziduul este apoi reluat cu 350 cm³ eter etilic, esorat, spălat de 2 ori cu câte 200 cm³ de eter etilic. Se obțin astfel 49,2 g diclor-2,7-fluor-6-chinolein-carboxilic-3- sub formă de produs solid, de culoare bej, care se topește la temperatura de 230°C și care este utilizat fără o altă purificare, în etapele următoare.

Compusul diclor-2,7-fluor-6-formil-3-dihidro-1,4-chinoleină a fost preparat în felul următor: se utilizează un amestec format din 200 cm³ de triclorometan și 54 cm³ de dimetilformamidă, în care se adaugă timp de 30 min sub agitare, la 10...14°C, un volum de 55,6 cm³ de clorură de fosforil și se agită timp de 1 h la o temperatură de aproximativ 20°C. La soluția astfel obținută se adaugă timp de 10 min, la temperatura de circa 20°C progresiv, sub agitare puternică, o cantitate de 52 g de clor-7-fluor-6-dihidro-3,4-carbometiril. Suspensia astfel obținută este încălzită la o temperatură de aproximativ 60°C, la care se menține încă timp de 2 h, sub agitare. Amestecul de reacție este apoi concentrat sub presiune redusă (20 kPa) la temperatura de 50°C până se obține un amestec păstos. Sub agitare foarte puternică se adaugă un amestec format din 250 cm³ de apă și 250 g gheață bulgări. Acidul obținut este apoi esorat la o temperatură de aproximativ 50°C și apoi se spală de 4 ori cu câte 125 cm³ de apă, la temperatura de 50°C. Produsul umed astfel obținut este amestecat cu 58 g de acetat de sodiu și simultan, timp de 1 h se adaugă la 500 cm³ apă la temperatura de 90°C, astfel ca să se mențină pH-ul de circa 6. Se mai agită încă timp de 15 min la temperatura de 90°C, după care se lasă ca temperatura să scadă din nou la aproximativ 50°C, se esorează la această temperatură și se spală de 3 ori cu câte 250 cm³ de apă la o temperatură de aproximativ 20°C. Se obține o

este concentrat apoi sub presiune redusă (20 kPa) la o temperatură de aproximativ 60°C. Reziduul este luat cu 40 cm³ etanol și concentrat din nou sub presiune redusă în condițiile precedente. Produsul solid astfel obținut este reluat cu 10 cm³ apă, adăugându-se apoi 1,75 cm³ acid acetic de 10% concentrație, după care este esorat, spălat de 2 ori cu câte 10 cm³ apă și de 2 ori cu câte 10 cm³ etanol. După două recristalizări din 10 cm³ dimetilformamidă de fiecare dată, se obțin 1,1 g de acid fluor-7-(fluor-4-fenil)-3-piperazinil-1)-8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(RS) sub forma unui produs solid, de culoare galbenă, care se topește la temperatura de 270...275°C.

Compusul (fluor-4-fenil)-2-piperazin-(RS) a fost preparat conform procedurii descris în literatura de specialitate: (R. Roderick și colab., J. Med. Chem. 9, 181 (1966) pentru fenil-2-piperazină. Plecându-se de la o cantitate de 20 g de (fluor-4-fenil)-2-oxo-3-piperazin-(RS) și de la 7,8 g de hidrură de litium și aluminium în 1,5 l de eter etilic, se obține o cantitate de 11 g de (fluor-4-fenil)-2-piperazin-(RS) sub formă de produs solid de culoare bej care se topește la temperatura de 110-112°C. Plecându-se de la cantitatea de 65 g de brom-1-(fluor-4-fenil)-1-acetat de etil și de la 30 g de etilendiamină, se obțin 30 g de (fluor-4-fenil)-2-oxo-3-piperazin-(RS) sub formă de produs solid incolor care se topește la temperatura de 115°C. Compusul bromo-1-(fluor-4'-fenil)-1-acetat de etil, a fost preparat conform datelor din literatura de specialitate (J.W. Epstein și colaboratorii, J. Med. Chem. 24, 481/1981) plecându-se de la (fluor-4-fenil)-acetat de etil. Compusul (fluor-4-fenil) acetat de etil a fost preparat conform metodei descrisă în literatura de specialitate (J.W. Coree și colaboratorii, J. Am. Chem. Soc. 70, 2837/1948).

Exemplul 5. O soluție formată din 2,1 g de acid fluor-7-(fluor-4-fenil)-3-piperazinil-1)-8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)-naftiridin-1,8-carboxilic-3-(RS) în 1,8 cm³ de acid formic de 98% concentrație și 4,4 cm³ de formaldehidă în soluție apoasă de 30% concentrație, este încălzită la o temperatură de aproximativ 100°C, timp de 2 h. Amestecul de reacție este concentrat sub presiune redusă (20 kPa) la o temperatură de aproximativ 50°C, la care se adaugă 10 cm³ apă, 1,2 cm³ potasă apoasă 2N și apoi se încălzește la temperatura de aproximativ 100°C, timp de 2 min. După răcire la o temperatură de aproximativ 200°C, substanța insolubilă este esorată și spălată de 2 ori cu câte 20 cm³ apă. După două recristalizări din 15 cm³ de dimetilformamidă de fiecare dată, se obțin 1,3 g de acid fluor-7-(fluor-4-fenil)-3-metil-4-piperazinil-1)-8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridină-1,8 carboxilic-3-(RS) sub formă de produs solid de culoare galbenă, care se descompune la temperatura de 313...314°C.

Exemplul 6. Se operează în condițiile prezentate în exemplul 4, dar se pleacă de la o cantitate de 1,3 g de acid difluor-7,8-metil-1-oxo-4-dihidro-benzo (b) naftiridin-1,8-carboxilic-3 și de la 1,8 g de (fluor-3-fenil)-2-piperazin (RS). După prima recristalizare din 50 cm³ de dimetilformamidă de concentrație 5% etanol, se obține o cantitate de 1,74 g de acid fluor-7-[(fluor-3-fenil)-3-piperazinil-1]-8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo (b) naftiridină-1,8-carboxilic-3-(RS), sub formă de produs solid de culoare galbenă care se topește la temperatura de 25°C.

Exemplul 7. Se operează în condițiile din exemplul 4, dar se pleacă de la o cantitate de 1,5 g de acid clor-8-etil-fluor-7-oxo-4-dihidro-benzo (b) naftiridin-1,8-carboxilic-3 și de la 3,4 g de (fluor-4-fenil)-2-piperazin -(RS) în 15 cm³ de piridină. Se obțin 0,92 g de acid etil-1-fluor-7-oxo-4-(fluor-4-fenil)-3-piperazinil-1)-8-hidro-1,4-

benzo(b)naftiridin-1,8 carboxilic-3-(RS), sub formă de produs solid de culoare galbenă care se topește la temperatura de 298°C. Acidul clor-8-etil-1-fluor-7-oxo-4-dihidro-1,4(benzo)(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3 a fost preparat în condițiile din exemplul 1, dar se pleacă de la o cantitate de 10,5 g de clor-8-fluor-7-etoxycarbonil-3-etil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8. Se obține o cantitate de 9,3 g de acid clor-8-etil-1-fluor-7-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3 sub formă de produs solid de culoare bej care se topește la temperatura de 380°C, și care este utilizat fără o altă purificare, pentru fazele care urmează.

Compusul clor-8-etoxycarbonil-3-etil-1-fluor-7-oxo-4-dihidro-2,7-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 a fost preparat de maniera următoare: într-o suspensie menținută sub agitare formată dintr-o cantitate de 13,5 de (diclor-2,7 fluor-6-chinoleincarbonil-3,2-dimetilamino-3-acrilat de etil într-un volum de 135 cm³ de etanol, se aduc timp de 5 min la o temperatură cuprinsă între 10 și 15°C, 16 g de etilamină după care se lasă temperatura să se ridice din nou la aproximativ 20°C, după care se adaugă o cantitate de 0,5 g DBU și se încălzește sub agitare timp de 2 h, la o temperatură de aproximativ 75°C. După ce se răcește din nou la o temperatură de aproximativ 20°C, precipitatul este esorat, spălat de 2 ori cu câte 100 cm³ etanol, de 2 ori cu câte 100 cm³ eter etilic. Se obține astfel o cantitate de 10,4 g de clor-8-etoxycarbonil-3-etil-1-fluor-7-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 sub formă de produs solid de culoare galbenă care se topește la o temperatură cuprinsă între 300 și 310°C și care se utilizează fără o altă purificare pentru etapele următoare.

Exemplul 8. Se operează în condițiile din exemplul 4, dar se pleacă de la o cantitate de 1,5 g de acid etil-1-difluor-7,8-oxo-4-dihidro-1,4 benzo(b)naftiridin-

1,8- carboxilic-3 și de la o cantitate de 1,98 g de (fluor-3-fenil)-2-piperazin (RS), când se obțin 2 g de acid etil-1-fluor-7-(fluor-3-fenil)-3-piperazinil-1,8- oxo-4-dihidro-1,4 benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(RS) sub formă de produs de culoare galbenă solid, care se topește la temperatura de 284°C. Acidul etil-1-difluor-7,8-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3 a fost preparat în aceleași condiții ca în exemplul 17, dar s-a plecat de la o cantitate de 8 g de etoxycarbonil-3-etil-1-difluor-7,8-oxo-4-dihidro-1,4 benzo(b)naftiridin-1,8. Se obțin astfel 6,70 g de produs dorit, sub formă de substanță solidă, de culoare galbenă, care se descompune la temperatura de 330°C.

Compusul etoxycarbonil-3-etil-1-difluor-7,8-oxo-4-dihidro-1,4 benzo(b)naftiridin-1,8, poate fi obținut, așa cum s-a descris în exemplul 32.

Compusul (fluor-3-fenil)-2-piperazin-(RS) a fost preparat conform metodei descrisă în literatura de specialitate (Brevet FR nr. 2351108). Astfel se pleacă de la o cantitate de 24 g fluor -3-fenilglioxal și se obține o cantitate de produs, sub formă de ulei de culoare galbenă. Compusul fluor-3-fenilglioxal a fost preparat conform metodei descrisă în literatura de specialitate. (Nathan Kornblum și colaboratorii, J. Am. Chem. Soc., 79, 6562 (1957)). Se pleacă de la o cantitate de 40 g de fluor-3'-brom-2-acetofenonă și se obțin 24 g din produsul dorit, sub formă de ulei de culoare galbenă. Compusul fluor-3'-brom-2-acetofenonă a fost preparat conform metodei descrisă în literatura de specialitate (D.V.C. Awang și colaboratorii, Cenad. J. Chem. 47, 706 (1996)). Plecându-se de la o cantitate de 25,8 g de fluor-3'-acetofenonă, se obțin 40 g din produsul dorit, sub formă de ulei verzui.

Exemplul 9. Se operează în condițiile din exemplul 4, dar se pleacă de la o cantitate de 1,5 g de acid-etil-1-difluor-7,8-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-car-

cantitate de 54,3 g de diclor-2,7-fluor-6-formil-3-dihidro-1,4-chinoleină sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se topește la temperatura de 260°C, și care se utilizează ca atare pentru etapele care urmează.

Prepararea compusului clor-7-fluor-6-dihidro-3,4-carbostiril, are loc de maniera următoare: se utilizează o cantitate de 174,4 g de clor-3'-fluor-4'-N-clor-3-propionanilidă la care se adaugă sub agitare foarte puternică timp de 5 min, 350 g de clorură de aluminiu. Amestecul solid este încălzit timp de 30 min la o temperatură de aproximativ 60°C. Temperatura urcă apoi ea însăși la aproximativ 80°C și amestecul de reacție devine lichid. Se încălzește apoi la temperatura de 110°C, timp de 15 min și se menține temperatura între 110 și 120°C timp de 3 h. Amestecul de reacție (la temperatura de aproximativ 116°C), este adus timp de 10 min, sub agitare puternică, într-un amestec de 550 cm³ de gheață bulgări. Se lasă ca temperatura să urce din nou la 20°C, se esorează, se spală de 6 ori cu 500 cm³ de apă. Produsul umed este recristalizat în 1,2 l de etanol. Se obțin 108 g de clor-7-fluor-6-dihidro-3,4-carbostiril sub formă de produs solid, de culoare bej, care se topește la temperatura de 215°C.

Compusul clor-3'-fluor-4'-N-clor-3-propionanilidă a fost preparat în modul care urmează: La o soluție menținută la temperatura de aproximativ 55°C, formată din 291 g de clor-3-fluor-4-anilină în 500 cm³ de acetonă, se adaugă sub agitare timp de 35 min, o soluție formată din 127 g de clorură de acid clor-3-propionic în 200 cm³ de acetonă și se menține la această temperatură timp de 2 h. După răcire la o temperatură de aproximativ 20°C, partea insolubilă este eliminată prin filtrare și spălare de 2 ori cu câte 200 cm³ acetonă. Filtratul și apele de spălare sunt apoi reunite și aduse sub

agitare peste 2 l de apă și 1 kg de gheață. Se lasă ca temperatura să crească din nou la aproximativ 25°C, se extrage de 4 ori cu câte 500 cm³ de diclormetan. Extractele organice reunite sunt apoi spălate de 3 ori cu câte 500 cm³ de apă, apoi sunt uscate pe sulfat de magneziu, agitate timp de 15 min cu 6 g cărbune vegetal Norit, filtrate pe silice diatomee, concentrate sub presiune redusă (2,7 kPa) la temperatura de 50°C. Produsul solid astfel obținut este recristalizat într-un amestec format din 133 cm³ de ciclohexan și 66 cm³ de eter izopropilic. Se obține astfel o cantitate de 176 g de clor-3'-fluor-4'-N-clor-3-propionanilidă sub forma unui produs solid, de culoare bej, care se topește la temperatura de 94°C și care este utilizat ca atare pentru următoarele faze.

Exemplul 2. Acidul ciclopropil-1-fluor-7-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(RS) a fost preparat în condițiile utilizate în cadrul exemplului 1, dar se pleacă de la o cantitate de 2 g de acid clor-8-ciclopropil-1-fluor-7-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3, de la 4,9 g de fenil-2-piperazin-(RS) și de la 1,7 cm³ de trietilamină. După recristalizare dintr-un amestec de 40 cm³ de dimetilformamidă și 50 cm³ de etanol se obțin 1,16 g de dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-acid clor-8-ciclopropil-1-fluor-7-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3 sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care are punctul de topire la temperatura de 330°C și care se utilizează fără o altă purificare, pentru etapele care urmează.

Compusul clor-8-ciclopropil-1-etoxicarbonil-3-fluor-7-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 este preparat în condițiile următoare:

O soluție formată dintr-o cantitate de 20,6 g de (diclor-2,7-fluor-6-chinoleincarbonil-3)-2-dimetilamino-3-acrilat de etil și din 6 g de ciclopropilamină în 100 cm³

de triclorometan, este agitată la o temperatură de aproximativ 20°C timp de 24 h. Amestecul de reacție este concentrat apoi sub presiune redusă (2,7 kPa) la temperatura de 50°C. Reziduul format se ia cu 180 cm³ etanol și cu 10 g DBU și soluția astfel obținută este încălzită la o temperatură de aproximativ 78°C, timp de 4 h. După răcirea amestecului de reacție la o temperatură de aproximativ 20°C, precipitatul obținut este esorat și spălat de 2 ori cu câte 60 cm³ de etanol. Se obțin astfel 13,65 g de clor-8-ciclopropil-1-etoxicarbonil-3-fluor-7-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 sub formă de produs solid, de culoare galben pai, care se topește la temperatura de 256°C și care se utilizează fără o altă purificare, pentru etapele care urmează.

Exemplul 3. Acidul fluor-7-fluor-2-etil-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(RS) este preparat în condițiile de mai jos: se utilizează o suspensie formată dintr-o cantitate de 0,95 g de acid difluor-7,8-(fluor-2-etil)-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3 și 1,05 g de fenil-2-piperazină-(RS) în 10 cm³ de dimetilsulfoxid care se încălzește la o temperatură de aproximativ 100°C, sub agitare timp de 20 min. După răcire la aproximativ 20°C, produsul solid este esorat și spălat de 3 ori cu câte 10 cm³ de etanol, la o temperatură de aproximativ 70°C. Se obține astfel o cantitate de 1,3 g de produs dorit, sub formă de substanță solidă, de culoare galbenă, care se descompune la temperatura de 305°C.

Acidul difluor-7,8-(fluor-2-etil)-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3 a fost preparat de maniera care urmează: se utilizează o suspensie formată din 2,3 g de etoxicarbonil-3-difluor-7-(fluor-2-etil)-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8- în 20 cm³ acid acetic și 20 cm³ acid clorhidric 5N, care se

încălzește sub agitare, la o temperatură de aproximativ 100°C, timp de 1 h. Substanța insolubilă este apoi esorată la o temperatură de aproximativ 70°C, și spălată de 3 ori cu câte 10 cm³ apă și de 3 ori cu câte 10 cm³ etanol. Se obțin astfel 1,47 g de produs, sub formă de substanță solidă, de culoare bej, care se topește la temperatura de 291°C.

Compusul etoxicarbonil-3-difluor-7,8-(fluor-2-etil)-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 a fost preparat de maniera următoare: Un amestec compus din 1,46 g de clorhidrat de fluor-2-etilamină și 2,06 cm³ de trietilamină în 30 cm³ de triclorometan, care se menține sub agitare, se adaugă la o temperatură de aproximativ 10°C, la o cantitate de 2,58 g de (clor-2-difluor-6,7-chinoleincarbonil-3)-2-dimetilamino-3-acrilat de etil. După o perioadă de timp de 16 h de agitare la o temperatură de aproximativ 20°C, amestecul de reacție este concentrat sub presiune redusă (20kPa) la o temperatură de aproximativ 50°C. Reziduul este adus apoi sub formă de soluție 30 cm³ etanol, la care se adaugă 2,3 cm³ de trietilamină. Amestecul este încălzit apoi sub agitare la o temperatură de aproximativ 75°C. Substanța insolubilă este esorată, spălată de 3 ori cu câte 5 cm³ de etanol, se obțin astfel 2,3 g de produs sub formă de substanță solidă, de culoare bej, cu punctul de topire la 266°C și care se utilizează fără o altă purificare, în etapele ulterioare.

Compusul (clor-2-difluor-6,7-chinoleincarbonil-3)-2-dimetilamino-3-acrilat de etil poate fi obținut așa cum se descrie în exemplul nr. 39 care urmează.

Exemplul 4. O suspensie formată din 1,6 g de acid clor-8-fluor-7-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3 și din 3,7 g de (fluor-4-fenil)-2-piperazină-(RS) în 16 cm³ de pridină, se încălzește la o temperatură de aproximativ 115°C, timp de 24 h. Amestecul de reacție

boxilic-3 și de la 1,5 g de (fluor-2-fenil)-2-piperazin-(RS), se obține o cantitate de 2 g de acid etil-1-fluor-7-[(fluor-2-fenil)-3-pieprazinil-1]-8-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(RS) sub formă de produs de culoare galbenă care se topește la temperatura de 306°C. Compusul (fluor-2-fenil)-2-piperazin-(RS) a fost preparat conform aceluși metode ca cele utilizate în exemplul 8. Plecându-se de la o cantitate de 26,8 g de fluor-2-fenilglioxal, se obține o cantitate de 6 g (fluor-2-fenil)-2-piperazin-(RS), care se topește la temperatura de 70°C. Plecându-se de la o cantitate de 40,3 g de fluor-2'-brom-acetofenonă, se obține o cantitate de 26,8 g de fluor-2-fenilglioxal utilizată fără o altă purificare pentru etapele ulterioare. Plecându-se de la o cantitate de 20 g de fluor-2'-acetofenonă, se obțin 32,6 g de fluor-2'-brom-2-acetofenonă sub formă de ulei verzui care este utilizat fără altă purificare, pentru fazele care urmează.

Exemplul 10. Acidul ciclopropil-1-fluor-7-(fluor-5-fenil-3-piperazin-1)-8-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(RS) a fost preparat în condițiile prezentate la exemplul 3, dar plecându-se de la 2 g de acid clor-8-ciclopropil-1-fluor-7-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic și de la 6,534 g de (fluor-4-fenil)-2-piperazin-(RS) și 9 cm³ de trietilamină. Amestecul de reacție este concentrat sub presiune redusă (20 kPa) la o temperatură de aproximativ 60°C. Extractul uscat este reluat cu 20 cm³ apă și cu 0,5 cm³ acid acetic. Substanța insolubilă este esorată și spălată de 2 ori cu câte 5 cm³ apă. După prima cristalizare, dintr-un amestec format din 37 cm³ dimetilformamidă și 37 cm³ etanol, se obține o cantitate de 1,07 g de acid ciclopropil-1-fluor-7-(fluor-4-fenil-3-piperazinil-1)-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(RS), sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se topește la temperatura de 306°C.

Exemplul 11. Se utilizează o suspensie formată din 1,84 g de acid clor-8-fluor-7-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4 benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3, în 20 cm³ piridină, din 5,83 g de (metil-4-fenil)-2-piperazin(RS) și 1,24 g de trietilamină, se încălzește la o temperatură de aproximativ 115°C, timp de 37 h. După răcire la o temperatură de aproximativ 20°C, produsul insolubil este esorată, spălat de două ori cu câte 5 cm³ de etanol și de 2 ori cu câte 5 cm³ de eter etilic. După recristalizare din 25 cm³ de dimetilformamidă, se obține o cantitate de 0,8 g de acid fluor-7-metil-1-[(metil-4-fenil)-3-piperazinil-1]-8-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(RS), sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se descompune la temperatura de 282°C. Compusul (metil-4-fenil)-2-piperazină a fost preparat conform metodei descrisă în literatura de specialitate (Cerere de brevet FR. nr. 2351108) se pleacă de la o cantitate de 38,8 g de metil-4-fenilglioxal, preparat plecându-se de la metil-4-acetofenonă, când se obțin 11,55 g de metil-4-fenil-2-piperazină-(RS) sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se topește la temperatura de 96...97°C.

Exemplul 12. O suspensie formată dintr-o cantitate de 1,45 g de difluor-7,8-metil-oxo-4-dihidro-1,4 benzo (b) naftiridin-1,8-carboxilic-3 și din 1,92 g de (metoxi-4-fenil)-2-piperazin-(RS) în 14 cm³ dimetilsulfoxid, se încălzește sub agitare la temperatura de aproximativ 90°C, timp de 2 h. După răcire la aproximativ 20°C, se adaugă la amestecul de reacție, un volum de 20 cm³ apă. Produsul esorată este spălat de 2 ori cu câte 5 cm³ apă. După prima recristalizare dintr-un volum de 150 cm³ de dimetilformamidă, se obține o cantitate de 35 g de acid fluor-7-[(metoxi-4-fenil)-3-piperazinil-1]-8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4 benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(RS), sub formă de produs solid, de culoare

galbenă, care se descompune la temperatura de 312°C. Acidul difluor-7,8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3 este preparat de maniera următoare: se utilizează o suspensie formată din 8 g de etoxicarbonil-3-difluor-7,8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4 benzo(b)naftiridin-1,8 în 80 cm³ de acid acetic, se încălzește sub agitare la o temperatură de aproximativ 100°C, timp de 1 h și 30 min. După răcire, la o temperatură de aproximativ 20°C, produsul solid este esorat și spălat de 6 ori cu câte 100 cm³ apă. După prima recristalizare dintr-un volum de 160 cm³ de dimetilformamidă, se obține o cantitate de 6,44 g acid difluor-7,8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4 benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3, sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se descompune la temperatura de 360°C.

Etoxicarbonil-3-difluor-7,8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 se poate obține așa cum s-a descris mai jos în exemplul 19. Astfel: compusul (metoxi-4-fenil)-2-piperazin-(RS) a fost preparat conform metodei descrise în literatura de specialitate (Brevet FR 2351108) plecându-se de la o cantitate de 23,4 g de (metoxi-4-fenil)-2-glioxal și de la o cantitate de 10,26 g de etilendiamină și astfel se obține o cantitate de 6,21 g de (metoxi-4-fenil)-2-piperazin-(RS), sub forma unui produs ulterior care este utilizat ca atare. Compusul metoxi-4-fenilglioxal poate fi preparat conform unor metode descrise în literatura de specialitate. (Nathan Kornblum și de colaboratorii, J. Am. Chem. Soc., 79, 6562 (1957)). Plecându-se de la o cantitate de 45,4 g de brom-2-metoxi-4'-acetofenonă în 200 cm³ de dimetilsulfoxid, se obține o cantitate de 23,4 g de metoxi-4-fenilglioxal sub formă de produs uleios de culoare portocalie, care se utilizează fără o altă purificare pentru etapele care urmează. De asemenea, compusul brom-2-metoxi-4'-acetofe-

nonă a fost preparat, conform metodelor descrise în literatura de specialitate (NG. PH. Buu-Hol și colaboratorii, J. Chem. Soc. 255, (1951)).

- 5 **Exemplul 13.** O suspensie formată din 2 g de acid difluor-7,8-metoxi-1-oxo-4-dihidro-1,4 benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3 și din 2,1 g de (fenil)-2-piperazină-(S) în 30 cm³ de dimetilsulfoxid, se încălzește sub agitare timp de 15 min, la o temperatură de aproximativ 50°C. După răcire la o temperatură de aproximativ 20°C, amestecul de reacție este adus peste 100 cm³ de apă și adăugat la 1,2 cm³ acid acetic.
- 10 Produsul insolubil este esorat, spălat de 3 ori cu câte 10 cm³ apă și recristalizat din 80 cm³ de dimetilformamidă. Se obține astfel o cantitate de 2 g de acid fluoro-7-metil-1-oxo-4-(fenil)-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(RS), sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se descompune la temperatura de 284°C.
- 15 Acidul difluor-7,8-metoxi-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo (b) naftiridin-1,8 în 30 cm³ acid clorhidric de 17,5% concentrație și 30 cm³ de acid acetic, se încălzește la o temperatură de aproximativ 100°C, timp de 1 h. După răcire la aproximativ 20°C, amestecul de reacție este adus peste 100 cm³ apă. Precipitatul format este esorat, spălat de 3 ori cu câte 30 cm³ de dimetil-
- 20 formamidă de 20% concentrație etanol, când se obține o cantitate de 2,03 g de acid difluor-7,8-metoxi-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3 sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se topește la temperatura de 323...327°C.
- 25 Compusul etoxicarbonil-3-difluor-7,8-metoxi-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 se poate prepara în condițiile următoare: se utilizează o suspensie formată din 1,7 g de clorhidrat de metoxilamină în 40 cm³ de triclorometan este adugată peste 2,13 g de trietilamină.
- 30 După 15 min de agitare la o temperatură de aproximativ 20°C, soluția obținută este

adăugată la 3,69 g (clor-2-difluor-6,7-chinoleincarbonil-3)-2-dimetilamino-3-acrilat de etil și se agită timp de 4 h și jumătate la o temperatură de aproximativ 20°C. Amestecul de reacție este apoi concentrat la siccitate sub presiune redusă (20 kPa) la o temperatură de aproximativ 50°C. Reziduul este apoi reluat cu 70 cm³ etanol, după care se adaugă 3,6 g de trietilamină și se încălzește timp de 30 min, la o temperatură de aproximativ 75°C. După răcire la aproximativ 20°C, precipitatul obținut este esorat și spălat de 3 ori cu câte 30 cm³ etanol. Se obține astfel o cantitate de 2,67 g de etoxicarbonil-3-difluor-7,8-metoxi-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se topește la temperatura de 266...268°C. Compusul (clor-2-difluor-6,7-chinoleincarbonil-2)-2-dimetilamino-3-acrilat de etil poate fi format așa cum este descris în exemplul 20.

Exemplul 14. Acidul (cian-4-fenil)-3-piperazinil-8-fluor-7-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(RS) a fost preparat în condițiile din exemplul 11, dar se pleacă de la o cantitate de 1,84 g de acid clor-8-fluor-7-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3 de la 5,61 g (ciano-4-fenil)-2-piperazin-(RS) și de la 1,7 cm³ de trietilamină. Se obține astfel o cantitate de 1,15 g de acid [(ciano-4-fenil)-3-piperazinil-1]-8-fluor-7-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(RS) sub formă de produs solid de culoare galbenă, care se descompune la temperatura de 332°C.

Compusul (ciano-4-fenil)-2-piperazin-(RS) poate fi preparat conform metodei descrise în literatura de specialitate, (Cerere de brevet FR 2351108), plecându-se de la o cantitate de 45 g de ciano-4-fenil-glioxal, când se obțin 9,4 g de (cian-4-fenil)-2-piperazin sub formă de ulei, de

culoare portocalie, care este utilizat ca atare pentru etapele următoare. Compusul ciano-4-fenil-glioxal este preparat plecându-se de la ciano-4-acetofenonă.

Exemplul 15. Se operează așa cum s-a menționat în exemplul 4, plecându-se la la o cantitate de 1,16 g de acid difluor-7,8-metil-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3 și de la 1,82 g (metoximetil-4-fenil)-2-piperazin-(RS), obținându-se 1,70 g de acid fluor-7-[(metoxietil-4-fenil)-3-piperazinil-1]-8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(RS), sub formă de substanță solidă, de culoare galbenă, care se descompune la temperatura de 284°C.

Compusul (metoximetil-4-fenil)-2-piperazin-(RS) a fost preparat conform unor metode descrise în literatura de specialitate (Cererea de brevet FR 2351108), dar se pleacă de la cantitatea de 33,5 g de metoximetil-4-fenilglioxal și de la 13,48 g de etilendiamină. Produsul brut este purificat prin cromatografie pe un strat de 750 g de silice având 90...118 ochiuri/cm, în suspensie într-un amestec de 70% concentrație diclormetan, 26% etanol, trietilamină de 4% concentrație și apoi are loc eluarea cu 1,8 l de același amestec. După concentrarea eluatului sub presiune redusă (20 kPa) la o temperatură de aproximativ 50°C, se obține o cantitate de 12,15 g de produs dorit, sub formă de substanță solidă, de culoare portocalie, care se topește la temperatura de 79°C.

Compusul metoximetil-4-fenilglioxal a fost preparat conform metodei descrise în literatura de specialitate (Cerere de brevet FR 2351108), dar se pleacă de la o cantitate de 30,8 g de metoximetil-4-acetofenonă și de la 24 g de dioxid de seleniu. Se obțin astfel 30 g de produs dorit, sub forma unui ulei, de culoare brună, care a fost utilizat fără o altă purificare pentru etapele următoare.

Compusul metoximetil-4-acetofenonă a

fost preparat conform metodelor descrise în literatura de specialitate (H.B. Hass și colaboratorii, J. Am., Chem. Soc. 71, 1767/1949), plecându-se la la metoximetil-4-cianobenzen obținut plecându-se de la bromura de 4-cianobenzil.

Exemplul 16. Se utilizează o suspensie formată din 1,015 g de acid difluor-7,8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3 și de la 1,7 g[(hidroxi-2-etoxi)-4-fenil]-2-piperazin-(RS) în 15 cm³ de dietilsulfoxid, care se încălzește sub agitare la o temperatură de aproximativ 100°C, timp de 2 h și jumătate. După răcire la aproximativ 20°C, suspensia este adăugată la 30 cm³ apă, după care este esorată, spălată de 3 ori cu câte 10 cm³ de apă. După o recristalizare din 15 cm³ dimetilformamidă, se obțin 1,2 g de acid fluor-7-[(hidroxi-2-etoxi-4-fenil)-3-piperazinil-1]-8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo (b) naftiridin-1,8-carboxilic-(RS) sub formă de produs solid de culoare galbenă care se topește la temperatura de 276°C.

Compusul (hidroxi-2-etoxi-4-fenil)-2-piperazin-(RS) poate fi preparat, conform unor metode descrise în literatura de specialitate (Cerere de brevet FR 2351108), plecându-se de la o cantitate de 18,5 g de (hidroxi-2-etoxi)-4-fenil)-2-glioxal și de la 6,86 g de etilendiamină. Se obțin astfel 4 g (hidroxi-2-etoxi)-4-fenil)-2-piperazin-(RS) sub formă de produs solid de culoare bej care se topește la temperatura de 141°C. Compusul (hidroxi-2-etoxi-4-fenil)-2-glioxal poate fi preparat conform unor metode descrise în literatura de specialitate (Nathan Kornblum și colaboratorii, J. Am. Chem. Soc., 79, 6562 (1957), plecându-se de la 30,5 g de (hidroxi-2'-etoxi)-4'-brom-2-acetofenonă, se obțin 18,5 g de (hidroxi-2-etoxi-4-fenil)-2-glioxal sub formă de produs uleios de culoare galbenă care este utilizat fără o altă purifi-

care pentru etapele următoare.

Compusul (hidroxi-2'-etoxi)-4'-brom-2-acetofenonă poate fi preparat conform unor metode descrise în literatura de specialitate (NG. Ph. Buu-Hol și colaboratorii, J. Chem. Soc. 255, (1951)). Se pleacă de la o cantitate de 27 g (hidroxi-2-etoxi)-4-acetofenonă, când se obțin 28,85 g de (hidroxi-2'-etoxi)-4'-brom-2-acetofenonă sub formă de produs solid de culoare bej, care se topește la temperatura de 78 °C.

De asemenea, produsul (hidroxi-2-etoxi)-4-acetofenonă a fost preparat conform unor metode din literatura de specialitate (Rufer C. și colaboratorii, J. Med. Chem. 18(3), 253(1975)).

Exemplul 17. Se operează la fel ca în condițiile din exemplul 4, dar se pleacă de la o cantitate de 1,45 g de acid difluor-7,8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3 și de la 2,09 g (dimetil-3,4-fenil)-2-piperazin-(RS), când se obține o cantitate de 2,15 g de acid fluor-7-metil-1-[(dimetil-3,4-fenil)-3-piperazinil-1]-8-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(RS), sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se topește la temperatura de 276°C.

Compusul (dimetil-3,4-fenil)-2-piperazin-(RS) a fost preparat conform unor metode descrise în literatura de specialitate (Brevet FR 2351108), plecându-se de la o cantitate de 42,4 g de dimetil-3,4-fenilglioxal și se obțin 7,9 g de (dimetil-3,4-fenil)-2-piperazin-(RS) sub formă de produs solid, de culoare bej, care se topește la temperatura de 98...100°C. De asemenea, compusul dimetil-3,4-fenilglioxan poate fi preparat, conform metodei descrisă în literatura de specialitate (Nathan Kornblum și colaboratorii, J. Am. Chem. Soc. 79, 6562 (1957)). Plecând de la o cantitate de 60 g de dimetil-3',4'-brom-1-acetofenonă, se obțin 40,4 g de dimetil-3,4-fenilglioxal sub formă de produs uleios. Compusul dimetil-3',4'-fenilglioxal sub formă de produs uleios. Compusul dimetil-

3',4'-brom-2-acetofenonă a fost preparat conform metodei descrise în literatura de specialitate (R.M. Leiard și R.E. Parker, J. Am. Chem. Soc. 83, 4277 (1961)).

Exemplul 18. Se operează în condițiile din exemplul 4, dar se pleacă de la o cantitate de 1,16 g de acid difluor-7,8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3 și de la 1,82 g de (amino-4-metoxi-3-fenil)-2-piperazin-(RS), obținându-se o cantitate de 1,40 g de acid [(amino-4-metoxi-3-fenil)-3-piperazinil-1]-8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(RS) sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se descompune la temperatura de 259°C.

Compusul (amino-4-metoxi-3-fenil)-2-piperazin-(RS) a fost preparat în modul următor: într-o soluție formată din 18 g de (metoxi-3-nitro-4-fenil)-2-piperazin-(RS) în 150 cm³ de etanol, cald, sub agitare la o temperatură de aproximativ 75°C, se adaugă timp de 10 min, o soluție formată din 53 g hidrosulfat de sodiu în 200 cm³ apă. Amestecul este apoi menținut sub agitare, la aceeași temperatură, timp de 1 h. Amestecul de reacție este concentrat apoi sub presiune redusă (20 kPa) la aproximativ 60°C. Reziduul este apoi reluat cu 150 cm³ de soluție apoasă de sodiu 3,75 N, la care se adaugă 50 g de carbonat de potasiu. Amestecul este extras de 4 ori cu câte 100 cm³ triclorometan. Extractele organice reunite sunt apoi uscate pe sulfat de magneziu, filtrate și concentrate sub presiune redusă (20 kPa) la o temperatură de aproximativ 40°C, când se obțin 13 g de produs dorit, sub formă de ulei de culoare brună, care este utilizat fără o altă purificare pentru etapele următoare.

Compusul (metoxi-3-nitro-4-fenil)-2-piperazin-(RS) a fost preparat conform unor metode din literatura de specialitate (R.M. Leiard și R.E. Parker, J. Am.

Chem. Soc. 83, 4277 (1961)) dar se pleacă de la o cantitate de 36 g de metoxid-3-nitro-4-fenilgloxal și de la 12,1 g de etilendiamină. Produsul brut este apoi purificat prin cromatografie pe o coloană de 800 g de silice de 230-400 meshi în suspensie într-un amestec de diclorometan 70% concentrație, etanol de 26% concentrație, trietilamină de 4% concentrație și se eluează cu 2 l din același amestec. După concentrarea eluatului, sub presiune redusă (20 kPa) la o temperatură de aproximativ 50°C, se obțin 18 g de produs dorit, sub formă de ulei de culoare roșie care a fost utilizat fără o altă purificare, pentru etapele următoare. Compusul metoxi-3-nitro-4-fenilgloxal a fost preparat conform unor metode descrise în literatura de specialitate (Cererea de brevet FR 2351108), dar se pleacă de la o cantitate de 33,6 g de metoxi-3-nitro-4-acetofenonă și de la 22 g de bioxid de seleniu. Se obțin astfel 35 g de produs sub forma unui ulei, de culoare brună, care a fost utilizat fără o altă purificare pentru etapele următoare.

Compusul metoxi-3-nitro-4-acetofenonă a fost preparat conform metodelor descrise în literatura de specialitate (Brevet S. African 6706465).

Exemplul 19. O soluție formată din 1,07 g de etoxicarbonil-3-fluor-7-metil-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(S) în 10 cm³ de acid acetic și în 10 cm³ de acid clorhidric în soluție apoasă de 17,5% concentrație, se încălzește la o temperatură de aproximativ 100°C, timp de 40 min. Amestecul de reacție este concentrat la siccitate sub presiune redusă (20 kPa), la o temperatură de aproximativ 60°C. Extractul uscat este reluat cu 10 cm³ de etanol, esorat, spălat de 2 ori cu câte 10 cm³ de etanol și de 2 ori cu câte 10 cm³ apă și apoi este încălzit la temperatura de aproximativ 95°C. După adăugare de 1,35 cm³ de hidroxid de potasiu soluția apoasă 2N și agitare timp de 30 min, pro-

dusul solid este esorat la o temperatură de aproximativ 95°C, apoi este spălat de 3 ori cu câte 20 cm³ de apă, la o temperatură de aproximativ 80°C, apoi de 3 ori cu câte 15 cm³ de etanol, la o temperatură de aproximativ 60°C și de 3 ori cu câte 20 cm³ de eter etilic. După prima recristalizare dintr-un amestec de 10 cm³ de dimetilformamidă și din 6 cm³ de etanol, se obține o cantitate de 0,7 g de acid fluor-7-metil-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1, 4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(R,S) sub formă de produs solid de culoare galbenă care se topește la temperatura de 265°C.

Compusul etoxicarbonil-3-fluor-7-metil-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS), poate fi preparat în felul următor: se utilizează o suspensie formată din 0,8 g de etoxicarbonil-3-difluor-7,8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b) - naftiridin-1,8, din 0,265 g de carbonat de sodiu și din 0,5 g de fenil-2-piperazină (RS), în 25 cm³ de dimetilsulfonid, se încălzește la o temperatură de aproximativ 95°C, timp de 2h. După răcire la o temperatură de aproximativ 20°C, amestecul de reacție est adus peste 75 cm³ de apă și se extrage apoi de patru ori cu câte 50 cm³ de diclormetan. Extractele organice reunite sunt spălate apoi de 3 ori cu câte 40 cm³ de apă, uscate pe sulfat de magneziu, filtrate și concentrate la sicitate sub presiune redusă (20 kPa), la o temperatură de aproximativ 50°C. Se obține astfel o cantitate de 1,07 g de etoxicarbonil-3-fluor-7-oxi-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS) sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se topește la temperatura de 220...222°C și care se utilizează fără o altă purificare pentru etapele următoare.

Compusul etoxicarbonil-3-difluor-7,8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 este preparat de meniera următoare: într-o suspensie menținută sub agitare,

formată dintr-o cantitate de 22,3 g de (clor-2-difluor-6,7-chinoleincarbonil-3)-2-dimetilamino-3 acrilat de etil în 480 cm³ etanol, se menține la o temperatură de 0°C, apoi se adaugă timp de 10 min, la temperatura cuprinsă între 0 și 5°C, o soluție formată din 11,3 g de metilamină la temperatura de aproximativ 0°, în 50 cm³ de etanol, după care se agită timp de 1 h, la temperatura de la 0°C până la 5°C și se lasă apoi să crească din nou temperatura până la 25°C și se mai agită încă 16 h la aceeași temperatură. Substanța insolubilă este esorată, spălată de 3 ori cu câte 100 cm³ de etanol și de 2 ori cu câte 100 cm³ eter etilic. După prima recristalizare din 250 cm³ de dimetilformamidă, se obțin 16 g de etoxicarbonil-3-difluor-7,8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se topește, la temperatura de 323...324°C.

Compusul (clor-2-difluor-6,7-chinoleincarbonil-3)-2-dimetilamino-3-acrilat de etil, este preparat de maniera care urmează: se utilizează o suspensie formată din 6,17 g de (clor-2-difluor-6,7-chinolil-3)-oxo-3-propionat de etil în 7,15 g de N,N-dimetilformamidă dimetilacetal și 60 cm³ de acetat de etil, care se încălzește la o temperatură de aproximativ 75°C, timp de 1 h și 15 min. Amestecul de reacție este apoi concentrat la sicitate sub presiune redusă (20 kPa) la o temperatură de aproximativ 50°C. Reziduul este apoi reluat cu 50 cm³ de eter izopropilic, esorat, spălat de trei ori cu câte 25 cm³ din același solvent. Se obține astfel o cantitate de 6,65 g de (clor-2-difluor-6,7-chinoleincarbonil-3)-2-dimetilamino-3-acrilat de etil sub formă de produs solid de culoare portocalie, care se topește la temperatura de 140°C. Compusul -(2-clor-2-difluor-6,7-chinolil-3)-3-oxo-3-propinat de etil este preparat de maniera următoare: se utilizează o suspensie formată dintr-o cantitate de 14,13 g de acid clor-2-difluor-6,7-chinoleincarboxilic-3 în 29 cm³ de clorură de

tionil și 220 cm³ de triclorometan, care se încălzește la o temperatură de aproximativ 60°C, timp de 4 h. Soluția astfel obținută este concentrată la sicitate sub presiune redusă (20 kPa) la o temperatură de aproximativ 60°C. Reziduul astfel obținut este reluat cu 75 cm³ de *n*-hexan, esorat, spălat de 2 ori cu câte 60 cm³ din același solvent. Cantitatea de 14,4 g de produs solid, de culoare galbenă, obținută, este adusă în soluție de 115 cm³ de tetrahidrofuran. Această soluție este introdusă picătură cu picătură sub agitare, timp de 35 min, la o temperatură cuprinsă între 5 și 10°C, în 70 cm³ dintr-o soluție de chelat de magneziu de monomalonat de etil în tetrahidrofuran preparat în condițiile descrise în cele ce urmează. Se lasă să crească din nou temperatura la aproximativ 20°C și se mai agită încă timp de 2 h în aceste condiții. Soluția astfel obținută este introdusă picătură cu picătură sub agitare timp de 30 min, la o temperatură de aproximativ 5°C, în 560 cm³ de acid sulfuric 0,5N. Se lasă temperatura suspensiei obținute să crească la 20°C și se mai agită timp de 1 h și 30 min la această temperatură. Se extrage de 3 ori cu câte 250 cm³ de acetat de etil. Extractele organice reunite sunt spălate de 2 ori cu câte 250 cm³ apă, se usucă pe sulfat de magneziu, se filtrează și se concentrează la sicitate sub presiune redusă (20 kPa) la temperatura de 50°C. Reziduul astfel obținut este reluat cu 50 cm³ de *n*-hexan la concentrația de 20% eter izopropilic, după care se esorează, se spală cu 10 cm³ din același amestec și se recristalizează din 60 cm³ de izopropanol în *n*-hexan de 30% concentrație. Se obțin astfel 11,84 g de (clor-2-difluor-6,7-chinolil-3)-oxo-3-propionat de etil sub formă de cremă solidă care se topește la 107°C. Prepararea chelatului de magneziu de monomalonat de etil se efectuează după cum urmează: la o cantitate de 2,78 g de magneziu pulbere, se adaugă progresiv 2

cm³ de etanol absolut, 0,1 cm³ de tetraclorometan și 1 g de monomalonat de etil. După încălzire se adaugă în timp de 15 min, o soluție formată din 9 g de monomalonat de etil în 180 cm³ de etanol. Amestecul este încălzit timp de 20 h, la o temperatură de aproximativ 75°C, concentrat sub presiune redusă (20 kPa) la temperatura de 50°C. Reziduul este apoi reluat de 2 ori cu câte 10 cm³ de toluen și concentrat sub presiune redusă în aceleași condiții ca mai înainte. Pulberea obținută astfel este adusă în soluție prin adăugarea de tetrahidrofuran anhidru astfel ca să se obțină un volum total de 70 cm³. Acidul clor-2-difluor-6,7-chinoleincarboxilic-3- a fost preparat de maniera următoare: la o suspensie formată din 70,18 g de clor-2-difluor-6,7-formil-3-dihidro-1,4-chinoleină, sub agitare, răcită la temperatura de 10°C, în 970 cm³ de soluție apoasă de hidroxid de potasiu N, se adaugă timp de 1 h menținându-se temperatura între 10 și 14°C, o soluție formată din 115 g de permanganat de potasiu în 1,215 l apă. Se lasă să crească temperatura la aproximativ 20°C și se mai agită încă 30 min la această temperatură. Se adaugă apoi 38,5 g de ditionat de sodiu, se mai agită încă 10 min la o temperatură de aproximativ 20°C, se filtrează pe silice diatomee, se spală de 3 ori de câte 200 cm³ de apă. Filtratul și fazele apoase de spălare sunt reunite și adăugate la 140 cm³ de acid clorhidric în soluție apoasă de 35% concentrate. Precipitatul astfel format este extras de 4 ori cu câte 800 cm³ de acetat de etil. Extractele organice reunite se spală de 2 ori cu câte 500 cm³ apă, se usucă pe sulfat de magneziu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă (20 kPa) la temperatura de 50°C. Reziduul este apoi reluat cu 400 cm³ de eter etilic, spălat de 2 ori cu câte 200 cm³ de același solvent. Se obține astfel o cantitate de 49,2 g de acid clor-2-difluor-6,7-chinoleincarboxilic-3 sub formă de produs solid, de culoare bej, care se topește la temperatura de 232°C

și care se utilizează fără o altă purificare, în etapele ulterioare.

Compusul clor-2-difluor-6,7-formil-3-dihidro-1,4-chinoleină a fost preparat de maniera următoare: la un amestec de 800 cm³ de triclorometan și 74,35 cm³ de dimetilformamidă, se adaugă timp de 30 min sub agitare, la o temperatură cuprinsă între 10 și 15°C, un volum de 76,9 cm³ de clorură de fosforil și se agită apoi timp de 1 h, la o temperatură de aproximativ 20°C. La soluția astfel obținută se mai adaugă timp de 10 min la o temperatură de aproximativ 20°C, sub agitare puternică, o cantitate de 65,8 g de difluor-6,7-dihidro-3,4-carbostiril. Suspensia astfel obținută este încălzită la o temperatură de aproximativ 60°C și este menținută la această temperatură de aproximativ 60°C timp de 2 h. Amestecul de reacție este concentrat sub presiune redusă (20 kPa) la temperatura de 50°C, până la obținerea unui amestec păstos. Sub agitare puternică, se adaugă un amestec de 500 g de gheață și 500 cm³ de apă. Produsul solid astfel obținut este esorat la temperatura de aproximativ 50°C și spălat de 3 ori cu câte 300 cm³ apă, la temperatura de 5°C. Produsul umed astfel obținut și o cantitate de 60 g de acetat de sodiu se adaugă simultan timp de 1 h la 1,5 l de apă la temperatura de 90°C, astfel ca să se mențină pH-ul de aproximativ 6. Se mai agită timp de încă 30 min la temperatura de 90°C, apoi se lasă temperatura să scadă din nou la aproximativ 50°C, se esorează la această temperatură și se spală de 3 ori cu câte 300 cm³ de apă la temperatura de 20°C. Se obțin astfel 70,18 g de clor-2-difluor-6,7-formil-3-dihidro-1,4-chinolin sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se topește la temperatura de 260°C, și care se utilizează ca atare pentru etapele următoare.

Compusul difluor-6,7-dihidro-3,4-carbo-

xilic este obținut de maniera următoare: La o cantitate de 67 g de difluor-3', 4'-N-clor-3-propionanilidă, se adaugă sub agitare puternică, o cantitate de 134 g de clorură de aluminiu, apoi după aproximativ 2 min, se adaugă din nou în porțiuni mici, timp de 15 min, o cantitate de 135,5 g de difluor-3', 4'-N-clor-3-propionanilidă și 272 g de clorură de aluminiu. Temperatura urcă din nou ea însăși la aproximativ 60°C și amestecul de reacție devine lichid. Se încălzește atunci la 110°C, timp de 20 min și se menține temperatura între 110 și 120°C, timp de 2 h. Amestecul de reacție (la o temperatură de aproximativ 110°C) este turnat apoi timp de 10 min sub agitare foarte puternică într-un amestec de 840 cm³ de acid clorhidric de 35% concentrație și 1 kg de gheață sfărâmată. Se lasă temperatura să crească din nou de la aproximativ 20°C, se esorează, se spală de 2 ori cu câte 600 cm³ apă, apoi cu 300 cm³ etanol la temperatura de 5°C și de 2 ori cu câte 400 cm³ eter etilic la o temperatură de aproximativ 20°C. Se obțin astfel 131,58 g de difluor-6,7-dihidro-1,4-erostiril sub formă de produs solid, de culoare bej, care se topește la temperatura de 216°C și care este utilizat ca atare pentru etapele următoare.

Compusul difluor-3', 4',-N-clor-3-propionanilidă este preparat în modul care urmează: o soluție formată din 125 g de 3,4-difluoranilină în 80 cm³ de piridină și 1,5 l de acetonă, se încălzește la o temperatură de aproximativ 55°C, se adaugă sub agitare timp de 1 h și 30 min, o cantitate de 139,16 g de clorură de acid clor-3-propionic și se menține la această temperatură timp de 1 h și 30 min. După răcire la temperatura de 20°C, soluția este adăugată la un amestec de 1 l apă și 500 g gheață sfărâmată, sub agitare. Se lasă ca temperatura să crească din nou la aproximativ 20°C și se extrage de 3 ori cu câte 500 cm³ de diclorometan. Extractele organice reunite sunt apoi spălate cu 500 cm³ acid clorhidric M, de 5 ori

cu câte 500 cm³ apă, și se usucă pe sulfat de magneziu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă (20 kPa) la aproximativ 50°C. Produsul solid astfel obținut este reluat cu 500 cm³ de *n*-hexan, esorat, spălat de 2 ori cu câte 100 cm³ din același solvent. Se obțin astfel 202,9 g de difluor-3', 4'-N-clor-3-propionanilidă sub formă de produs solid, de culoare bej, care se topește la temperatura de 70°C și care se utilizează fără o altă purificare la fazele ulterioare.

Compusul fenil-2-piperazin-(RS) a fost preparat conform produselor din literatura de specialitate (W.R. Roderck și colaboratorii, J. Med-Chem. 9, 181 (1966)).

Exemplul 20. Se operează în condițiile din exemplul 25, dar se pleacă de la o cantitate de 0,6 g de etoxicarbonil-3-fluor-7-[(metil-1-oxo-4-fenil)-3-piperazinil-1]-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(S), se obține după recristalizare din 13 cm³ de dimetilformamidă de 30% concentrație etanol, 0,44 g de acid fluor-7-metil-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(S) sub formă de produs solid de culoare galbenă care se descompune la temperatura de 276...278°C. Valoarea $\alpha_D^{20^\circ\text{C}}$ este de -39,3-0,8 (c=1, acid acetic). Se operează în condițiile din exemplul 25, dar se pleacă de la 0,8 g de etoxicarbonil-3-difluor-7,8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridină-1,8 și de la 0,5 g de fenil-2-piperazin-(S), când se obțin 0,85 g de etoxicarbonil-3-fluor-7-metil-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridină-1,8-(S), sub formă de produs solid de culoare galbenă care se topește la temperatura de 226°C. Valoarea $\alpha_D^{20^\circ\text{C}}$ este de -45°C±1 (c=0,5, acid acetic).

Sinteza compusului fenil-2-piperazin-(S) a fost efectuată conform aceluiași procedeu cu cel descris în exemplul 22. Plecându-se de la o cantitate de 14,9 g de fenil-2-ditoluen -*p*-sulfonil-1,4-piperazin-

(S), se obțin 3,31 g de fenil-2-piperazin-(S) sub formă de produs solid incolor care se topește la temperatura de 117°C. Valoarea $\alpha_D^{20^\circ\text{C}}$, este de +39°C±0,6 (c=2; etanol).

5 Plecându-se de la o cantitate de 16,3 g de fenil-2-ditoluen- *p*-sulfonil)-1,4-etilendiamină-(S), se obțin 15,4 g de fenil-2-ditoluen- *p*-sulfonil)-1,4-piperazin-(S) sub formă de produs solid, incolor, cu punctul de topire la temperatura de 258°C. Valoarea $\alpha_D^{20^\circ\text{C}}$, este de -9,9°C±0,9 (c=0,5; dimetilformamidă). Plecându-se de la o cantitate de 17,5 g de fenil-2-etilendiamină-(S), se obțin 22,5 g de fenil-2-di-(toluen-*p*-sulfonil)-1,4-etilendiamină-(S) sub formă de produs solid de culoare galbenă care se topește la temperatura de 164°C. Valoarea $\alpha_D^{20^\circ\text{C}}$, este de +17,2±0,7 (c=0,7; dimetilformamidă). Plecându-se de la o cantitate de 20 g de *o*-amino-fenilacetamidă-(S) se obțin 17,5 g de fenil-2-etilendiamină-(S) sub formă de produs uleios de culoare galbenă care este utilizat imediat pentru etapa ulterioară. Plecându-se de la o cantitate de 45,1 g de fenil-2-glicinat de metil-(S), se obțin 21,5 g de *o*-aminofenilcetamidă-(S), sub forma unui produs obținut solid, incolor care se topește la temperatura de 137...138°C. Valoarea $\alpha_D^{20^\circ\text{C}}$, este de +114°C±2 (c=1; etanol). Plecându-se de la o cantitate de 45,3 g de fenil-2-glicină-(S), se obțin 45,1 g de fenil-2-glicinat de metil-(S) sub formă de produs uleios de culoare galbenă.

35 **Exemplul 21.** Se operează în condițiile din exemplul 20, dar se pleacă de la o cantitate de 66,3 g de etoxicarbonil-3-fluor-7-etil-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(R), când se obține fără recristalizare o cantitate de 59,15 g de acid fluor-7-metil-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(R), sub formă de produs solid-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(R)- sub formă de produs solid de culoare galbenă, care se

descompune la temperatura de 276... 278°C. Valoarea $[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}}$, este de $+39,8^\circ\text{C} \pm 0,6$ ($c=1$; acid acetic). Se operează în aceleași condiții ca în exemplul 20, dar se pleacă de la o cantitate de 51,6 g de etoxicarbonil-3-difluor-7,8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 și de la o cantitate de 31,7 g de fenil-2-piperazin-(R), când se obține o cantitate de 66,86 g de etoxicarbonil-3-fluor-7-metil-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(R), sub formă de produs solid de benzo(b) naftiridin-1,8-(R), sub forma de produs solid de culoare galbenă, care se topește la temperatura de 221°C. Valoarea $[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}}$, este de $+43^\circ\text{C} \pm 1$ ($c=0,5$; acid acetic).

Compusul fenil-2-piperazin-(R) poate fi preparat în modul următor: Se utilizează un amestec format din 10 g de fenil-2-di(toluen-*p*-sulfonil)-1,4-piperazin-(R) și de la 9,4 g de fenol în 100 cm³ de acid bromhidric de 48% concentrație, care se încălzește sub agitare foarte puternică la o temperatură de aproximativ 120°C, timp de 5 h. După răcire la temperatura de aproximativ 80°C, amestecul de reacție este adăugat la 250 cm³ apă, după care se răcește către temperatura de 20°C și se spală de 5 ori cu câte 100 cm³ diclorometan. Faza apoasă este concentrată sub presiune redusă (20 kPa) la o temperatură de aproximativ 20°C. Reziduul este reluat cu un volum de 100 cm³ acetat de etil, răcit la temperatura de 50°C și apoi este adăugat cu un volum de 100 cm³ de soluție apoasă de sodă de 30% concentrație, la o temperatură de 5 până la 20°C. Faza organică este separată și faza apoasă este extrasă din nou de 3 ori cu câte 100 cm³ de acetat de etil. Extractele organice reunite sunt spălate de 4 ori cu câte 20 cm³ de soluție apoasă de sodă de 5 N, după care se usucă pe sulfat de magneziu, filtrate și concentrate la sicitate sub presiune redusă (20 kPa) la o tempe-

ratură de aproximativ 30°C. Reziduul astfel obținut este reluat cu 15 cm³ de eter izopropilic la o temperatură de aproximativ 0°C, esorat și spălat la această temperatură cu 10 cm³ din același solvent. Se obține o cantitate de 2,3 g de fenil-2-piperazin-(R) sub formă de produs solid incolor care se topește la temperatura de 117°C. Valoarea $[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}}$, este de $38^\circ\text{C} \pm 0,6$ ($c=2$; etanol).

Compusul fenil-2-ditoluen-*p*-sulfonil-1,4-piperazin-(R) a fost preparat de maniera care urmează: se utilizează un amestec de 11 g de fenil-2-ditoluen-*p*-sulfonil)-1,4-etilendiamină-(R) și de la 13,82 g de carbonat de potasiu în 110 cm³ de dimetilformamidă, care se încălzește sub agitare la temperatura de 60°C, timp de 30 min, prin adăugare de 18,8 g de dibrom-1,2-etan și se încălzește la temperatura de 115°C timp de 1 h. După răcire la aproximativ 20°C, amestecul de reacție este turnat peste 250 cm³ apă și se extrage apoi de 3 ori cu câte 200 cm³ de diclorometan. Extractele organice reunite sunt spălate de 3 ori cu câte 120 cm³ de apă, după care se usucă pe sulfat de magneziu și se concentrează sub presiune redusă (la 20 kPa) la aproximativ 30°C. Reziduul este reluat cu 50 cm³ eter etilic, esorat, spălat de 3 ori cu câte 15 cm³ din același solvent. Se obține astfel o cantitate de 10,55 g de produs dorit sub formă de produs solid, incolor, care se topește la temperatura de 258°C. Valoarea $[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}}$, este de $+9,6 \pm 0,8$ ($c=0,5$; dimetilformamidă).

Compusul fenil-2-di(toluenpara-sulfonil)-1,4-etilendiamină-(R), a fost preparat conform unor metode descrise în literatura de specialitate (Cerere de brevet FR 2351108), dar se pleacă de la o cantitate de 7,5 g de fenil-2-etilendiamino-(R). Se obțin astfel 12,9 g de produs dorit, sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se topește la temperatura de 164°C. Valoarea $[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}}$, este de $18,2^\circ\text{C} \pm 0,7$ ($c=0,7$; dimetilformamidă). Compusul fenil-2-etilendiami-

nă-(R) a fost preparat conform unor metode dercise în literatura de specialitate (H.C. Brown și colaboratorii, J. Am. Chem. Soc. 86, 3566 (1964)), dar se pleacă de la o cantitate de 11 g de *o*-aminofenilacetamidă-(R) și de la 295 cm³ dintr-o soluție de 1M de boran în tetrahidrofuran. Se obțin astfel 7,5 g de produs dorit, sub formă de produs uleios, de culoare galbenă, instabil, care se utilizează imediat pentru etapa ulterioară.

Compusul *o*-aminofenilacetamidă-(R) a fost preparat conform metodelor prezentate în literatura de specialitate (Douglas G. Neilson și colaboratorii, J. Chem. Soc. 393(1966)), dar se pleacă de la 43 g de fenil-2-glicină-(R) și de la o cantitate de 22,0 cm³ de clorură de tionil în 85 cm³ de metanol sub formă de produs uleios de culoare galbenă. Compusul monometansulfonat de acid fluor-7-metil-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(R), a fost preparat de maniera următoare: se utilizează o suspensie formată dintr-o varietate de 3,5 g de acid fluor-7-metil-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(R) în 70 cm³ de apă, este adăugată la 100 cm³ dintr-o soluție apoasă de acid metansulfonic, 0,1 R și care este apoi încălzită la temperatură de aproximativ 90°C. După răcire la o temperatură de aproximativ 20°C, substanța insolubilă este esorată și spălată de 5 ori cu câte 25 cm³ de apă. Se obține astfel o cantitate de 3,9 g din sarea dorită, sub forma unui produs solid, de culoare galbenă, care se descompune la temperatura de 235...240°C. Valoarea $[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}}$, este $-19^\circ\text{C} \pm 2$ ($c=0,2$; apă la o concentrație de 50% de etanol).

Compusul fluor-7-metil-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilat-3 de colină-(R) a fost preparat de maniera următoare:

Se aduc în suspensie 3,5 g de acid fluor-7-metil-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(R) în 30 cm³ de metanol, la care se adaugă apoi 2,72 cm³ dintr-o soluție de colină de 45% concentrație în metanol, la care se adaugă apoi 2,72 cm³ dintr-o soluție de colină de concentrație 45% în metanol; la soluția obținută se adaugă 200 cm³ de eter izopropilic. Precipitatul este separat prin esorare, spălat de 3 ori cu câte 60 cm³ din aceeași solvent, apoi de 3 ori cu câte 60 cm³ de cetona. Se obțin astfel 3,97 g de sare dorită sub formă de produs solid de culoare galbenă care se topește la temperatura de 234°C. Valoarea $[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}}$, este de $-33,9^\circ\text{C} \pm 0,9$ ($c=1$; metanol). Compusul monoisetonat de acid fluor-7-metil-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(R) în 40 cm³ de apă de concentrație 50% în etanol, la care se adaugă 2,6 cm³ dintr-o soluție apoasă de acid isotonic 1N. După dizolvare la o temperatură de aproximativ 80°C și răcire la aproximativ 10°C, substanța insolubilă este esorată, spălată de 2 ori cu câte 15 cm³ apă de concentrație 50% în etanol, apoi este spălată de 2 ori cu câte 15 cm³ de apă și apoi de 3 ori cu câte 15 cm³ etanol. Se obține astfel un gram de sare dorită sub formă de produs solid, de culoare galbenă și care se descompune la temperatura de 334°C. Valoarea $[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = +111^\circ\text{C} \pm 6$ ($c=0,1$; dimetilsulfoxid).

Exemplul 22. Acidul fluor-7-metil-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1,8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(-)-izomer (S) a fost preparat în același mod ca și acidul fluor-7-metil-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,7-carboxilic-3-(RS) (conform exemplului 19), dar se pleacă de la o cantitate de 4,4 g de etoxicarbonil-3-difluor-7,8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8, de la 2,7 g fenil-2-piperazin-(+);

valoarea $[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = +35,4^\circ\text{C} \pm 0,5$ ($c=2$; etanol) și de la 1,48 g de carbonat de sodiu. Se obțin astfel 6,3 g dintr-un produs solid de culoare galbenă care se topește la temperatura de 226°C . După hidroliza acidă în aceleași condiții ca cele descrise pentru etoxicarbonil-3-fluor-7-metil-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(R,S) se obțin 3,95 g de acid fluor-7,8-metil-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(-) izomerul (S) sub forma de produs solid de culoare galbenă cu punctul de topire la temperatura de $276...278^\circ\text{C}$. Valoarea $[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = -40,4^\circ\text{C} \pm 1$ ($c=1$; acidul acetic).

Izomerii de fenil-2-piperazin-(-) (R) și fenil-2-piperazin-(+)-izomerul (S) sunt preparați prin hidroliza acidă a celor doi compuși diastereoizomeri (R și S) care corespund la structura compusului (trifluormetil-2'-metoxi-2'-fenilacetil)-1-fenil-3-piperazin, denumiți în mod arbitrar A și J. Acești doi compuși din urmă sunt obținuți din fenil-2-piperazin-(RS) dintr-o clorură de chiral (clorura de acid trifluormetil-metoxi-fenilacetic-(-)-(-)). Prepararea se efectuează astfel: o soluție de 12,77 g de fenil-2-piperazin-(RS) în 220 cm^3 de triclorometan care se răcește la o temperatură de aproximativ -25°C se adaugă picătură cu picătură timp de 25 min sub agitare la o soluție formată din 19,89 g de clorură de acid trifluormetil-2-metoxi-2-fenoacetic-(R)-(-) în 80 cm^3 din același solvent, menținându-se temperatura între -30°C și -25°C . După 15 min de agitare în aceste condiții, se lasă temperatura să crească din nou până la aproximativ 0°C se adaugă într-un interval de temperatură cuprins între 0° și 5°C , un volum de 50 cm^3 de soluție apoasă de sodă 2N, se lasă temperatura să crească din nou la aproximativ 20°C și se adaugă 150 cm^3 apă. Faza organică

este separată și faza apoasă este extrasă din nou de două ori cu câte 200 cm^3 de triclorometan. Extractele organice reunite sunt spălate odată cu 200 cm^3 soluție apoasă de sodă 0,5N, de 4 ori cu câte 200 cm^3 de apă, apoi sunt uscate pe sulfat de magneziu, filtrate și concentrate la siccitate sub presiune redusă (20 kPa) la o temperatură de aproximativ 40°C . Reziduul în cantitate de 29,8 g care conține cei doi diastereoizomeri A și B este adus în soluție în 500 cm^3 de diclorometan. Se amestecă soluția și apoi se separă prin cromatografie lichidă de înaltă performanță, pe două coloane de 57 mm diametru și 300 mm lungime, care conține fiecare câte 300 g de silice de $55...105\text{ }\mu$, în 5 injecții de câte 100 cm^3 . Eluția este efectuată cu ajutorul unui amestec de diclorometan în proporție de 2% etanol. Diastereoizomerul este eluat cu 1 l de acest amestec în fracțiuni cuprinse între 2,5 și 3,5 l. Diastereoizomerul este apoi eluat cu 2 l din același amestec în fracțiuni cuprinse între 4 și 6 l. După concentrare sub presiune redusă (20 kPa) la o temperatură de aproximativ 50°C pentru fiecare din cele 2 fracțiuni, când se obțin respectiv 13,62 g din compusul A sub formă de produs solid incolor care se topește la temperatura de 102°C , și 14 g din compusul B, având același aspect și care se topește la temperatura de 130°C . Cele 13,62 g din compusul A sunt luate cu un amestec de 140 cm^3 dintr-o soluție apoasă de acid bromhidric de 48% concentrație și 26 cm^3 acid acetic și se încălzește timp de 30 h la o temperatură de aproximativ 110°C . Amestecul de reacție este concentrat la siccitate sub presiune redusă (20 kPa) la o temperatură de aproximativ 80°C . Reziduul astfel obținut este reluat cu 200 cm^3 de acetat de etil. Suspensia astfel obținută este răcită la aproximativ 10°C la care se adaugă în intervalul de temperatură de la 10 la 20°C , 130 cm^3 de soluție apoasă de sodă de 30%

concentrație. Faza organică este separată și faza apoasă este extrasă din nou de 3 ori cu câte 100 cm³ de acetat de etil. Extractele organice reunite sunt apoi spălate o dată cu 80 cm³ de soluție apoasă de sodă 4N, de 3 ori cu câte 80 cm³ dintr-o soluție apoasă de clorură de sodiu de 30% concentrație și apoi se concentrează la siccitate sub presiune redusă. După ce reziduul obținut este reluat cu 80 cm³ dintr-o soluție apoasă de acid metansulfonic de 10% concentrație, se extrage de trei ori cu câte 100 cm³ de acetat de etil, faza apoasă este adăugată la 120 cm³ de soluție apoasă de sodă de 30% concentrație și se extrage apoi de patru ori cu câte 150 cm³ de acetat de etil. Extractele organice reunite sunt spălate de 3 ori cu câte 80 cm³ de soluție apoasă de clorură de sodiu de 30% concentrație, după care se usucă pe sulfat de magneziu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă (20 kPa), la o temperatură de aproximativ 50°C. Reziduul astfel obținut este reluat cu 30 cm³ eter izopropilic, după care se esorează și se spală cu 10 cm³ din același solvent. Se obțin astfel 2,45 g de fenil-2-piperazină(-), sub formă de produs solid incolor care se topește la temperatura de 114°C. Valoarea $[\alpha]_D^{20} = 35,4 \pm 0,5$ (c = 2; etanol). Cele 14 g din compusul B se tratează în aceleași condiții ca și cele descrise pentru compusul A, conducând la o cantitate de 3,08 g de fenil-2-piperazin(-) sub forma de produs solid incolor cu punctul de topire la 114°C. Valoarea $[\alpha]_D^{20} = 37^\circ\text{C} \pm 0,5$ (c = 2; etanol).

Exemplul 23. Acidul fluor-7-metil-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b) naftiridin-1,8-carboxilic-3-(+) a fost preparat în același mod ca și acidul fluor-7-metil-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(RS) (la fel ca în exemplul 19), plecându-se de la o cantitate de 4,4 g

de etoxicarbonil-3-difluor-7,8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4 benzo(b)naftiridin-1,8, obținându-se astfel o cantitate de 2,7 g de fenil-2-piperazin(-). Valoarea $[\alpha]_D^{20} = -37^\circ\text{C} \pm 0,5$ (c = 2; etanol) și respectiv se utilizează 1,48 g de carbonat de calciu. Se obțin astfel 6,3 g de produs solid de culoare galbenă care se topește la temperatura de 226°C. După hidroliza acidă în aceleași condiții ca cele descrise în exemplul 12, pentru etoxicarbonil-3-fluor-7-metil-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b) naftiridin-1,8-(RS), se obțin 4,26 g de acid fluor-7-metil-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(+) izomerul R sub formă de produs acid de culoare galbenă care se topește la temperatura de 276 ... 278°C. Valoarea $[\alpha]_D^{20} = 40,6^\circ\text{C} \pm 1$ (c = 1; acid acetic).

Exemplul 24. O suspensie de 2 g de etoxicarbonil-3-difluor-7,9-metil-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS) în 25 cm³ de etanol și 15 cm³ soluție apoasă hidroxid de potasiu N, se încălzește sub agitare la o temperatură de aproximativ 75°C, timp de 2 h. Soluția astfel obținută se adaugă la temperatura de aproximativ 75°C la 9 g dintr-o soluție apoasă de acid acetic de 10% concentrație. Produsul solid astfel obținut este esorat la o temperatură de aproximativ 75°C și apoi este spălat de 3 ori cu câte 30 cm³ de apă la o temperatură de aproximativ 20°C, dimetilformamidă, se obțin 1,5 g de acid difluor-7,9-metil-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3(RS) sub formă de produs solid de culoare portocalie care se topește la temperatura de 298°C.

Compusul etoxicarbonil-3-difluor-7,9-metil-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS) este preparat în mediul prezentat mai jos: o suspensie formată din 1,8 g de etoxicarbonil-3-trifluor-7,8,9-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 și 3,2 g de fenil-2-piperazin(RS) în 30 cm³ de dimetilsul-

foxid, se încălzește la o temperatură de aproximativ 100°C, sub agitare, timp de 1 h și 30min. Soluția astfel obținută este adusă la temperatura de aproximativ 100°C, peste un amestec de 150 cm³ apă și 50 g de gheață, sub agitare. Suspensia obținută este extrasă la o temperatură de aproximativ 20°C de 3 ori cu câte 40 cm³ de triclorometan. Extractele organice reunite sunt spălate de 2 ori cu câte 50 cm³ apă, uscate pe sulfat de magneziu, filtrate și concentrate la sicitate sub presiune redusă (20 kPa), la o temperatură de 50°C. Produsul solid astfel obținut este recristalizat dintr-un amestec de 40 cm³ de dimetilformamidă și 40cm³ de etanol. Se obțin astfel 2 g de etoxycarbonil-3-difluor-7,9-metil-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS) sub formă de produs solid de culoare galbenă care se topește la temperatura de 216°C. Compusul etoxycarbonil-3-trifluor-7,8,9-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-este preparat de maniera următoare:

Într-o suspensie formată din 19,3 g de (clor-2-trifluor-6,7,8-chinoleincarbonil-3)-2-dimetilamino-3-acrilat de etil 150 cm³ de etanol, menținută sub agitare și la o temperatură de aproximativ 5°C, se adaugă timp de 10 min, la o temperatură cuprinsă între 5 și 10°C, o soluție de 10 g metilamină în 50 cm³ de etanol la temperatura de aproximativ 5°C, soluția se agită timp de 1 h în intervalul de temperatură de la 5 la 10°C și se lasă temperatura să crească la aproximativ 20°C. Soluția astfel obținută este adăugată la 7,6 g de D.B.U. și se încălzește la o temperatură de aproximativ 30°C timp de 1 h. După răcirea la o temperatură de aproximativ 20°C, produsul este esorat, spălat de 2 ori cu câte 100 cm³ de etanol și de 2 ori cu câte 100 cm³ eter izopropilic. Se obțin astfel 13,4 g de etoxycarbonil-3-trifluor-7,8,9-metil-1-oxo-4-benzo(b)

naftiridin-1,8- sub formă de produs solid de culoare galbenă care se topește la temperatura de 320°C și care este utilizat fără o altă purificare pentru etapele următoare.

5 Compusul (clor-2-trifluor-6,7,8-chinoleincarbonil-3)-2-dimetilamino-2-acrilat de etil poate fi preparat în felul următor: o suspensie formată dintr-o cantitate de 26,7 g de (clor-2-trifluor-6,7,8-chino-111-3)-3-oxo-10 3-propionat de etil în 270 cm³ de acetat de etil și 32 cm³ de N,N-dimetilformamidă-metilacetal, este încălzită la o temperatură de aproximativ 75°C, sub agitare, timp de 2 h. Amestecul de reacție este concentrat la sicitate sub presiune redusă (20 kPa) la o 15 temperatură de aproximativ 50°C. Extractul uscat este reluat apoi în 175 cm³ de eter izopropilic, esorat, spălat de 2 ori cu câte 85 cm³ din același solvent. Se obțin astfel 20 19,32 g de (clor-2-trifluor-6,7,8-chinoleincarbonil-3)-2-dimetilamino-3-acrilat de etil sub formă de produs solid de culoare portocalie care se topește la temperatura de 118°C și care este utilizat fără altă puri- 25 ficare pentru etapele ulterioare.

Compusul (clor-2-trifluor-6,7,8-chinoleincarbonil-3) în 640 cm³ de triclorometan și 84 cm³ de clorură de tionil, se încălzește la o temperatură de aproximativ 60°C sub 30 agitare, timp de 6 h. Soluția astfel obținută este concentrată la sicitate sub presiune redusă (20 kPa) la o temperatură de aproximativ 50°C. Extractul uscat obținut este reluat cu 140 cm³ de eter de petrol (40 ... 35 60), esorat, spălat de 2 ori cu câte 60 cm³ solvent. Cantitatea de 47,61 g de produs solid de culoare galbenă astfel obținută este adusă în soluție în 400 cm³ de tetra- 40 hidrofuran. Această soluție este introdusă picătură cu picătură sub agitare timp de 1 h și 30 min, la o temperatură cuprinsă între 5 și 10°C, în 250 cm³ dintr-o soluție de chelat de magneziu de monomalonat de etil în tetrahidrofuran preparat în condițiile 45 utilizate în exemplul 19. Se lasă temperatura să urce din nou la aproximativ 20°C și

apoi se agită timp de 2 h în aceste condiții. Soluția astfel obținută este introdusă picătură cu picătură sub agitare puternică, timp de 1 h, la o temperatură de aproximativ 5°C, în 1750 cm³ de acid sulfuric 0,5N. Se agită încă timp de 2 h la această temperatură, se extrage la aproximativ 5°C de 3 ori cu câte 600 cm³ de eter etilic. Fazele organice reunite sunt spălate de 3 ori cu câte 500 cm³ apă, se usucă pe sulfat de magneziu și concentratele sub presiune redusă (20 kPa) la o temperatură de aproximativ 30°C formează un extract care se reia cu un amestec de 135 cm³ de eter izopropilic și 15 cm³ de *n*-hexan, și care se esorează la o temperatură de aproximativ 5°C, se spală de 2 ori cu câte 115 cm³ de amestec asemănător și la aceeași temperatură. Se obțin astfel 47,4 g (clor-2-fluor-6,7,8-chinolil-3)-3-oxo-3-propionat de etil sub formă de produs solid, de culoare bej, care se topește la temperatura de la 78 la 80°C, care este utilizat fără o altă purificare pentru etapele următoare.

Compusul acid clor-2-trifluor-6,7,8-chinolein-carboxilic-3 este preparat de maniera prezentată mai jos: la o suspensie formată dintr-o cantitate de 45,7 g de clor-2-trifluor-6,7,8-formil-3-dihidro-1,4-chinoleină în 580 cm³ în potasă N, menținută sub agitare la o temperatură de aproximativ 10°C pentru răcire, se adaugă timp de 1 h la temperatura cuprinsă între 10 și 14°C, o soluție formată din 68,65 g de permanganat de potasiu în volum de 730 cm³ apă. Se lasă sub agitare timp de încă 30 min la o temperatură de aproximativ 10°C. Se adaugă 12 g de ditionat de sodiu, se agită timp de 10 min la o temperatură de aproximativ 10°C, se filtrează pe silice de diatomee și se spală de trei ori cu câte 400 cm³ de apă. Filtratul și apele de spălare sunt reunite și adăugate la 70 cm³ de acid clorhidric în soluție apoasă de

35% concentrația. Precipitatul format este extras de 3 ori cu câte 500 cm³ acetat de etil. Extractele organice reunite sunt uscate pe sulfat de magneziu, filtrate și concentrate sub presiune redusă (20 kPa) la o temperatură de 50°C. Reziduul este reluat cu un amestec de 100 cm³ de eter etilic și 100 cm³ din aceleași amestec. Se obțin astfel 46,43 g de acid clor-2-trifluor-6,7,8-chinoleincarboxilic-3- sub formă de produs solid, incolor, care se descompune la temperatura de 225...230°C și este utilizat fără o altă purificare pentru etapele ulterioare.

Compusul clor-2-trifluor-5,6,7-formil-3-dihidro-1,4-chinoleină este preparat după cum urmează: un amestec format dintr-o cantitate de 525 cm³ de triclorometan și dimetilformamidă 49 cm³, se adaugă timp de 40 min, sub agitare la o temperatură cuprinsă între 5 și 10°C, peste 50 cm³ de clorură de fosforil; se agită apoi timp de 15 min, la această temperatură și se lasă temperatura să crească la aproximativ 20°C. La soluția astfel obținută se agită timp de 20 min, la o temperatură de aproximativ 20°C, progresiv, sub agitare puternică, o cantitate de 46,8 g de trifluor-6,7,8-dihidro-3,4-carbostiril. Se lasă să se agite timp de 30 min la o temperatură de aproximativ 20°C, se încălzește la o temperatură de aproximativ 60°C și se menține la această temperatură timp de 2 h și 30 min. Amestecul de reacție este concentrat sub presiune redusă (20 kPa) la aproximativ 50°C. Reziduul uleios este turnat apoi sub agitare puternică în 500 g gheață. Se adaugă în porțiuni foarte mici timp de 30 min, 100 g de acetat de sodiu. Suspensia ținută și turnată apoi timp de 15 min sub agitare foarte puternică peste 1 l de apă în prealabil încălzită la aproximativ 90°C și se mai agită încă 15 min la aceeași temperatură. Produsul insolubil obținut este esorat la o temperatură de aproximativ 90°C și apoi este spălat de 3 ori cu câte

250 cm³ de apă. Se obțin astfel 47,7 g de clor-3-trifluor-6,7,8-formil-3-dihidro-1,4-chinoleină sub formă de produs solid, incolor, care se descompune la temperatura de 220°C. De asemenea, compusul trifluor-6,7,8-dihidro-3,4-carbostiril se prepară după cum urmează: se utilizează o cantitate de 24,35 g de trifluor-6,7,8-carbostiril în suspensie într-un amestec de 450 cm³ de etanol și 150 cm³ de dimetil-formamidă și se hidrogenează sub agitare la o temperatură de aproximativ 50°C, în prezența a 5 g de nichel Raney sub o presiune de circa o atmosferă, până ce se absoarbe tot hidrogenul. Catalizatorul nichel Raney utilizat în calitate de W-2 este în prealabil spălat cu 50 cm³ soluție de acid acetic apoasă în concentrație de 2% de 2 ori cu câte 50 cm³ apă și de 3 ori cu câte 50 cm³ etanol. Amestecul de reacție este adăugat la 250 cm³ dimetil-formamidă, filtrat la aproximativ 50°C, pe un filtru de silice de diatomee. Filtratul astfel obținut este concentrat sub presiune redusă (20 kPa) la o temperatură de aproximativ 70°C. Extractul uscat este reluat apoi cu 150 cm³ apă, după care este esorat și spălat de 2 ori cu câte 50 cm³ de apă. Se obține astfel o cantitate de 23,6 g de trifluor-6,7,8-dihidro-3,4-carbostiril sub formă de produs solid de culoare bej clar, care se topește la temperatura de 217°C și care se utilizează fără o altă purificare, în etapele următoare.

Compusul trifluor-6,7,8-carbostiril este preparat după cum urmează: se utilizează o cantitate de 60,83 g de clor-4-trifluor-6,7,8-carbonil sub formă de suspensie în 520 cm³ de acid acetic și 38,15 cm³ de trietilamină, se hidrogenează sub presiune redusă de o atmosferă, în prezența a 5,25 g de paladiu pe carbon de concentrație 10%, până ce tetrahidrogenul este absorbit, la o temperatură de aproximativ 25°C. Amestecul de reacție este apoi încălzit la aproximativ 40°C, filtrat la

această temperatură pe silice de diatomee pentru filtrare. Filtratul este apoi concentrat sub presiune redusă (20 kPa) la o temperatură de aproximativ 50°C.

5 Extractul, uscat este reluat cu 400 cm³ apă și substanța insolubilă este esorată, spălată de 4 ori cu câte 170 cm³ de etanol și de 2 ori cu câte 100 cm³ eter izopropilic. Se obțin astfel 48,25 g de trifluor-5,6,7-carbostiril sub formă de produs solid, incolor, care sublimază la temperatura de 288°C și care este utilizat fără o altă purificare în etapele următoare.

10 Compusul clor-4-trifluor-6,7,6-carbostiril este preparat în felul următor: se utilizează o suspensie formată din 70,4 g de clor-4-etoxi-2-trifluor-6,7,8-chinoleină în 170 cm³ de soluție apoasă de acid clorhidric 35% concentrație, în 420 cm³ acid acetic și 250 cm³ apă, care se încălzește sub agitare la o temperatură de aproximativ 100°C, timp de 2 h și 30 min. După răcire la o temperatură de aproximativ 20°C, amestecul de reacție este vărsat într-un volum de 1100 cm³ apă la o temperatură de aproximativ 5°C, după care se agită timp de 15 min la această temperatură, iar apoi produsul insolubil este esorat și spălat de 3 ori cu câte 220 cm³ apă. Se obțin astfel 61 g de clor-4-trifluor-6,7,8-carbostiril sub formă de produs solid de culoare crem, care se topește la temperatura de 213°C și care se utilizează fără o altă purificare pentru etapele următoare. Compusul clor-4-etoxi-2-trifluor-6,7,8-chinolină este preparat după cum urmează: se utilizează o suspensie formată dintr-o cantitate de 69,5 g de etoxi-2-trifluor-6,7,8-hidroxi-4-chinoleină în 430 cm³ clorură de fosforil, care se încălzește la o temperatură de aproximativ 100°C timp de 30 min. Soluția astfel obținută este concentrată sub presiune redusă (20 kPa) la aproximativ 60°C, până ce se obține un volum de 100 cm³. Reziduul este apoi reluat cu 750 cm³ de acetat de etil; soluția astfel obținută este adusă sub

agitare timp de 10 min într-un amestec format din 400 cm³ apă și 200 g de gheață și se lasă sub agitare în aceste condiții timp de 30 min. După separarea extractului organic, faza apoasă este din nou extrasă de 2 ori cu câte 250 cm³ de acetat de etil. Extractele organice reunite sunt spălate de 3 ori cu câte 250 cm³ apă, uscate pe sulfat de magneziu și concentrate sub presiune redusă (20 kPa) la o temperatură de aproximativ 40°C. Reziduul uleios astfel obținut este reluat cu 350 cm³ de eter de petrol (40 ... 60). După filtrare pe silice de diatomee, filtratul este concentrat la siccitate sub presiune redusă (20 kPa) la o temperatură de aproximativ 30°C. Se obțin astfel 70,7 g de clor-4-etoxi-2-trifluor-6,7-chinoleină, sub formă de produs solid, de culoare bej, care se topește la temperatura de 45°C și care se utilizează fără altă purificare în etapele următoare.

Compusul etoxi-2-trifluor-6,7,8-hidroxi-4-chinoleină poate fi preparat de maniera care urmează: o soluție compusă din 122 g de trifluor-2,3,4-N-[etoxi-1'-etoxicarbonil-3']-etiliden]-anilină în 120 cm³ oxid de fenol, este introdusă picătură cu picătură timp de 25 min sub agitare în 600 cm³ fenoxid de fenil la o temperatură de aproximativ 250°C, pentru a se elimina etanolul format, prin distilare. După agitare timp de 15 min la această temperatură, soluția este răcită din nou la aproximativ 20°C și apoi se adaugă 750 cm³ de *n*-hexan. Se obțin astfel 68,5 g de etoxi-2-trifluor-6,7,8-hidroxi-4-chinoleină sub formă de produs solid, de culoare bej, care se topește la temperatura de 171°C și care se utilizează fără o altă purificare în etapele care urmează.

Compusul trifluor-2,3,4-N-[etoxi-1'-etoxicarbonil-2']-etiliden]-anilină poate fi preparat după metoda care este prezentată în continuare. La o soluție de 90 g de clorhidrat de etoxicarbonil-2-etoxi-1)-

etilidenamină în 820 cm³ etanol, se adaugă dintr-o dată, sub agitare, o cantitate de 58,8 g de trifluor-2,3,4-anilină. După 48 h de agitare la o temperatură de aproximativ 20°C, suspensia astfel obținută este filtrată; filtratul este concentrat sub presiune redusă (20 kPa) la o temperatură de aproximativ 50°C. Reziduul uleios este reluat cu 250 cm³ de apă. Amestecul astfel obținut este extras de 3 ori cu câte 200 cm³ eter etilic. Extractele organice reunite sunt spălate de 3 ori cu câte 150 cm³, apoi sunt uscate pe sulfat de magneziu și concentrate sub presiune redusă (20 kPa) la o temperatură de aproximativ 30°C. Se obține astfel o cantitate de 122 g de trifluor-2,3,4-N-[(etoxi-1'-etoxicarbonil-2')-etiliden]-anilină sub forma unui produs uleios de culoare galbenă, care este utilizat fără o altă purificare pentru etapele ulterioare.

Compusul clorhidrat de (etoxicarbonil-2-etoxi-1)-etilidenamină a fost preparat conform unei metode descrisă în literatura de specialitate (A. Pinner și colaboratorii, Br. Otsch. Chem. 28, 478 (1985)).

Exemplul 25. Se prepară în condițiile din exemplul 39, dar se pleacă de la o cantitate de 0,978 g de etoxicarbonil-3-difluor-7,9-metil-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(R), când se obține după prima recristalizare din 25 cm³ de dimetil-formamidă, o cantitate de 0,540 g de acid difluor-7,9-metil-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)-naftiridină-1,8-carboxilic-3-(R) sub forma unui produs solid de culoare galbenă care se descompune la temperatura de 270 ... 272°C. Valoarea $\alpha_D^{20^\circ\text{C}} = +113^\circ\text{C} \pm 5$ ($c = 2$; triclormetan). Se operează în condițiile din exemplul 39, dar se pleacă de la o cantitate de 1,21 g de etoxicarbonil-3-trifluor-7,8,9-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-și de la 0,7 g de fenil-3-piperazin-(R), după recristalizare din 22 cm³ în 30% de dimetilformamidă, când se obține o cantitate de 1,02 g de

etoxicarbonil-3-difluor-7,9-metil-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(R) sub formă de produs solid de culoare galbenă care se topește la temperatura de 217°C. Valoarea pentru $\alpha_D^{20^\circ\text{C}} = +98^\circ\text{C} \pm 2$ ($c = 0,5$; acid acetic).

Exemplul 26. Se operează în condițiile din exemplul 25, dar se pleacă de la o cantitate de 1,33 g de etoxicarbonil-3-difluor-7,9-metil-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo (b) naftiridină-1,8-(S), obținându-se o cantitate de 0,779 g de acid difluor-7,9-metil-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(S), sub formă de produs solid de culoare galbenă, care se descompune la temperatura de 270...272°C. Valoarea $\alpha_D^{20^\circ\text{C}} = +118^\circ\text{C} \pm 5$ ($c = 0,2$; triclorometan).

Se operează în condițiile din exemplul 26, dar se pleacă de la o cantitate de 1,38 g de etoxicarbonil-3-trifluor-7,8,9-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridină-1,8 și de la 0,8 g de fenil-2-piperazină-(S), când se obține o cantitate de 1,02 g de etoxicarbonil-3-difluor-7,9-metil-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo (b) naftiridin-1,8-(S), sub formă de produs solid de culoare galbenă, care se topește la temperatura de 216 °C. Valoarea $\alpha_D^{20^\circ\text{C}} = 99^\circ\text{C} \pm 2$ ($c = 0,5$; acid acetic).

Exemplul 27. Acidul ciclopropil-1-difluor-7,9-oxo-4-(fenoxi-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo (b) naftiridin-1,8-dicarboxilic-3-(RS) a fost preparat în condițiile din exemplul 24, dar se pleacă de la o cantitate de 1,8 g de ciclopropil-1-etoxicarbonil-3-difluor-7,9-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo (b) naftiridin-1,8-(RS). După o recristalizare dintr-un amestec de 30 cm³ de dimetilformamidă și 20 cm³ de etanol, se obține o cantitate de 1,2 g de acid ciclopropil-1-difluor-7,9-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carbo-

xilic-3-(RS) sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se topește la temperatura de 274°C.

Compusul ciclopropil-1-etoxicarbonil-3-difluor-7,9-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS), a fost preparat în condițiile din exemplul 19, dar se pleacă de la 1,8 g de ciclopropil-1-etoxicarbonil-3-trifluor-7,8-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 și de la 3,2 g de fenil-2-piperazin-(S). După o recristalizare dintr-un amestec de 5 cm³ de dimetilformamidă și de 40 cm³ etanol, se obțin 1,8 g ciclopropil-1-etoxicarbonil-3-difluor-7,9-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS), sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se topește la temperatura de 242°C. Compusul ciclopropil-1-etoxicarbonil-3-trifluor-7,8,9-oxo-4-dihidro-1,4-benzo (b) naftiridină-1,8, poate fi preparat în condițiile următoare: într-o soluție formată din 7 g de (clor-2-trifluor-6,7,8-chinoleincarbonil-3)-2-dimetilamino-3-acrilat de etil în 100 cm³ de triclor metan, menținută la o temperatură de aproximativ 20°C, se poate adăuga timp de 5 min 4,12 g de ciclopropilamină și timp de 5 min se mai adaugă 4,12 g de ciclopropilamină, se agită apoi încă 4 h, la această temperatură. Amestecul de reacție este apoi concentrat sub presiune redusă (20 kPa) la aproximativ 50°C. Reziduul uleios astfel obținut este reluat cu 100 cm³ etanol și 3 g de D.B.U. Amestecul de reacție este apoi încălzit la temperatură de 80°C și menținut sub agitare la această temperatura timp de o oră și 30 min. După răcire la aproximativ 20 °C, produsul insolubil este esorat, spălat de 2 ori cu câte 30 cm³ de eter izopropilic. Se obține astfel o cantitate de 4,5 g de ciclopropil-1-etoxicarbonil-3-trifluor-7,8,9-oxo-4-dihidro-1,4-benzo (b) naftiridină-1,8 sub formă de produs solid incolor, care se topește la temperatura de 260°C.

Exemplul 28. Se operează în condițiile de la exemplul 39, dar se pleacă de la o

cantitate de 2,4 g de etoxicarbonil-3-difluor-7,9-(fluor-2-etil)-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo (b) naftiridin-1,8-(RS), obținându-se o cantitate de 1,6 g de acid difluor-7,9-(fluor-2-etil)-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-9-dihidro-1,4-benzo (b) naftiridin-1,8-carboxilic-3-(RS), sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se descompune la temperatura de la 307°C până la 310°C.

Compusul etoxicarbonil-3-difluor-7,9-(fluor-2-etil)-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS), a fost preparat în condițiile următoare: o suspensie formată din 2,8 g de etoxicarbonil-3-(fluor-2-etil)-1-trifluor-7,8,9-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)piperidin-1,8, de la 1,7 g de fenil-2-piperazin-(RS) și de la 1,1 g de carbonat de sodiu în 40 cm³ de dimetilsulfoxid, se încălzește sub agitare la o temperatură de aproximativ 100°C, timp de 2 h. După răcire la aproximativ 20°C, amestecul de reacție este turnat peste 200 cm³ apă și este extras de 3 ori câte 100 cm³ triclormetan. Extractele organice reunite sunt spălate o dată cu 50 cm³ apă, concentrate sub presiune redusă (20 kPa) la o temperatură de aproximativ 40°C. Reziduul uleios este reluat cu 100°C de etanol și concentrat din nou sub presiune redusă în condițiile precedente. Produsul solid astfel obținut este recristalizat din 100 cm³ etanol în dimetilformamidă 20% concentrație, esorat și spălat de 2 ori cu câte 20 cm³ etanol. Se obține astfel o cantitate de 2,4 g de produs dorit sub formă de solid, de culoare galbenă, care se topește la temperatura de 208°C.

Compusul etoxicarbonil-3-(fluor-2-etil)-1-trifluor-7,8,9-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 a fost preparat în condițiile menționate în exemplul 3, dar se pleacă de la 3,9 g de (clor-2-trifluor-6,7,8-chinoleincarbonil-3-)-2-dimetilaminoacrilat de etil, de la 3 g de clorhidrat

de fluor-2-etilamină, de la 4,2 cm³ de trietilamină în 100 cm³ etanol. După adăugarea a 1,8 cm³ de D.B.U., soluția este încălzită timp de 2 h la o temperatură de 80°C. Se obține după același tratament al mediului de reacție ca în exemplul 24, o cantitate de 2,8 g de etoxicarbonil-3-trifluor-7,8,9-(fluor-2-etil)-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se topește la temperatura de 302...304°C.

Compusul (clor-2-trifluor-6,7,8-chinoleincarbonil-3)-2-dimetilaminoacrilat de etil poate fi preparat așa cum s-a descris în exemplul 24.

Exemplul 29. Se utilizează o suspensie formată dintr-o cantitate de 2,65 g de (benzil-3-piperazinil-1)-8-etoxicarbonil-3-fluor-7-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS) în 14 cm³ de soluție apoasă de potasă M și 20 cm³ dietanol și se încălzește la o temperatură de aproximativ 80°C, timp de 20 min, după care se adaugă la această temperatură, 32 cm³ de acid acetic de 5% concentrație și se agită apoi timp de 20 min. Produsul insolubil este esorat la o temperatură de aproximativ 80°C, spălat de 2 ori cu câte 20 cm³ apă. După 2 recristalizări din 50 cm³ de dimetilformamidă de fiecare dată, se obține o cantitate de 2,05 g de acid (benzil-5-piperazinil-1)-8-fluor-7-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-5-(RS), sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se descompune la temperatura de la 270 până la 275°C. Compusul (benzil-3-piperazinil-1)-8-etoxicarbonil-3-fluor-7-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS) este preparat după cum urmează: se utilizează o suspensie formată dintr-o cantitate de 1,3 g de etoxicarbonil-3-difluor-7,8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8- și 1,3 g de benzil-2-piperazin-(RS) în 25 cm³ de dimetilsulfoxid, care se încălzește la o temperatură de aproximativ 90°C, sub agitare timp

de 1 h și 45 min. După răcire la o temperatură de aproximativ 20°C, amestecul de reacție este adus peste 100 cm³ de apă, extras de 3 ori cu 30 cm³ de triclorometan. Extractele organice reunite sunt spălate de 3 ori cu câte 30 cm³ apă, după care se usucă pe sulfat de magneziu, se filtrează și se concentrează la sicitate la o temperatură de aproximativ 50°C, sub presiune redusă (20 kPa). După prima recristalizare dintr-un amestec de 4 cm³ de dimetilformamidă și 1 cm³ etanol, se obține o cantitate de 1,8 g de (benzil-3-piperazinil-1)-8-etoxicarbonil-3-fluor-7-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridină-1,8(RS) sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se topește la o temperatură de 190°C.

Compusul benzil-2-piperazin-(RS) poate fi preparat prin hidrogenarea compusului benzil-2-piperazină obținut conform metodelor descrise în literatura de specialitate (J.D. Behun și R. Levine, J. Org. Chem. 26, 3379 (1961)). Astfel, se utilizează o soluție formată din 8 g de benzil-2-piperazină în 60 cm³ acid acetic și care se adaugă la 0,8 g de bioxid de platină și se hidrogenează sub presiune de o atmosferă, la o temperatură de aproximativ 20°C. După ce absorbția de hidrogen este totală, catalizatorul este eliminat prin filtrare pe silice de diatomee. Soluția este apoi concentrată la sicitate sub presiune redusă (20 kPa), la o temperatură de aproximativ 60°C. Extractul uscat este luat apoi sub formă de suspensie în 40 cm³ etanol, la care se adaugă la o temperatură de aproximativ 20°C, o soluție de etilat de sodiu preparată, plecându-se de la o cantitate de 1,49 g de sodiu în 40 cm³ de etanol. După 2 h de agitare, la o temperatură de aproximativ 20°C, suspensia este concentrată la sicitate sub presiune redusă (20 kPa), la o temperatură de aproximativ 30°C. Extractul uscat este reluat apoi cu 60°C eter eti-

lic. Produ-sul insolubil este eliminat apoi prin filtrare pe silice de diatomee. Filtratul este concentrat la sicitate sub presiune redusă în aceleași condiții ca mai înainte. Extractul este reluat în aceleași condiții ca mai înainte. Extractul uscat este reluat cu 20 cm³ de eter izopropilic, esorat și spălat de 2 ori cu câte 5 cm³ din același solvent. Se obține astfel o cantitate de 5,32 g de benzil-2-piperazin (RS) sub formă de produs solid, de culoare bej clar, care se topește la temperatura de 90°C.

Exemplul 30. Se operează în condițiile din exemplul 39, dar se pleacă de la o cantitate de 1,3 g de etoxicarbonil-3-fluor-7-(fluor-2-fenil)-5-piperazinil-1)-8-metil-1-oxo-4-hidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS), când se obțin 0,97 g de acid fluor-7-[(fluor-2-fenil)-3-piperazinil-1]-8-metil-1-oxo-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(RS), sub formă de produs solid de culoare galbenă, care se topește la temperatura de 264°C. Compusul alcocarbonil-3-fluor-7-[(fluor-2-fenil)-3-piperazinil-1]-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS) a fost preparat în condițiile din exemplul 39, dar plecând de la o cantitate de 1,59 g de etoxicarbonil-3-difluor-7,8-metil-1-oxo-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 și de la 1,08 g de (fluor-2-fenil)-2-piperazin-(RS). După recristalizare din 60 cm³ dimetilformamidă de concentrație 50% în etanol, se obțin 1,3 g de produs dorit sub formă de substanță solidă, de culoare galbenă, care se topește la temperatura de 228°C.

Exemplul 31. Acidul difluor-7,9-[(fluor-4-fenil)-3-piperazinil-1]-8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridină-1,8-carboxilic-3-(RS), a fost preparat în condițiile din exemplul 24, dar se pleacă de la o cantitate de 1,5 g de etoxicarbonil-3-difluor-7,9-[(fluor-4-fenil)-3-piperazinil-1]-8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS). După prima recristalizare din 30 cm³ dimetilformamidă, se obține o

cantitate de 1 g acid difluor-7,9-[(fluor-4-fenil)-3-piperazinil-1]-8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(RS) sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se topește la temperatura de 266°C.

Compusul etoxicarbonil-3-difluor-7,9-(fluor-4-fenil-3-piperazinil-1)-8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS), a fost preparat în condițiile utilizate în exemplul 39, dar se pleacă de la 2 g de etoxicarbonil-3 trifluor-7,8,9-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4 benzo(b) naftiridin-1,8 și de la 4 g de (fluor-4-fenil)-2 piperazin (RS). După o recristalizare dintr-un amestec de 3,5 cm³ de dimetilformamidă și 51,5 cm³ de etanol, se obține o cantitate de 2,1 g de etoxicarbonil-3 difluor-7,9 [(fluor-4 fenil)-3 piperazinil-1]-8-metil-1 oxo-4 dihidro-1,4 benzo(b) naftiridin-1,8(RS), sub formă de produs solid, de culoare bej, care se topește la temperatura de 242°C.

Exemplul 32. Acidul etil-1-fluor-7 [(metoxi-4 fenil)-3 piperazinil-1] -8 oxo-4 dihidro-1,4 benzo(b) naftiridin-1,8 carboxilic-3(RS) a fost preparat în condițiile descrise mai sus, în exemplul 33, dar se pleacă de la o cantitate de 1,5 g de etoxicarbonil-3 etil-1 fluor-7 [(metoxi-4 fenil)-3 piperazinil-1]-8 oxo-4 dihidro-1,4 benzo(b) naftiridin-1,8 (RS). După recristalizare din 30 cm³ de dimetilformamidă, se obține o cantitate de 0,85 g de acid etil-1-fluor-7 [(metoxi-4 fenil)-3 piperazinil-1]-8 oxo-4 dihidro-1,4 benzo(b)naftiridin-1,8 carboxilic -3(RS) sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se topește la temperatura de 270°C.

Compusul etoxicarbonil-3 etil-1 fluor-7 [(metoxi-4 fenil) -3 piperazinil-1]-8 oxo-4 dihidro-1,4 benzo(b) naftiridin-1,8(RS) a fost preparat în condițiile utilizate în exemplul 33, dar se pleacă de la o cantitate de 1,99 g de etoxicarbonil-3 etil-1 difluor-7,8-oxo-4 dihidro-1,4 benzo(b)naf-

tiridin-1,8 și de la 2,3 g de (metoxi-4 fenil) -2 piperazin-(RS). Se obțin astfel 2,2 g de etoxicarbonil-3 etil-1 fluor-7 [(metoxi-4 fenil) -3 piperazinil-1]-8 -oxo-4 benzo(b) naftiridin-1,8 (RS) sub formă de produs solid, de culoare bej, care se topește la temperatura de 210°C...212°C.

Compusul etoxicarbonil-3-etil-1-difluor-7,8-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 a fost preparat în condițiile următoare: într-o suspensie formată din 20 g de (clor-2-difluor-6,7-chinoleincarbonil-3)-2-dimetilamino-3-acrilat de etil în 200 cm³ etanol la o temperatură de aproximativ 2°C se adaugă timp de 10 min, la o temperatură cuprinsă între 2 și 5°C, sub agitare, o soluție de 14,6 g de etilamină în 200 cm³ de etanol, după care se agită timp de 40 min la o temperatură de la 2 până la 5°C, apoi se lasă temperatura să crească la aproximativ 20°C, timp de 2 h, după 24 h la o temperatură de aproximativ 20°C, produsul solid format, este esorat și spălat de 2 ori cu câte 30 cm³ etanol și de 2 ori cu câte 50 cm³ de eter izopropilic. Se obțin astfel 16,35 g de etoxicarbonil-3-etil-1-difluor-7,8-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b) naftiridin-1,8 sub formă de produs solid, de culoare bej, care se topește la temperatura de 290°C.

Exemplul 33. Acidul ciclopropil-1-fluor-7-(metoxi-4-fenil-3-piperazinil-1)-8-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(RS) a fost preparat în condițiile din exemplul 29, dar se pleacă de la o cantitate de 1,5 g de ciclopropil-1-etoxicarbonil-3-fluor-7-[(metoxi-4-fenil)-3-piperazinil-1]-8-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS) în 18,4 cm³ etanol. După o recristalizare de 50 cm³ de dimetilformamidă, se obține o cantitate de 1,5 g de acid ciclopropil-1-fluor-7-[(metoxi-4-fenil)-3-piperazinil-1]-8-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b) naftiridin-1,8-carboxilic-3-(RS) sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se descompune la temperatura de 287°C. Compusul

ciclopropil-1- etoxycarbonil-3-fluor-7-
[(metoxi-4-fenil)-3-piperazinil-1]-8-oxo-4-
dihidro-1,4-benzo(b) naftiridin-1,8-(RS) a
fost preparat de maniera următoare: o
suspensie formată din 2 g de ciclopropil-
1-etoxycarbonil-3-difluor-7,8-oxo-4-dihi-
dro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 și din 2,3 g
de (metoxi-4-fenil-3-piperizin-(RS) în 20
cm³ dimetilsulfoxid este încălzită la o
temperatură de aproximativ 90°C, timp de
1 h și 30 min. După răcire la aproxi-
mativ 20°C, produsul solid este esorat,
spălat de 3 ori cu câte 15 cm³ apă și apoi
este recristalizat dintr-un amestec de 10
cm³ etanol și 25 cm³ dimetilformamidă.
Se obțin astfel 2,1 g de ciclopropil-1-
etoxycarbonil-3-fluor-7-[(metoxi-4-fenil)-
3-piperazinil-1]-8-oxo-dihidro-1,4-ben-
zo(b)naftiridin-1,8-(RS) sub formă de
produs solid, de culoare galbenă, care se
topește la temperatura de 199°C. Com-
pusul ciclopropil-1-etoxycarbonil-3-diflu-
or-7,8 oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiri-
din-1,8 a fost preparat de maniera urmă-
toare: o soluție formată dintr-o cantitate
de 20 g de (clor-2-difluor-6,7-chinolein-
carbonil-3)-2-dimetilamino-3-acrilat de etil
și din 9,25 g de ciclopropilamină în 20
cm³ de diclormetan este agitată la o tem-
peratură de aproximativ 20°C, timp de 5
h. Soluția este concentrată sub presiune
redușă (20 kPa) și la o temperatură de
aproximativ 40°C.

Reziduul este luat cu 300 cm³ de etanol,
după care se adaugă 8,2 g de D.B.U. și se
încălzește sub agitare la o temperatură de
aproximativ 75°C, timp de 30 min. După
răcire, la o temperatură de aproximativ
20°C, produsul insolubil este esorat, spălat
de 2 ori cu câte 30 cm³ etanol. Se obține
astfel o cantitate de 11,1 g de ciclopropil-
1-etoxycarbonil-3-difluor-7,8-oxo-4-dihidro-
1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 sub formă de
produs solid, de culoare galbenă, care se
topește la temperatura de 200°C.

Exemplul 34. Acidul difluor-7,9-[(meto-

xi-4-fenil)-3-piperizin-1]-8-metil-1-oxo-4-
dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carbo-
xilic-3-(RS) a fost preparat în condițiile
menționate în exemplul 39, dar se pleacă
de la 2,8 g de etoxycarbonil-3-trifluor-7,9-
[(etoxi-4-fenil)-3-piperazinil-1]-8-metil-1-
oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridină -1,8-
(RS) în 24 cm³ de soluție apoasă de potasă
N și 25 cm³ de etanol. Se obțin astfel 2 g
de acid difluor-7,9-[(metoxi-4-fenil)-3-
piperazinil-1]-8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-
benzo(b)naftiridină-1,8-carboxilic-3-(RS)
sub formă de produs solid de culoare
galbenă, care se topește la temperatura de
288°C...290°C.

Compusul etoxycarbonil-3-difluor-7,9-
[(metoxi-4-fenil)-3-piperazinil-1]-8-metil-1-
oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridină-1,8-
(RS)- a fost preparat în condițiile urmă-
toare: o suspensie formată din 2,5 g de
etoxycarbonil-3-trifluor-7,8,5-metil-1-oxo-4-
dihidro-1,4-benzo(b)-naftiridină-1,8 și 3,5
g de (metoxi-4-fenil)-2-piperazin-(RS) în 40
cm³ de dimetilsulfoxid, se încălzește sub
agitare, la temperatură de aproximativ
55°C, timp de 2 h. După tratamentul ames-
tecului de reacție, conform condițiile des-
crise în exemplul 39, se obțin 2,8 g de
etoxycarbonil-3-difluor-7,9-[(metoxi-4-fe-
nil)-3-piperazinil-1]-8-metil-1-oxo-4-dihi-
dro-1,4-benzo(b)naftiridină-1,8-(RS) sub
formă de produs solid de culoare galbenă,
care se topește la temperatura de 209°C,
care este utilizat fără o altă purificare
pentru etapele următoare.

Compusul etoxycarbonil-3-trifluor-7,8,9-
metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)nafti-
ridin-1,8- poate fi preparat așa cum se
descrie în exemplul 34. De asemenea,
compusul (metoxi-4-fenil)-2-piperazin-(RS)
a fost preparat conform metodei descrisă în
exemplul 12.

Exemplul 35. Se operează conform
condițiilor prevăzute în exemplul 39, dar se
pleacă de la o cantitate de 0,7 g de acid
[(amino-4-fenil)-3-piperazinil-1]-8-fluor-7-

metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(RS) sub formă de produs solid de culoare galbenă, care se descompune la temperatura de 315°C.

Produsul [(amino-4-fenil)-3-piperazinil-1]-8-etoxicarbonil-3-fluor-7-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 (RS) a fost preparat, conform condițiilor următoare: se utilizează o suspensie formată din 0,7 g de etoxicarbonil-3-fluor-7-metil-1-[(nitro-4-fenil-3-piperazinil-1)]-S-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS) și din 5 g de nichel Raney într-o soluție de 150 cm³ de etanol, se hidrogenează sub presiune de o atmosferă la o temperatură de aproximativ 20°C, timp de 7 h, pentru a se permite absorbția unei cantități teoretice de hidrogen (100 cm³ la temperatura de 20°C și la presiunea de o atmosferă). După ce se adaugă 50 cm³ de dimetilformamidă, catalizatorul este eliminat prin filtrare și filtratul este concentrat la sicitate sub presiune redusă (20 kPa) și la o temperatură de aproximativ 50°C. Reziduul astfel obținut (0,550 g) este cromatografiat pe 15 g de silice (230...400 mesh) în suspensie în clorform de concentrație 20% - etanol și apoi este eluat cu 200 cm³ din același amestec de solvenți. După concentrare la sicitate în aceleași condiții ca mai înainte, se obține o cantitate de 0,3 g de [(amino-4-fenil)-3-piperazinil-1]-8-etoxicarbonil-3-fluor-7-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS) sub formă de produs solid, care se topește la o temperatură de la 180 până la 182°C.

Compusul etoxicarbonil-3-fluor-7-metil-1-(nitro-4-fenil-3-piperazinil-1)-8-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS) a fost preparat în condițiile menționate în exemplul 39, în care se pleacă de la o cantitate de 0,636 g de etoxicarbonil-3-difluor-7,8-metil-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 și 0,5 g de (nitro-4-fenil)-2-piperazin-(RS). După recristali-

zare din 10 cm³ de dimetilformamidă, se obține o cantitate de 0,7 g de produs dorit sub formă de substanță solidă, de culoare galbenă, care se descompune la temperatura de 300°C.

Compusul (nitro-4-fenil)-2-piperazin-(RS) a fost preparat, conform unor metode ca și cele utilizate în exemplul 8. Plecând de la o cantitate de 18 g de produs dorit nitro-4-fenilglioxal, se obțin 6,2 g de produs dorit sub formă de substanță uleioasă de culoare brună care a fost utilizată fără o altă purificare pentru etapele următoare. Plecând de la o cantitate de 24,4 g de nitro-4'-brom-2-acetofenonă se obține o cantitate de 9 g de nitro-4-fenilglioxal, sub formă de produs uleios, de culoare brună, care a fost utilizat fără o altă purificare pentru etapele următoare.

Exemplul 36. Se operează în condițiile din exemplul 39, dar se pleacă de la o cantitate de 2,2 g etoxicarbonil-3-difluor-7,9-[(hidroxi-2-etoxi-4-fenil)-3-piperazinil-1]-8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS), se obține o cantitate de 1,6 g de acid difluor-7,9-[(hidroxi-2-etoxi-4-fenil)-piperazinil-1]-8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(RS) sub formă de produs solid de culoare galbenă care se topește la temperatura de 226...228°C. De asemenea compusul etoxicarbonil-3-difluor-7,9-[(hidroxi-2-etoxi)-4-fenil-3-piperazinil-1]-8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS). Se obține astfel o cantitate de 2,2 g de produs dorit sub formă de substanță solidă, de culoare galbenă, care se topește la temperatura de 180°C. Compusul etoxicarbonil-3-trifluor-7,8,9-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8- poate fi preparat așa cum s-a descris mai înainte la exemplul 24.

Exemplul 37. Se operează la fel ca în condițiile menționate în exemplul 36, dar se pleacă de la o cantitate de 2,4 g ciclopropil-1-etoxicarbonil-3-difluor-7,9-[(hidroxi-2-etoxi-4-fenil) -3-piperazinil-1]-8-

oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS), se adaugă 100 cm³ de etanol de 50% concentrație în apă, față de amestecul de reacție, înainte de a se introduce acidul metan sulfonic, obținându-se în acest fel o cantitate de 1,4 g de acid ciclopropil-1-difluor-7,9-[(hidroxi-2-etoxi-4-fenil)-3-piperazinil-1]-8-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(RS) sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se topește la temperatura de 228...230°C. Compusul ciclopropil-1-etoxicarbonil-3-difluor-7,9-[(hidroxi-2-etoxi-4-fenil)-3-piperazinil-1]-8-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 și din 1,6 g de produs dorit sub formă de substanță solidă, de culoare galbenă, care se topește la temperatura de la 225 până la 226°C. Compusul ciclopropil-1-etoxicarbonil-3-trifluor-7,8,9-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8- este preparat așa cum s-a descris în exemplul 27. Compusul [(hidroxi-2-etoxi-4-fenil)-2-piperazin-(RS) poate fi preparat așa cum s-a descris în exemplul 16.

Exemplul 38. Se operează așa cum s-a descris în exemplul 39, în aceleași condiții, dar plecând de la o cantitate de 2,1 g de etoxicarbonil-3-fluor-7-metil-1-[(metilendioxi-3,4-fenil)-3-piperazinil-1]-8-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS), obținându-se astfel după recristalizare din 30 cm³ dimetilformamidă, o cantitate de acid fluor-7-metil-1-[(metilendioxi-3,4-fenil)-3-piperazinil-1]-8-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(RS) de 1,6 g, sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se topește la temperatura de 255°C prin descompunere.

Compusul etoxicarbonil-3-fluor-7-metil-1-[(metilendioxi-3,4-fenil)-3-piperazinil-1]-8-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS), a fost preparat în condițiile prezentate în exemplul 39, dar se pleacă de la o cantitate de 1,59 g de etoxicarbo-

nil-3-difluor-7,8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8, de la 1,25 g de (dioximetilen-3,4-fenil)-2-piperazin(RS) și de la 0,64 g de carbonat de sodiu. Se obțin astfel 2,15 g de etoxicarbonil-3-fluor-7-metil-1-[(metilendioxi-3,4-fenil)-3-piperazinil-1]-8-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS) sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se topește la temperatura de 252°C.

Compusul (metilendioxi-3,4-fenil)-2-piperazin-(RS) a fost preparat conform procedurii descris în literatura de specialitate.

Exemplul 39. Se utilizează o suspensie formată dintr-o cantitate de 1,3 g de etoxicarbonil-3-fluor-7-[(furil-2)-3-piperazinil-1]-8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS) în 12 cm³ de soluție apoasă de potasă 0,5 N și 12 cm³ de etanol, care se încălzește timp de 1 h la o temperatură de aproximativ 80°C, apoi se adaugă la această temperatură chiar, 6 cm³ dintr-o soluție apoasă N de acid metansulfonic. După răcire la aproximativ 20°C produsul insolubil este esorat, spălat de 3 ori cu câte 10 cm³ apă, de 3 ori cu câte 10 cm³ de etanol, de 3 ori cu câte 10 cm³ de eter etilic și apoi este recristalizat dintr-un amestec de 13 cm³ de etanol și 27 cm³ de dimetilformamidă. Se obține astfel o cantitate de 0,570 g de acid fluor-7-[(furil-2)-3-piperazinil-1]-8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(RS) sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se topește la temperatura de 258...260°C.

Compusul etoxicarbonil-5-fluor-7-[(furil-2)-3-piperazinil-1]-8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS) a fost preparat după cum urmează: o suspensie formată dintr-o cantitate de 0,96 g de etoxicarbonil-3-difluor-7,8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8, din 0,6 g de (furil-2)-2-piperazin(RS) și 0,38 g de carbonat de sodiu în 20 cm³ de dimetilsulf-oxid, este încălzită la o temperatură de

aproximativ 20°C, iar amestecul este turnat în 50 cm³ de apă, la o temperatură de aproximativ 50°C și se extrage de 3 ori cu câte 100 cm³ de diclormetan. Extrac-tele organice reunite sunt apoi spălate de 3 ori cu câte 50 cm³ de apă, apoi sunt uscate pe sulfat de magneziu, filtrate și concentrate la sicitate sub presiune redusă (la 20 kPa), și la o temperatură de aproxi-
 5 mativ 40°C. Reziduul obținut este reluat cu 20 cm³ de etanol, esorat, spălat de 2 ori cu câte 20 cm³ de etanol și de 3 ori cu
 10 câte 30 cm³ de eter etilic. Se obține astfel o cantitate de 1,5 g de etoxicarbonil-3-fluor-7-[(fural-2)-3-piperazinil-1]-8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS) sub formă de produs solid, de
 15 culoare galbenă, care se topește la o temperatură de la 198 până la 200°C și se utilizează fără o altă purificare pentru
 20 etapele următoare.

Compusul etoxicarbonil-3-difluor-7,8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)piridină-1,8 este preparat așa cum este descris în exemplul 19. Compusul (fural-2)-2-piperazin-(RS) a fost preparat conform
 25 procedurii descris în literatura de specialitate (Brevet EP 230053).

Exemplul 40. Se operează în condițiile descrise în exemplul 39, dar se pleacă de la o cantitate de 1,25 g de ciclopropil-1-etoxicarbonil-3-fluor-7-[(fural-2)-3-pipera-
 30 zininil-1]-8-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS), când se obține o cantitate de 0,95 g de acid ciclopropil-1-fluor-7-[(fural-2)-3-piperazinil-1]-8-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(RS) sub 240 până la 241°C.

Compusul ciclopropil-3-etoxicarbonil-3-fluor-7-[(fural-2)-3-piperazinil-1]-8-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS) a
 40 fost preparat în condițiile utilizate în exemplul 39, dar se pleacă de la o cantitate de 1,05 g de ciclopropil-1-difluor-7,8-etoxicarbonil-3-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 și de la 0,6 g de

(fural-2)-2-piperazin-(RS). Se obțin astfel 1,3 g de ciclopropil-1-etoxicarbonil-3-fluor-7-[(fural-2)-3-piperazinil-1]-8-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS) sub formă
 5 de produs solid, de culoare galbenă, care se topește la temperatura de 182°C.

Compusul ciclopropil-1-etoxicarbonil-3-difluor-7,8-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 a fost preparat după cum urmează: o soluție formată dintr-o cantitate de 20 g de (clor-2-difluor-6-7-chinoleincarbonil-3)-2-diacetilamino-3-acrilat de etil și
 10 câte 0,25 g de ciclopropilamină în 80 cm³ de triclormetan, se agită la o temperatură de aproximativ 20°C, timp de 5 h. Soluția este concentrată sub presiune redusă (20 kPa), la o temperatură de aproximativ 40°C. Reziduul este reluat cu 300 cm³ de etanol, la care se adaugă 8,2 g de D.B.U. și
 15 se încălzește sub agitare la o temperatură de aproximativ 75°C, timp de 30 min. După răcire la o temperatură de aproximativ 20°C, produsul insolubil este esorat, spălat de 2 ori cu câte 30 cm³ de etanol. Se obține o cantitate de 11,1 g de ciclopropil-1-etoxi-
 20 carbonil-3-difluor-7,8-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se topește la temperatura de 230°C.

Exemplul 41. Se operează în condițiile din exemplul 39, dar se pleacă de la o cantitate de 1,58 g de etoxicarbonil-3-difluor-7,9-[(fural-2)-3-piperazinil-1]-8-metil-1-oxo-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-
 30 (RS). Se obține o cantitate de 1,07 g de acid difluor-7,9[(fural-2)-3-piperazinil-1]-8-metil-1-oxo-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 carboxilic-3-(RS) sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se topește la temperatura de la 225 până la 296°C.

Compusul etoxicarbonil-3-difluor-7,9-[(fural-2)-3-piperazinil-1]-8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS) a
 40 fost preparat în condițiile menționate în exemplul 39, dar se utilizează o cantitate de 1,85 g de etoxicarbonil-3-trifluor-7,8,9-

metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 și de la 1 g de (furil-2)-2-piperazină-(RS). După concentrare sub presiune redusă a extractelor organice reunite (20 kPa) la aproximativ 40°C, produsul solid rezidual este recristalizat în 100 cm³ de etanol. Se obține o cantitate de 1,72 g de etoxycarbonil-3-difluor-7,9-[(furil-2)-3-piperazinil-1]-8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS) sub formă de produs solid de culoare galbenă, care se topește la temperatura de 208 ... 210°C.

Exemplul 42. Se operează în condițiile din exemplul 39, dar se pleacă de la o cantitate de 2 g de etoxycarbonil-3-fluor-7-metil-1-oxo-4-[(tienil-2)-3-piperazinil-1]-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(S), când se obțin fără recristalizare 1,8 g de acid fluor-7-metil-1-oxo-4-[(tienil-2)-3-piperazinil-1]-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(RS) pur, sub formă de produs solid de culoare galbenă, care se topește la temperatura de 268...270°C.

Compusul etoxycarbonil-3-fluor-7-metil-1-oxo-4-[(tienil-2)-2-piperazinil-1]-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS), a fost preparat în condițiile menționate în exemplul 39, dar se pleacă de la o cantitate de 1,55 g de etoxycarbonil-5-difluor-7,8-metil-1-oxo-6-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8- și de la 1,02 g de (tienil-2)-piperazin-(RS). Se obține o cantitate de 2,20 g de etoxycarbonil-3-fluor-7-metil-1-oxo-4-[(tienil-2)-3-piperazinil-1]-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS) sub formă de produs solid de culoare galbenă, care se topește la temperatura de 228°C. Compusul (tienil-2)-2-piperazin-(RS) a fost preparat conform condițiilor descrise în literatura de specialitate (Jeffrey W.H.Watthey și colaboratorii, J. Chem. Med. 26, 6116 (1988)).

Exemplul 43. Se operează în condițiile menționate în exemplul 39, dar se pleacă de la o cantitate de 2 g de ciclopropil-1-etoxycarbonil-3-fluor-7-oxo-4-[(tienil-2)-3-piperazinil-1]-8-dihidro-1,4-benzo(b)nafti-

ridin-1,8-(RS), când se obține o cantitate de 1,75 g de acid ciclopropil-1-fluor-7-oxo-4-[(tienil-2)-3-piperazinil-1]-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(RS) sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se topește la temperatura de 245°C.

Compusul ciclopropil-1-etoxycarbonil-3-fluor-7-oxo-4-[(tienil-2)-piperazinil-1]-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS), a fost preparat în condițiile din exemplul 39, dar pleacă de la o cantitate de 1,7 g de ciclopropil-1-difluor-7,8-etoxycarbonil-3-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 și de la 1 g de (tienil-2)-2-piperazin-(RS). Se obține astfel o cantitate de 2,2 g de ciclopropil-1-etoxycarbonil-3-fluor-7-oxo-4-[(tienil-2)-3-piperazinil-1]-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS) sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se topește la temperatura de la 210 până la 212°C.

Exemplul 44. Se operează în condițiile menționate în exemplul 39, dar se pleacă de la o cantitate de 1,6 g de etoxycarbonil-3-difluor-7,9-metil-1-oxo-4-[(tienil-2)-3-piperazinil-1]-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridină-1,8-(RS), când se obține o cantitate de 0,75 g de acid difluor-7,9-metil-1-oxo-4-[(tienil-2)-3-piperazinil-1]-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3-(RS) sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se topește la temperatura de la 292 până la 294°C. Compusul etoxycarbonil-3-difluor-7,9-metil-1-oxo-4-[(tienil-2)-3-piperazinil-1]-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 și de la 1,01 g de (tienil-2)-2-piperazin-(RS). Se obține astfel o cantitate de 1,68 g de (piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-(RS) sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se topește la temperatura de 220°C.

Exemplul 45. Se operează în condițiile menționate în exemplul 39, dar se pleacă de la o cantitate de 3,2 g de etoxycarbonil-3-fluor-7-(hidroxi-4-piperazinil-1)-8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridină-1,8, când se obțin 2,86 g de acid fluor-7-(hidro-

xi-6-piperazinil-1)-8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic sub formă de produs solid de culoare galbenă, care se topește la temperatura de 290°C. Compusul etoxycarbonil-3-fluor-7-(hidroxi-4-piperazinil-1)-8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 a fost preparat din 3 g de etoxycarbonil-3-difluor-7,8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridină-1,8, din 1,97 g de diclorhidrat de hidroxi-1-piperazină și din 1,99 g de carbonat de sodiu. Se obțin astfel 3,25 g de etoxycarbonil-3-fluor-7-(hidroxi-4-piperazin-1)-8-metil-1-oxo-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se topește la temperatura de la 258 până la 260°C.

Compusul diclorhidrat de hidroxi-1-piperazină a fost preparat conform procedurii descris în literatura de specialitate (Toschio Uno și colaboratorii. J. Het. Chem. 26, 393 (1988)).

Exemplul 46. Se operează în condițiile utilizate în exemplul 39, dar se pleacă de la o cantitate de 1,4 g etoxycarbonil-3-difluor-7,9-(hidroxi-4-piperazinil-1)-8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8, când se obține o cantitate de 0,5 g de acid difluoro-7,9-(hidroxi-4-piperazinil-1)-8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3 sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se topește la temperatura de la 285 până la 288°C.

Compusul etoxycarbonil-3-difluor-7,9-(hidroxi-4-piperazinil-1)-8-metil-1-oxo-4-

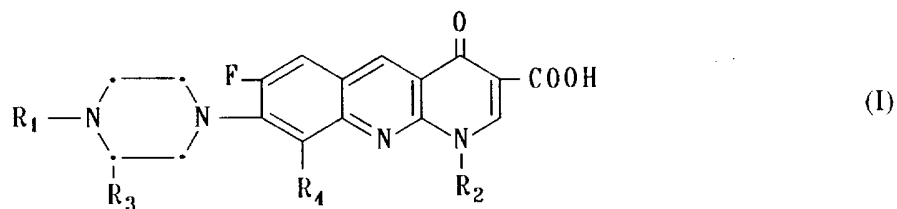
dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 a fost preparat în condițiile utilizate în exemplul 39, dar se pleacă de la o cantitate de 1,9 g de etoxycarbonil-3-trifluor-7,8,9-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 și dintr-un gram de diclorhidrat de hidroxi-1-piperazină și din 1,6 g de carbonat de potasiu. Se obțin astfel 1,4 g de etoxycarbonil-3-difluor-7,9-(hidroxi-4-piperazinil-1)-8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8 sub formă de produs solid, de culoare galbenă, care se topește la temperatura de la 255 până la 258°C.

Exemplul 47. Se prepară, conform procedurilor obișnuite, comprimate dozate, din 250 mg de produs activ, având compoziția următoare: 250 mg acid fluor-7-metil-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3(R), 50 mg amidon, 35 mg lactoză și talc în cantitate de 15 mg.

Exemplul 48. Se prepară, conform procedurilor obișnuite, comprimate dozate din 250 mg produs activ, având compoziția următoare: acid fluor-7-[(furil-2)-3piperazinil-1]-8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic -3(RS) în cantitate de 250 mg, amidon în cantitate de 50 mg, lactoză în cantitate de 35 g și talc în cantitate de 15 mg.

Revendicări

1. Derivați de benzo(b)naftiridin-1,8-, caracterizați prin aceea că au formula structurală următoare I:



în care R₁ reprezintă un atom de hidrogen sau un radical hidroxi sau alchil; R₂ reprezintă un atom de hidrogen sau un radical alchil, fluoralkil, cicloalkil, cu 3...6

atomi de carbon, alchiloxi sau alchilamino; R₃ reprezintă un radical fenil sau fenilalchil, eventual substituit cu unul sau mai mulți atomi de halogen sau radicali alchil.

cicloalchil cu 3...6 atomi de carbon, alchiloxi, ciano, amino, alchilamino, dialchilamino, alchiloxialchil, hidroxiialchil, hidroxiialchiloxi, metilendioxi, aminoalchil, alchilaminoalchil sau dialchilaminoalchil, în care radicalii alchil pot forma cu atomul de azot de care sunt ataşaţi un heterociclu cu 5...6 catene, sau reprezintă un radical heterociclic cu 5 catene cu 1...2 heteroatomi aleşi dintre azot, oxigen sau sulf şi R_4 reprezintă un atom de hidrogen sau un atom de fluor, şi ai căror radicali alchil sunt liniari sau ramificaţi şi conţin 1...4 atomi de carbon, compuşi putând fi sub formele lor izomere sau amestecurile acestora cât şi sărurile lor metalice, sărurile de adiţie cu bazele azotate, cu acizii şi formele lor hidratate.

2. Derivaţi de benzo(b)naftiridin-1,8-, conform revendicării 1, **caracterizaţi prin aceea că** R_1 reprezintă un atom de hidrogen sau un radical hidroxi sau alchil; R_2 reprezintă un atom de hidrogen sau un radical alchil, fluoralkil, cicloalchil cu 3 la 6 atomi de carbon, alchiloxi, ciano, amino, alchiloxialchil, hidroxiialchiloxi, metilendioxi, sau reprezintă un radical heterociclic cu 5 catene conţinând unu sau doi heteroatomi aleşi dintre azot, oxigen sau sulf şi R_4 reprezintă un atom de hidrogen sau un atom de fluor şi ai căror radicali alchil sunt liniari sau ramificaţi, compuşi fiind sub formele izomere sau amestecurile acestora cât şi sărurile lor metalice, sărurile de adiţie cu bazele azotate, cu acizii şi formele lor hidratate.

3. Derivat de benzo(b)naftiridin-1,8-, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este un acid fluor-7-metil-1-oxo-4-(fenil-3-piperazinil-1)-8-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3 sub formele sale izomere sau amestecurile lor, cât şi sărurile sale metalice, sărurile sale de adiţie cu bazele azotate, sărurile sale de adiţie cu acizii şi formele acestora hidratate.

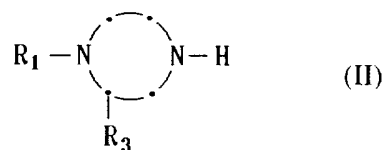
4. Derivat de benzo(b)naftiridin-1,8-, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este un acid fluor-7-metil-1-[(metil-4-fenil)-3-piperazinil-1]-8-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3 sub formele sale izomere, sau amestecurile lor cât şi sărurile metalice, sărurile de adiţie cu bazele azotate, sărurile de adiţie cu acizii precum şi formele sale hidratate.

5. Derivat de benzo(b)naftiridin-1,8-, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este un acid fluor-7-[metoxi-4-fenil)-3-piperazinil-1]-8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3 sub formele sale izomere sau amestecurile lor, cât şi sărurile metalice, sărurile de adiţie cu bazele azotate, sărurile sale de adiţie cu acizii şi formele sale hidratate.

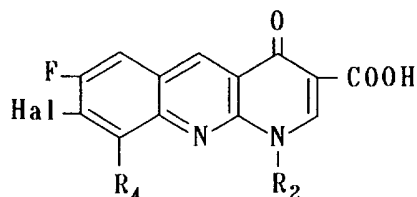
6. Derivat de benzo(b)naftiridin-1,8-, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este un acid difluor-7,9-[(metoxi-4-fenil)-3-piperazinil-1]-8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)naftiridin-1,8-carboxilic-3 sub formele sale izomere sau amestecurile lor, cât şi sărurile metalice, sărurile de adiţie cu bazele azotate, sărurile de adiţie cu acizii, precum şi formele acestuia hidratate.

7. Derivat de benzo(b)naftiridin-1,8-, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este un acid fluor-7-[(furil-2)-3-piperazinil-1]-8-metil-1-oxo-4-dihidro-1,4-benzo(b)-naftiridin-1,8-carboxilic-3 sub formele sale izomere, sau amestecurile lor, cât şi sărurile metalice, sărurile de adiţie, cu bazele azotate, sărurile de adiţie cu acizii şi formele acestuia hidratate.

8. Procedeu pentru prepararea unui derivat de benzo(b)naftiridin-1,8, **caracterizat prin aceea că** se supune reacţiei un derivat de piperazină de formula generală II:



în care R_1 și R_3 au semnificațiile de mai sus, cu un derivat de benzo(b)naftiridin-



(III)

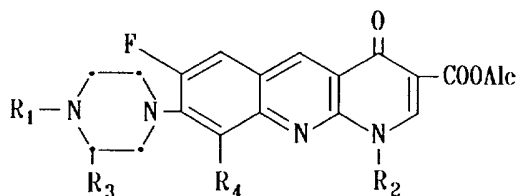
în care R_2 și R_4 au semnificațiile de mai sus și Hal este un atom de fluor, de clor sau de brom, dacă R_4 este un atom de hidrogen, sau Hal și R_4 sunt simultan, atomi de fluor, apoi, după caz, dacă se urmărește produsul corespunzător pentru care R_1 este un atom de hidrogen, acesta

1,8-de formula generală III:

5

se transformă într-un derivat de (metil-4-piperazinil-1-)-8-benzo(b) naftiridin apoi, eventual, într-o sare.

9. Procedeu pentru prepararea unui derivat de benzo (b) naftiridin-1,8, **caracterizat prin aceea că** esterul de formula generală IV:



(IV)

în care: R_1 , R_2 , R_3 , R_4 au semnificațiile de mai sus, sau R_2 reprezintă un radical alchilamino protejat și este un radical alchil liniar sau ramificat cu 1...4 atomi de carbon, prin orice metodă cunoscută se transformă într-un acid păstrând intact restul moleculei, apoi, după caz, se elimină grupa protectoare a radicalului alchilamino și/sau dacă se urmărește prepararea unui derivat cu formula I, în care R_1 este metil și dacă s-a obținut produsul corespunzător pentru care R_1 este un atom de hidrogen, acesta se trans-

10

formă într-un derivat de (metil-4-piperazinil-1-)-8-benzo(b)naftiridin, apoi eventual se transformă în sarea derivatului de benzo(b)naftiridin.

15

10. Derivați de benzo(b)naftiridin-1,8, conform revendicărilor 1 la 7, **caracterizați prin aceea că** sunt principii active pentru prepararea unor compoziții farmaceutice în asociere cu unul sau mai mulți diluanți sau adjuvanți compatibili farmaceutic, având proprietăți antimicrobiene, în special, pentru profilaxia și tratamentul SIDA.

20

Președintele comisiei de invenții: biolog Nicola Nicolin
Examinator: chim. Novac Maria

Grupa 12

Preț lei

19500