

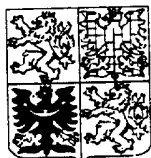
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

284 316

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **834-94**

(22) Přihlášeno: **08. 10. 92**

(30) Právo přednosti:
10. 10. 91 FR 91/9112479

(40) Zveřejněno: **13. 07. 94**
(Věstník č. 7/94)

(47) Uděleno: **21. 08. 98**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **14. 10. 98**
(Věstník č. 10/98)

(86) PCT číslo: **PCT/FR92/00937**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 93/07145**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:
C 07 D 471/04
// (C 07 D 471/04,
C 07 D 221:00, C 07 D 211:86)

(73) Majitel patentu:
Laboratoire Roger Bellon, Neuilly-Sur-Seine,
FR;

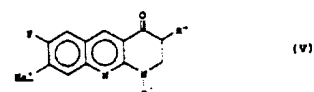
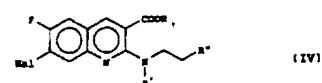
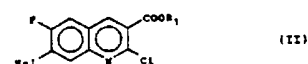
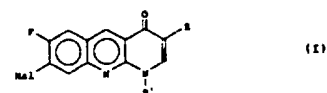
(72) Původce vynálezu:
Daubie Christophe, Paris, FR;
Legrand Jean-Jacques, Paris, FR;
Pemberton Clive, Romfold, GB;

(74) Zástupce:
JUDr. J. Traplová a partneři Advokátní a
patentová kancelář, U průhonu 36, Praha 7,
17000;

(54) Název vynálezu:
**Způsob přípravy benzo/b/naftyridinů
a benzo/b/naftyridiny, připravené tímto
způsobem**

(57) Anotace:
Vynález se týká způsobu přípravy benzo/b/naftyridinů obecného vzorce I, ve kterém R, R' a Hal mají specifické významy, jehož podstata spočívá v tom, že se 1) amin obecného vzorce R'-NH-CH₂-CH₂-R'', ve kterém R'' znamená alkyloxykarbonylovou skupinu, kyano-skupinu, karbamoylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu, benzykarbamoylovou skupinu, hydroxyethylkarbamoylovou skupinu, di-alkylaminoethylkarbamoylovou skupinu nebo di-alkylkarbamoylovou skupinu, jejíž alkylové části mohou případně tvořit s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, případně obsahující další heteroatom, zvolený z množiny, zahrnující atom kyslíku, atom síry a atom dusíku a případně substituovanou na atomu dusíku alkylovou skupinou, kondenzuje s chlorfluorchinolínem obecného vzorce II, ve kterém R₁ znamená alkylovou skupinu, přičemž výše uvedené alkylové skupiny mají přímý nebo rozvětvený uhlíkatý řetězec, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, načež se cyklizuje fluorchinolín obecného vzorce IV, ve kterém R₁ má význam uvedený v 1), a oxiduje 1,2,3,4-tetrahyd-

ro-1,8-benzo/b/naftyridin obecného vzorce V, načež se získaný ester případně převede na kyselinu a kyselina se případně převede na sůl. Popsány jsou i nové benzo/b/naftyridiny, připravené tímto způsobem.



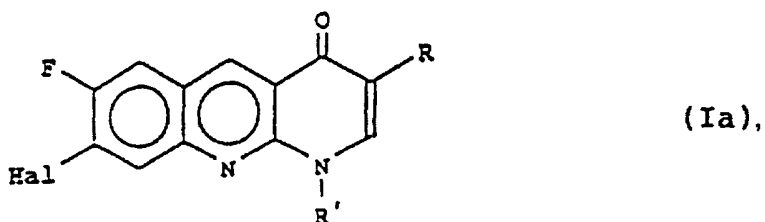
CZ 284 316 B6

Způsob přípravy benzo/b/naftyridinů a benzo/b/naftyridiny, připravené tímto způsobemOblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy benzo/b/naftyridinů a benzo/b/naftyridiny, připravených tímto způsobem.

Dosavadní stav techniky

V patentových dokumentech US 4,970,213 a US 4,990,515 jsou popsány benzo/b/naftyridiny obecného vzorce Ia

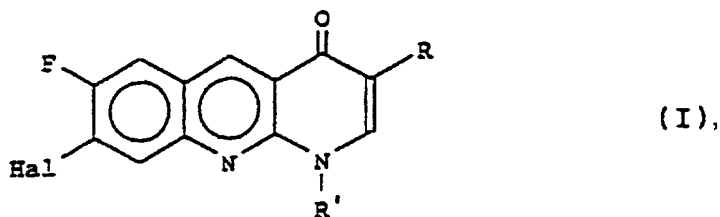


ve kterém R znamená karboxylovou skupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkoxylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, R' znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, fluoralkylovou skupinu, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, karboxyalkylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, cykloalkylovou skupinu, obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, fluorfenylovou skupinu, difluorfenylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo alkylaminovou skupinu, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, a Hal znamená atom halogenu, jakož i jejich příprava a jejich použití pro přípravu antibakteriálních činidel. Při zde popsaném způsobu přípravy těchto sloučenin se postupuje přes ketoester, který je nestabilní a způsobuje tvorbu těžko odstranitelných vedlejších produktů. Navíc má dimethylamin. tvořící se v průběhu posledního reakčního stupně tohoto způsobu, tendenci kondenzovat se v poloze 8 tricyklického systému za vzniku dalšího vedlejšího reakčního produktu, který se jen velmi obtížně odděluje. Kromě toho nelze tímto způsobem za přijatelných podmínek připravit některé další benzo/b/naftyridiny, které by také byly vhodnými meziprodukty pro přípravu finálních biologicky aktivních produktů. Jako takové sloučeniny lze uvést deriváty obecného vzorce Ia, ve kterém by R znamenalo kyano-skupinu nebo případně substituovanou karbamoylovou skupinu. Poslední výraznou nevýhodou tohoto známého způsobu jsou relativně nízké výtěžky benzo/b/naftyridinů, získaných tímto způsobem.

Z výše uvedeného je zřejmé, že je žádoucí nalézt nový způsob přípravy benzonafthyridinů, při kterém by se dosahovalo vyšších výtěžků požadovaných produktů a při kterém by nebylo nutné použít nestabilní meziprodukty.

Podstata vynálezu

Nyní bylo nově zjištěno, že výše uvedených cílů se dosáhne způsobem přípravy benzo/b/naftyridinů obecného vzorce I



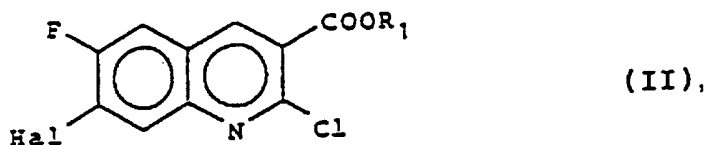
ve kterém R znamená karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkoxylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, kyano-skupinu karbamoylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, benzylkarbamoylovou skupinu, hydroxyethylkarbamoylovou skupinu, dialkylaminoethylkarbamoylovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy nebo dialkylkarbamoylovou skupinu, jejíž zbytky obsahují po 1 až 4 uhlíkových atomech a mohou případně tvořit s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, případně obsahující další heteroatom, zvolený z množiny, zahrnující atom kyslíku, atom síry a atom dusíku, a případně substituovanou na atomu dusíku alkylovou skupinou, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, R' znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, fluoralkylovou skupinu, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, karboxyalkylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, cykloalkylovou skupinu, obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, fluorfenylovou skupinu, difluorfenylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo alkylaminovou skupinu, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, a Hal znamená atom halogenu, jakož i jejich soli, pokud existují, jehož podstata spočívá v tom, že se provedou následující operace:

1) kondenzace aminu obecného vzorce III



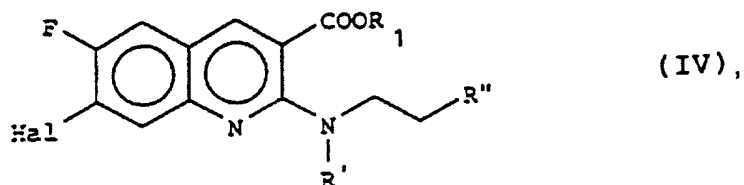
ve kterém R' má výše uvedený význam a R'' znamená alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkoxylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, kyano-skupinu, karbamoylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, benzylkarbamoylovou skupinu, hydroxyethylkarbamoylovou skupinu, dialkylaminoethylkarbamoylovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo dialkylkarbamoylovou skupinu, jejíž alkylové zbytky obsahují po 1 až 4 uhlíkových atomech a mohou případně tvořit s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, případně obsahující další heteroatom, zvolený z množiny, zahrnující atom kyslíku, atom síry a atom dusíku a případně substituovanou na dusíkovém atomu alkylovou skupinou, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,

s chlorfluorchinolinem obecného vzorce II



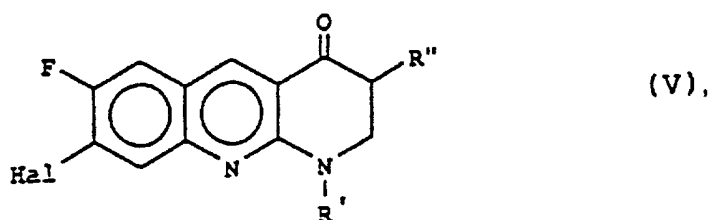
ve kterém Hal má výše uvedený význam a R₁ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, v bázičím prostředí v organickém rozpouštědle, jakým je aromatický uhlovodík, amid, ether, sulfoxid, chlorované rozpouštědlo nebo alkohol, při teplotě -10 až 120 °C,

2) cyklizace takto získaného fluorchinolinu obecného vzorce IV



ve kterém R', R'' a Hal mají výše uvedené významy a R₁ má význam, uvedený v 1), v bázičném prostředí, při teplotě -70 až 120 °C v přítomnosti báze, jakou je alkoxid, hydrid alkalického kovu nebo hydroxid alkalického kovu, výhodně v aprotickém rozpouštědle, a

3) oxidace 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo/b/naftyridinu obecného vzorce V



ve kterém Hal, R' a R'' mají výše uvedené významy, peroxidem vodíku, případně v přítomnosti jodidu draselného v organickém rozpouštědle, jakým je alkohol, nebo ve směsi vody a chlorovaného rozpouštědla při teplotě 0 až 120 °C, načež se získaný ester, ve kterém R znamená alkylovou skupinu, případně převede na kyselinu, ve které R znamená atom vodíku a získaná kyselina se případně převede na sůl.

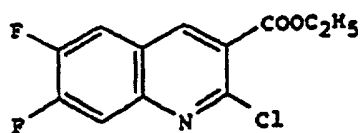
U výše uvedených alkylových nebo alkoxylových skupin nebo zbytků se jedná o přímé nebo rozvětvené skupiny nebo zbytky.

Nový způsob podle vynálezu je obzvláště zajímavý vzhledem k tomu, že umožňuje dosažení zlepšených výtěžků, jakož i k tomu, že již není zapotřebí připravovat výše uvedené deriváty za použití nestabilních meziproduktů. Vyšší výtěžky způsobu podle vynálezu nebylo možné odvodit ze způsobů dosavadního stavu techniky, u kterých se takových vyšších výtěžků nedosahovalo. Dále jsou uvedeny dvě tabulky, ve kterých je uvedeno srovnání způsobu podle vynálezu s příklady podle patentového dokumentu US-A-4 970 213 (dále jen dokument D2), které představují nejbližší dosavadní stav techniky. Z tohoto dosavadního stavu techniky nebylo zřejmé, že by bylo možné způsobem podle vynálezu dosáhnout až 37% zvýšení celkového výtěžku 4 reakčních stupňů.

Kromě toho není při novém způsobu podle vynálezu nutné postupovat přes ketoester (obecný vzorec IV v D2), který je nestabilním produktem a způsobuje tvorbu těžko odstranitelných vedlejších produktů. Další výhody nového způsobu podle vynálezu spočívá v eliminaci přítomnosti dimethylaminu v průběhu cyklizace tricyklického systému. Při způsobu podle dokumentu D2 má dimethylamin, tvořící se v průběhu posledního reakčního stupně, tendenci kondenzovat se v poloze 8 tricyklického systému za vzniku vedlejšího reakčního produktu, který se jen velmi obtížně odděluje. Vzhledem k výše uvedenému se novým způsobem podle vynálezu nejen dosahuje výrazně vyšších výtěžků oproti známému stavu techniky, ale při tomto způsobu se nepostupuje přes nestabilní meziprodukty, což umožňuje přímo získat čistější produkt, neobsahující výše zmíněné obtížné vedlejší produkty.

Srovnání výtěžků, dosažených způsobem podle vynálezu a způsobem podle dokumentu D2

Způsob podle vynálezu



Příklad 1

R= -COOEt

Celkový výtěžek

87,2 %

Příklad 4

R= -CN

Celkový výtěžek

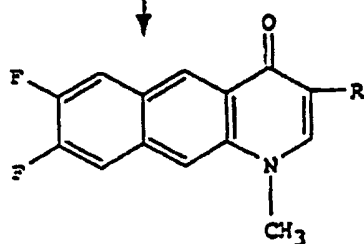
87 %

Příklad 5

R= -CON(CH₃)₂

Celkový výtěžek

61,4 %



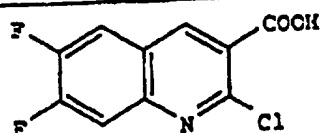
Příklad 6

R= -CONH₂

Celkový výtěžek

30,8 %

Dokument D2

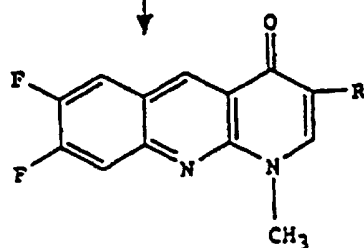


Příklad 10

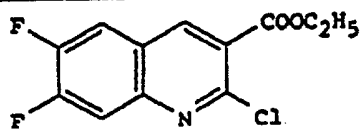
R= -COOEt

Celkový výtěžek

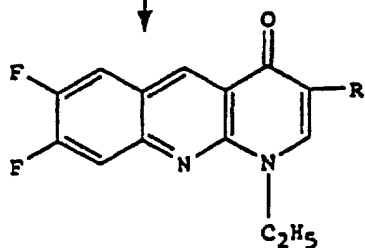
49,8 %



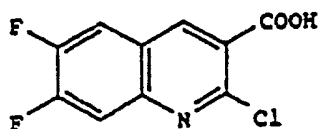
 způsob podle vynálezu



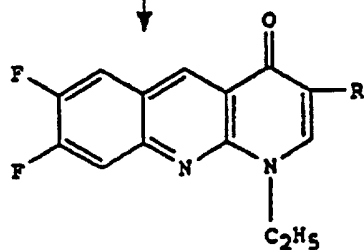
Příklad 2 Celkový výtěžek
 R= -COOEt 70 %



 Dokument D2



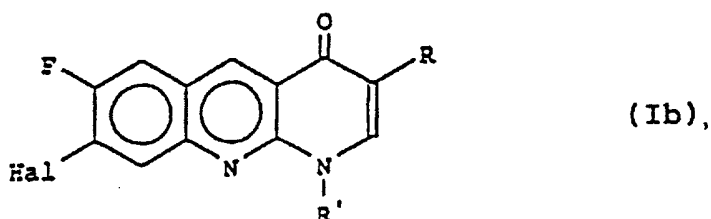
Příklad 11 Celkový výtěžek
 R= -COOEt 54,3 %



5 Navíc způsob podle vynálezu rovněž umožňuje přípravu finálních biologicky aktivních produktů, vedenou přes nové meziprodukty. Deriváty benzonafthyridinu obecného vzorce I, ve kterém R

znamená kyano-skupinu nebo případně substituovanou karbamoylovou skupinu, jsou nejen novými sloučeninami, ale tyto sloučeniny by nebylo možné snadno připravit již známým způsobem, popsaném v dokumentu D2. Ve skutečnosti by použití známého způsobu podle dokumentu D2 pro přípravu nitrilu nebo amidů vedlo k derivátu typu IV pole D2 ve formě beta-ketonitrilu nebo beta-ketoamidu. Tento derivát by byl ještě méně stabilní než beta-ketoester. V syntéze podle D2 by následující reakční stupeň, uvádějící do reakce N,N-dimethylformamid, byl proveden za použití sloučeniny typu betaketonitrilu nebo beta-ketoamidu, která je méně reaktivní než produkt IV podle D2 a která způsobuje tvorbu četných vedlejších reakčních produktů. Z výše uvedeného je zřejmé, že nic v dokumentu D2 nenavádělo odborníka k přípravě amidů nebo nitrilů a popsaný syntézní mechanismus spíše odborníka, majícího v úmyslu připravit uvedené produkty, od takového způsobu postupu odrazoval.

Předmětem vynálezu jsou rovněž výše uvedeným způsobem připravené nové deriváty benzo/b/naftyridinů obecného vzorce Ib



ve kterém R' a Hal mají významy uvedené výše a R znamená kyano-skupinu, karbamoylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, benzylkarbamoylovou skupinu, hydroxyethylkarbamoylovou skupinu, dialkylaminoethylkarbamoylovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo dialkylkarbamoylovou skupinu, jejíž alkylové zbytky obsahují po 1 až 4 uhlíkových atomech a mohou případně tvořit s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, případně obsahující další heteroatom, zvolený z množiny, zahrnující atom kyslíku, atom síry a atom dusíku, a případně substituovanou na atomu dusíku alkylovou skupinou, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy. U výše uvedených alkylových skupin se jedná o přímé nebo rozvětvené alkylové skupiny.

Jak již bylo uvedeno, provádí se kondenzace betaamino-esteru obecného vzorce III za použití chinolinového derivátu obecného vzorce II, jehož karboxylová funkce je případně chráněna ve formě esterové skupiny. Pracuje se v bázičím prostředí v organickém rozpouštědle, jakým je aromatický uhlovodík (například toluen), amid (dimethylformamid, N-methylpyrrolidon), ether (například tetrahydrofuran), sulfoxid (například dimethylsulfoxid), chlorované rozpouštědlo (dichlormethan, dichlorethan nebo chlorbenzen) nebo alkohol, při teplotě -10 až 120 °C.

Jako příklady použitelných bází lze uvést uhličitany alkalických kovů (uhličitán sodný nebo uhličitán draselný), alkoxidy alkalických kovů nebo hydridy alkalických kovů (hydrid sodný).

Je samozřejmé, že v alternativním případě, kdy symbol R' znamená karboxyalkylovou skupinu, může být tato skupina předběžně chráněna ještě před vlastní reakcí. Odštěpení ochranné skupiny se výhodně provádí až po oxidaci 3). Zavedení a odštěpení ochranné skupiny se provádí obvyklými metodami, které nemají nežádoucí vliv na zbývající část molekuly, zejména dále uvedenými metodami.

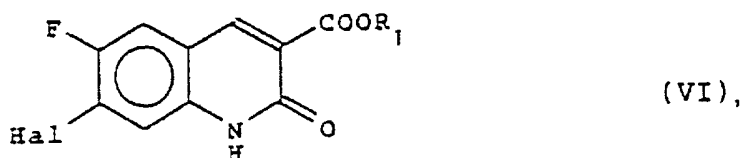
Cyklizační reakce produktu obecného vzorce IV se provádí v bázičím prostředí. Výhodně se pracuje při teplotě mezi -70 a 120 °C, obzvláště výhodně při teplotě -30 až 120 °C, v přítomnosti báze, jakou je alkoxid (například ethoxid sodný, methoxid sodný, terc.butoxid draselný), hydrid alkalického kovu (například hydrid sodný), nebo také hydroxid alkalického

kovu v případě, že se volí mechanismus fázového převodu. Výhodně se pracuje v aprotickém polárním rozpouštědle (například v dimethylformamidu nebo tetrahydrofuranu) nebo v alkoholu (například v ethanolu nebo methanolu), v glymu nebo glykolu (například v ethylenglykolu). Když se reakce provádí mechanismem fázového převodu, pracuje se výhodně v chlorovaném rozpouštědle, jakým je methylenchlorid, přičemž báze je v roztoku ve vodné fázi.

Oxidace se provádí peroxidem vodíku, případně v přítomnosti jodidu draselného, v organickém rozpouštědle, jakým je alkohol (například ethanol), při teplotě mezi 0 a 120 °C. Rovněž je možné pracovat ve dvofázovém prostředí ve směsi vody a chlorovaného rozpouštědla (dichlormethan, dichlorethan...).

Chinolinový derivát obecného vzorce II může být získán metodou, popsanou v patentu US 4 970 213, a případnou následnou esterifikací získaného produktu obvyklými metodami.

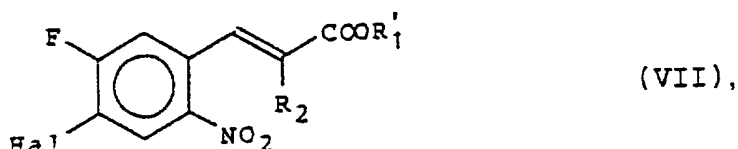
Chinolinový derivát obecného vzorce II může být rovněž získán chlorací chinolinového derivátu obecného vzorce VI



ve kterém R_1 a Hal mají výše uvedené významy.

Uvedená chlorace se provádí za použití známých chloračních činidel, které nezasahují nežádoucím způsobem do zbývajících částí molekuly. Zejména se působí fosforylchloridem, sulfurylchloridem nebo chloridem fosforečným při teplotě mezi 0 a 150 °C. Je samozřejmé, že v případě, kdy se vychází z chinolinu obecného vzorce VI, ve kterém R_1 znamená atom vodíku, je nezbytné předběžně chránit karboxylovou funkci. V případě, že je žádoucí získat kyselinu obecného vzorce II, ve kterém R_1 znamená atom vodíku, potom se provede hydrolýza získaného esteru libovolnou známou metodou, která nezasahuje nežádoucím způsobem do zbývajících částí molekuly. Zavedení ochranné skupiny karboxylové funkce a odštěpení této skupiny může být provedeno za použití libovolné vhodné ochranné skupiny a libovolné vhodné kompatibilní metody. Zavedení a odštěpení ochranné skupiny by nemělo nežádoucím způsobem zasahovat do zbývajících částí molekuly. Zejména se k tomu používají metody, popsané T. W. Greene-m v Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley Interscience Publication (1981) nebo Mc.Omie-m v Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973).

Chinolinový derivát obecného vzorce VI může být připraven cyklizací v kyselém prostředí nitro-derivátu obecného vzorce VII



ve kterém Hal má výše uvedený význam, R_1 má význam jako R_1 s výjimkou atomu vodíku a R_2 má význam jako R_1 nebo znamená karbamoylovou skupinu nebo kyano-skupinu, a případným následným uvolněním karboxylové funkce v případě, že má být získán chinolinový derivát, ve kterém R_1 znamená atom vodíku.

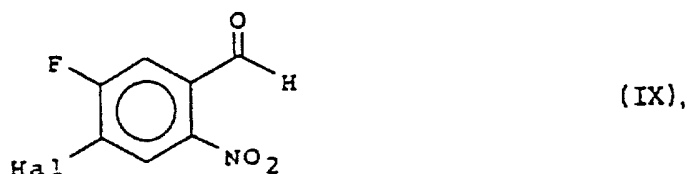
Reakce v kyselém prostředí se provádí v přítomnosti železa při teplotě mezi 0 a 130 °C za použití libovolné organické nebo minerální kyseliny, která nemá nežádoucí vliv na zbývající část molekuly. Jakožto příklad lze uvést použití kyseliny octové nebo kyseliny mravenčí, přičemž je rovněž možné reakci provést za použití zředěné kyseliny chlorovodíkové nebo zředěné kyseliny sírové ve vodně-alkalickém prostředí. Je samozřejmé, že se tato kyselina zvolí v závislosti na požadovaném produktu. V případě, kdy je žádoucí získat kyselinu obecného vzorce VI, je výhodné použít silnější kyselinu za podmínek, kdy dojde současně k hydrolýze esteru. Rovněž je výhodné vycházet z produktu obecného vzorce VII, ve kterém R_2 znamená kyano-skupinu. Je samozřejmé, že v případech, kdy byl získán ester a kdy je žádoucí získat kyselinu obecného vzorce VI, ve kterém R_1 znamená atom vodíku, může být hydrolýza esteru rovněž provedena po cyklizační reakci libovolnou o sobě známou metodou pro získání kyseliny z esteru, při které nedochází k nežádoucímu zásahu do zbývající části molekuly.

Hydrolýza esteru se případně provádí v kyselém prostředí, například v přítomnosti kyseliny chlorovodíkové, kyseliny sírové nebo kyseliny methansulfonové. Tato hydrolýza může být rovněž provedena v bázičném vodně-alkalickém prostředí (například za použití hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného).

Nitro-derivát obecného vzorce VII může být připraven působením derivátu kyseliny malonové obecného vzorce VIII



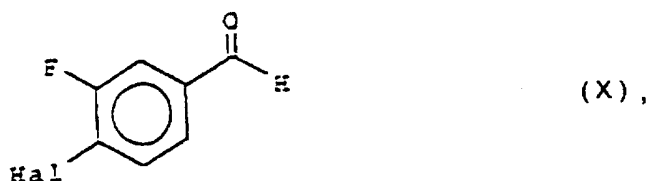
ve kterém R'_1 , a R_2 mají výše uvedené významy. na nitrobenzaldehydový derivát obecného vzorce IX



ve kterém Hal má výše uvedený význam.

Reakce se obvykle provádí v bázičném prostředí (například v přítomnosti hydrogenuhlčitanu alkalického kovu, například hydrogenuhlčitanu sodného, hydridu, například hydridu sodného, nebo alkoxidu) při teplotě mezi 0 a 150 °C v organickém rozpouštědle, jakým je například anhydrid, například acetanhydrid, nebo amid, například dimethylformamid, N-methylpyrrolidon, přičemž se pracuje v přítomnosti molekulárního síta nebo libovolného jiného sušícího činidla, nebo také ve směsi rozpouštědel, jakou je například směs aprotického polárního rozpouštědla a anhydridu kyseliny octové, například směs dimethylformamidu a anhydridu kyseliny octové. Rovněž je možné uvedenou reakci provést ve dvofázovém prostředí. Před provedením následující reakce není nezbytné izolovat produkt obecného vzorce VII.

Fluornitrobenzaldehyd obecného vzorce IX se získá nitrací fluorbenzaldehydu obecného vzorce X



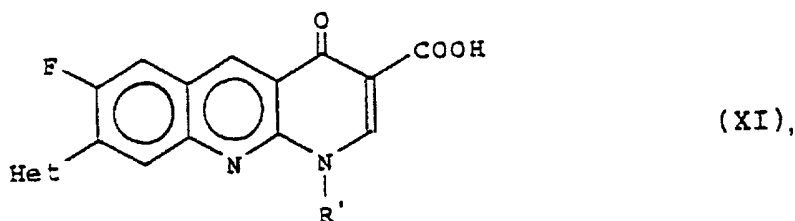
ve kterém Hal má výše uvedený význam.

Reakce se výhodně provádí za použití koncentrované kyseliny dusičné ve formě směsi
s koncentrovanou kyselinou sírovou nebo za použití směsi kyseliny dusičné a kyseliny octové při
teplotě mezi 0 a 90 °C.

4-Chlor-3-fluorbenzaldehyd může být připraven metodou, popsanou v evropské patentové
příhlášce EP 289 942.

Benzonaftyridinové deriváty obecného vzorce I, ve kterém R znamená kyano-skupinu,
karbamoylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu, benzylkarbamoylovou skupinu, hydroxy-
ethylkarbamoylovou skupinu, dialkylaminoethylkarbamoylovou skupinu nebo dialkylkarba-
moylovou skupinu, jejíž alkylové části mohou případně tvořit s atomem dusíku, ke kterému jsou
vázány, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, obsahující případně další heteroatom,
zvolený z množiny, zahrnující atom kyslíku, atom síry a atom dusíku a případně substituovanou
na atomu dusíku alkylovou skupinou, jsou novými produkty.

Deriváty benzo/b/naftyridinu obecného vzorce I, získané způsobem podle vynálezu, jsou
obzvláště zajímavé vzhledem k tomu, že vedou ke skupině obzvláště účinných antibakteriálních
činidel, definovaných obecným vzorcem XI



ve kterém buď R' (který znamená alkylovou skupinu, fluoralkylovou skupinu, cykloalkylovou
skupinu, obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, alkyloxy-skupinu nebo alkylaminovou skupinu)
a Het (který znamená dusíkatou heterocyklickou skupinu) mají významy, které byly definovány
pro substituenty v poloze 1 a 8 v evropské patentové přihlášce EP 431 991 a v patentu
US 5 004 745, nebo R' má význam výše definovaný pro obecný vzorec I a Het znamená 1-
azetidinylovou skupinu (substituovanou v poloze 3 substituentem R₂, kterým může být atom
vodíku, hydroxy-skupina, aminová skupina, alkylaminová skupina, jejíž alkylový zbytek je
případně substituován aminovou skupinou nebo hydroxy-skupinou, nebo může znamenat
dialkylaminovou skupinu, jejíž alkylové zbytky mohou případně tvořit s atomem dusíku, ke
kterému jsou vázány, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, obsahující případně další
heteroatom, zvolený z množiny, zahrnující atom dusíku, atom kyslíku a atom síry, nebo může
znamenat cykloalkylaminovou skupinu, obsahující 3 až 6 členů, nebo alkanoylaminovou
skupinu, N-alkyl-N-alkanoylaminovou skupinu nebo aminoalkylfenylaminovou skupinu,
a substituovanou v polohách 2 a 3 substituenty R₃ a R₄, které jsou stejné nebo odlišné
a znamenají atom vodíku, alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, obsahující 2 až 4 uhlíkové
atomy, fenylovou skupinu substituovanou atomem halogenu, alkylovou
skupinou, alkyloxy-skupinou, hydroxy-skupinou, nitro-skupinou, aminovou skupinou,
alkylaminovou skupinou, dialkylaminovou skupinou nebo halogenalkylovou skupinou, nebo také
substituovanou v poloze 2 substituenty R₃ a R₄, které znamenají alkylové skupiny), přičemž
uvedené alkylové a alkanoylové skupiny jsou přímými nebo rozvětvenými skupinami,
obsahujícími 1 až 4 uhlíkové atomy.

Deriváty 1,8-benzo/b/naftyridinu obecného vzorce XI se získají kondenzací heterocyklu Het na
benzo/b/naftyridin obecného vzorce I za použití metod, popsaných v evropské patentové

příhláše EP 431 991 a v patentu US 5 004 745, nebo za použití postupů, které jsou analogické s těmito metodami, a případným následným převedením získaného esteru, amidu nebo nitrilu na kyselinu obecného vzorce XI. Účinnost derivátů benzonaftyridinu obecného vzorce XI byla popsána v uvedené evropské patentové přihlášce a v uvedeném americkém patentu. Deriváty benzonaftyridinu obecného vzorce XI, ve kterém Het znamená azetidinylovou skupinu, mají také antibakteriální vlastnosti. Tyto produkty mají pozoruhodnou účinnost in vitro vůči grampozitivním choroboplodným zárodkům a také proti gramnegativním choroboplodným zárodkům. In vitro jsou tyto sloučeniny účinné na mikroorganismus staphylococcus aureus IP 8203 v koncentraci mezi 0,06 a 4 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ a na Escherichia coli, kmen NIHJ JC2 v koncentraci mezi 0,25 a 20 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$. In vivo jsou tyto sloučeniny účinné proti experimentálním infekcím myši mikroorganismem staphylococcus aureus IP 8203 v dávkách mezi 10 a 200 mg/kg při perorálním podání.

Deriváty benzo/b/naftyridinu obecného vzorce I, získané způsobem podle vynálezu, mohou být případně přečištěny fyzikálními metodami, jakými jsou například krystalizace nebo chromatografie.

V případě, že R znamená karboxylovou skupinu, mohou být deriváty benzo/b/naftyridinu vzorce I převedeny na soli kovů nebo na adiční soli s kyselinami nebo s dusíkatými bázemi o sobě známými metodami. Tyto soli mohou být získány působením báze odvozené od kovu (například alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin), amoniaku nebo aminu, na produkt podle vynálezu ve vhodném rozpouštědle, jakým je alkohol, ether nebo voda, nebo výměnnou reakcí se solí organické kyseliny. Vytvořená sůl se vyloučí po případném zahuštění roztoku, načež se oddělí filtrací, dekantací nebo lyofilizací.

Jako příklady těchto solí lze uvést soli s alkalickými kovy (sodíkem, draslíkem, lithiem) nebo s kovy alkalických zemin (hořčíkem, vápníkem), amonnou sůl, soli dusíkatých bází (ethanolaminu, diethanolaminu, trimethylaminu, triethylaminu, methylaminu, propylaminu, diizopropylaminu, N,N-dimethylethanolaminu, benzylaminu, dicyklohexylaminu, N-benzylfenethylaminu, N,N'-dibenzylethylendiaminu, difenylendiaminu, benzhydrylaminu, chininu, cholinu, argininu, lysinu, leucinu, dibenzylaminu), jakož i adiční soli s minerálními kyselinami (hydrochloridy, hydrobromidy, sírany, dusičnany, fosforečnany) nebo organickými kyselinami (sukcináty, fumaráty, maleáty, methansulfonáty, p-toluensulfonáty, isethionáty).

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn příklady jeho konkrétního provedení, které však mají ilustrační význam a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen formulací patentových nároků.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava 3-ethoxykarbonyl-6,7-difluor-2-(N-methyl-N-beta-ethoxykarbonylethyl)amino-chinolinu

K roztoku 72 g 2-chlor-3-ethoxykarbonyl-6,7-difluorchinolinu a 45,1 g N-methyl-N-beta-ethoxykarbonylethylaminu v 750 cm^3 toluenu se přidá 56,2 g uhličitanu sodného. Získaná suspenze se zahřeje na teplotu asi 90 °C, načež se při této teplotě míchá po dobu 4 hodin. Reakční směs se potom ochladí na teplotu asi 20 °C a potom se třikrát promyje 400 cm^3 vody. Organická fáze se zahustí k suchu za sníženého tlaku (20 kPa) při teplotě asi 50 °C. Získá se 94 g

3-ethoxykarbonyl-6,7-difluor-2-(N-methyl-N-beta-ethoxykarbonylethylamino)chinolinu ve formě oleje, který se bez čistění použije v dalších reakčních stupních.

5 Příprava 3-ethoxykarbonyl-7,7-difluor-1-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo/b/-naftyridinu

K roztoku 26,6 g ethoxidu sodného v 900 cm³ absolutního ethanolu, zahřívánému na teplotu varu pod zpětným chladičem, se přidá v průběhu 80 minut roztok 94 g 3-ethoxykarbonyl-6,7-difluor-2-(N-methyl-N-beta-ethoxykarbonylethyl)aminochinolinu ve 300 cm³ absolutního ethanolu. Získaná suspenze se stále za zahřívání na teplotu varu pod zpětným chladičem míchá po dobu ještě 15 minut. Potom se v průběhu 30 minut přilije 38 cm³ ledové kyseliny octové. Reakční směs se míchá po dobu 15 minut, načež se k ní přilije v průběhu 45 minut, a to stále za zahřívání na teplotu varu pod zpětným chladičem, 500 cm³ vody. Získaná suspenze se ochladí na teplotu asi 20 °C, sraženina se odstředí při teplotě asi 20 °C a dvakrát promyje 300 cm³ vody. Vlhký produkt se vysuší za sníženého tlaku (20 kPa) při teplotě asi 60 °C. Izoluje se 71,5 g 3-ethoxykarbonyl-7,8-difluor-1-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo/b/naftyridinu ve formě žlutého pevného produktu, tajícího při teplotě 188 °C.

20 Příprava 3-ethoxykarbonyl-7,8-difluor-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridinu

K suspenzi 71 g 3-ethoxykarbonyl-7,8-difluor-1-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo/b/naftyridinu v 1000 cm³ ethanolu se za míchání přidá při teplotě asi 20 °C roztok 3,78 g jodidu draselného ve 20 cm³ vody. Suspenze se zahřeje na teplotu 77 °C, načež se při této teplotě přidá v průběhu 60 minut 30 cm³ 33% (hmotn.) peroxidu vodíku. Reakční směs se udržuje na teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu dalších 30 minut, načež se ochladí na teplotu asi 20 °C. Při této teplotě se přilije v průběhu 5 minut roztok 11,4 g sirnatanu sodného v 50 cm³ vody. Získaná sraženina se odstředí při teplotě 20 °C a dvakrát promyje 300 cm³ vody. Získaný vlhký produkt se vysuší za sníženého tlaku (20 kPa) při teplotě asi 60 °C. Izoluje se 73 g 3-ethoxy-7,8-difluor-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridinu ve formě pevného bílého produktu, tajícího při teplotě vyšší než 270 °C.

2-Chlor-3-ethoxykarbonyl-6,7-difluorchinolin může být připraven následujícím způsobem.

K 200 cm³ fosforylchloridu se v průběhu 10 minut přidá za míchání a při teplotě 20 °C 50 g 3-ethoxykarbonyl-6,7-difluorkarbostyrlu. Suspenze se zahřeje na teplotu blízkou 70 °C a při této teplotě se udržuje po dobu 3 hodin. Po ochlazení na teplotu asi 10 °C se získaný roztok za míchání nalije do směsi 1000 cm³ vody a 1000 g rozdrčeného ledu. Teplota se ponechá vystoupit na asi 20 °C a směs se extrahuje dvakrát 500 cm³ dichlormethanu. Sloučené organické extrakty se promyjí 1000 cm³ vody a 1000 cm³ vody, ke kterým byl přidán hydrogenuhličitan sodný až k dosažení pH=7, vysuší nad síranem sodným, zfiltrují a zahustí k suchu za sníženého tlaku (20 kPa) při teplotě asi 40 °C. Získá se 45,6 g 2-chlor-3-ethoxykarbonyl-6,7-difluorchinolinu ve formě béžového pevného produktu, tajícího při teplotě 108 °C, který se použije bez dalšího čistění v dalších reakčních stupních.

45 3-Ethoxy-6,7-difluor-karbostyrl může být získán následujícím způsobem.

K roztoku 56,5 g 3,4-difluor-6-nitrobenzaldehydu v 92 cm³ acetanhydridu se za míchání po kapkách přidá v průběhu 10 minut 62,8 g ethylmalonátu a 51 g hydrogenuhličitanu sodného. Získaná suspenze se udržuje po dobu jedné hodiny na teplotě asi 20 °C, načež se po dobu 3 hodin zahřívá na teplotu asi 75 °C. Při této teplotě se přilije v průběhu 30 minut 400 cm³ ledové kyseliny octové a potom 65 cm³ vody. Teplota se ponechá stabilizovat na asi 50 °C, načež se míchá po dobu 30 minut při této teplotě. Přidá se 39 g železa ve formě prášku. Tento přídatek se provádí po částech a v průběhu dvou hodin. Teplota stoupne na si 85 °C a suspenze se udržuje po dobu další jedné hodiny při této teplotě. Vyloučené soli železa se odstředí při teplotě asi

80 °C, načež se promyjí dvakrát 150 cm³ ledové kyseliny octové. Filtrát a kyselé promývací podíly se sloučí, načež se k nim přidá 700 cm³ vody. Vyloučená sraženina se odstředí při teplotě asi 20 °C a promyje třikrát 500 cm³ vody. Získaný vlhký produkt se vysuší za sníženého tlaku (20 kPa) při teplotě asi 50 °C. Získá se 53,5 g 3-ethoxykarbonyl-6,7-difluorkarbostyrylu ve formě krémového pevného produktu, tajícího při teplotě 242 °C.

3,4-difluor-6-nitrobenzaldehyd se připraví následujícím způsobem.

K 520 cm³ kyseliny sírové, ochlazené na teplotu 0 °C, se za míchání v průběhu 30 minut přidá 60 cm³ dýmavé kyseliny dusičné. K získanému roztoku se v průběhu 30 minut a při teplotě asi 0 °C přidá 100 g 3,4-difluorbenzaldehydu. Teplota se ponechá vystoupit na asi 20 °C a směs se při této teplotě míchá ještě po dobu 3 hodin. Po ochlazení na asi 5 °C se reakční směs nalije v průběhu 30 minut a za intenzivního míchání do 1200 g rozdrčeného ledu. Teplota se ponechá opětovně vystoupit na asi 20 °C a směs se dvakrát extrahuje 600 cm³ toluenu. Organické extrakty se sloučí a třikrát promyjí 1000 cm³ vody, načež se zahustí za sníženého tlaku (20 kPa) při teplotě 50 °C. Získá se 113 g 3,4-difluor-6-nitrobenzaldehydu ve formě hnědého oleje, který se použije jako takový v dalších syntézách.

Příklad 2

Příprava 3-ethoxykarbonyl-6,7-difluor-2-(N-ethyl-N-β-ethoxykarbonylethyl)aminocholinu

K roztoku 10 g 2-chlor-6,7-difluorcholinu a 9,7 g N-ethyl-N-β-ethoxykarbonylethylaminu ve 120 cm³ toluenu se přidá 7,8 g uhličitanu sodného. Získaná suspenze se zahřeje na teplotu asi 90 °C, načež se při této teplotě míchá po dobu 4 hodin. Reakční směs se potom ochladí na teplotu asi 20 °C a třikrát promyje 100 cm³ vody. Organická fáze se zahustí k suchu za sníženého tlaku (20 kPa) při teplotě asi 50 °C. Získá se 13 g 3-ethoxykarbonyl-6,7-difluor-2-(N-ethyl-N-β-ethoxykarbonylethyl)aminocholinu ve formě oleje, který se použije bez dalšího čištění v dalších reakčních stupních.

Příprava 3-ethoxykarbonyl-7,8-difluor-1-ethyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo/b/-naftyridinu

K roztoku 16,1 g ethoxidu sodného v 600 cm³ absolutního ethanolu, zahřívávanému na teplotu varu pod zpětným chladičem, se v průběhu 60 minut přilije roztok 68 g 3-ethoxykarbonyl-6,7-difluor-2-(N-ethyl-N-β-ethoxykarbonylethyl)aminocholinu ve 200 cm³ absolutního ethanolu. Získaná suspenze, která se stále zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem, se míchá ještě po dobu 60 minut. Potom se v průběhu 30 minut přilije 20 cm³ ledové kyseliny octové, reakční směs se potom míchá ještě dalších 15 minut, načež se k ní přilije stále za zahřívání na teplotu varu pod zpětným chladičem 400 cm³ vody. Získaná suspenze se ochladí na teplotu asi 20 °C. Vyloučená sraženina se odstředí při teplotě asi 20 °C a dvakrát promyje 200 cm³ vody. Vlhký produkt se vysuší za sníženého tlaku (20 kPa) při teplotě asi 50 °C. Izoluje se 52,4 g 3-ethoxykarbonyl-7,8-difluor-1-ethyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo/b/-naftyridinu ve formě do zlatova žlutého pevného produktu, tajícího při teplotě 152 °C.

Příprava 3-ethoxykarbonyl-7,8-difluor-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/-naftyridinu

K suspenzi 33 g 3-ethoxykarbonyl-7,8-difluor-1-ethyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo/b/-naftyridinu v 1000 cm³ ethanolu se za míchání a při teplotě asi 20 °C přidá roztok 1,7 g jodidu draselného v 10 cm³ vody. Suspenze se zahřeje na teplotu 77 °C, načež se k ní při této teplotě a v průběhu 30 minut přilije 12,7 cm³ peroxidu vodíku (33%, hmotnostně). Reakční směs se udržuje na teplotě varu pod zpětným chladičem ještě 30 minut, načež se ochladí na teplotu asi

20 °C. Při této teplotě se v průběhu 5 minut přilije roztok 6 g sirnatanu sodného ve 20 cm³ vody. Vyloučená sraženina se odstředí při teplotě asi 20 °C a dvakrát promyje 150 cm³ vody. Získaný vlhký produkt se vysuší za sníženého tlaku (20 kPa) a při teplotě asi 50 °C. Izoluje se 28,7 g 3-ethoxy-7,8-difluor-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridinu ve formě světle-
 5 žlutého pevného produktu, tajícího při teplotě 270 °C.

Příklad 3

10 Příprava 3-ethoxykarbonyl-6,7-difluor-2-(N-cyklopropyl-N-β-ethoxykarbonylethyl)amino-cholinu

K roztoku 3,48 g 2-chlor-3-ethoxykarbonyl-6,7-difluorchinolinu a 3 g N-cyklopropyl-N-β-ethoxykarbonylethylaminu v 10 cm³ toluenu se přidají 3 g uhličitanu sodného. Získaná suspenze se zahřeje na teplotu varu pod zpětným chladičem, načež se při této teplotě míchá po dobu 15 hodin. Reakční směs se potom ochladí na teplotu asi 20 °C, načež se k ní přidá 30 cm³ vody a 4,5 cm³ kyseliny octové. Po dekantaci se reakční směs dvakrát promyje 10 cm³ vody. Organická fáze se zahustí k suchu za sníženého tlaku (20 kPa) při teplotě asi 50 °C. Získá se 3,3 g 3-ethoxykarbonyl-6,7-difluor-2-(N-cyklopropyl-N-β-ethoxykarbonylethyl)amino-
 20 chinolinu v surovém stavu ve formě oleje, který se použije bez dalšího čištění v dalších reakčních stupních.

Příprava 3-ethoxykarbonyl-7,8-difluor-1-cyklopropyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo- /b/naftyridinu

25 K roztoku 1,6 g ethoxidu sodného ve 40 cm³ absolutního ethanolu, zahřívávanému na teplotu varu pod zpětným chladičem, se v průběhu 60 minut přidá roztok 3-ethoxykarbonyl-6,7-difluor-2-(N-cyklopropyl-N-β-ethoxykarbonylethyl)aminochinolinu ve 20 cm³ absolutního ethanolu. Získaný roztok se míchá po dobu dalších 60 minut za zahřívání na teplotu varu pod zpětným
 30 chladičem. Potom se v průběhu 10 minut přilije 2,6 cm³ ledové kyseliny octové. Reakční směs se potom míchá ještě po dobu 15 minut, načež se k ní přilije v průběhu 5 minut, a to stále za zahřívání na teplotu varu pod zpětným chladičem, 26 cm³ vody. Získaná suspenze se ochladí na teplotu asi 20 °C. Vyloučená sraženina se odstředí při teplotě asi 20 °C a dvakrát promyje 10 cm³ vody. Vlhký produkt se vysuší za sníženého tlaku (20 kPa) a při teplotě asi 60 °C. Izoluje se
 35 1,25 g 3-ethoxykarbonyl-7,8-difluor-1-cyklopropyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo/b/-naftyridinu v surovém stavu ve formě žlutého pevného produktu, tajícího při teplotě 172 °C.

Příprava 3-ethoxykarbonyl-7,8-difluor-1-cyklopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/- naftyridinu

40 K suspenzi 1 g 3-ethoxykarbonyl-7,8-difluor-1-cyklopropyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo/b/naftyridinu ve 14 cm³ ethanolu se za míchání a při teplotě 20 °C přidá roztok 0,053 g jodidu draselného v 0,5 cm³ vody. Získaná suspenze se zahřeje na teplotu 77 °C a při této teplotě se k ní přilije v průběhu 5 minut 0,5 cm³ 33% (hmotn.) peroxidu vodíku. Reakční směs se
 45 udržuje na teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu dalších 60 minut, načež se ochladí na teplotu asi 20 °C. Při této teplotě se v průběhu 5 minut přilije 1,06 cm³ 1N roztoku sirnatanu sodného. Vyloučená sraženina se odstředí při teplotě asi 20 °C a dvakrát promyje 10 cm³ vody. Získaný vlhký produkt se vysuší za sníženého tlaku (20 kPa) při teplotě asi 60 °C. Izoluje se 0,7 g 3-ethoxy-7,8-difluor-1-cyklopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridinu v suro-
 50 vém stavu ve formě bělavě okrového pevného produktu, tajícího při teplotě 210 °C.

Příklad 4

Příprava 3-ethoxykarbonyl-6,7-difluor-2-(N-methyl-N-β-kyanoethylamino)chinolinu

5 K roztoku 16,3 g 2-chlor-3-ethoxykarbonyl-6,7-difluorchinolinu a 10 g N-methyl-N-β-kyanoethylaminu ve 160 cm³ toluenu se přidá 19,08 g uhličitanu sodného. Získaná suspenze se zahřeje pod zpětným chladičem na teplotu varu, načež se při této teplotě míchá po dobu 4 hodin. Reakční směs se potom ochladí na teplotu asi 20 °C a potom třikrát promyje 50 cm³ vody. Organická fáze se zahustí k suchu za sníženého tlaku a při teplotě asi 50 °C. Získá se 19,17 g 3-ethoxykarbonyl-6,7-difluor-2-(N-methyl-N-β-kyanoethylamino)chinolinu ve formě oleje, který se použije bez
10 dalšího čištění v dalších reakčních stupních.

3-Kyano-7,8-difluor-1-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo/b/naftyridin se připraví následujícím způsobem.

15 K roztoku 8,74 terc. butoxidu draselného ve 200 cm³ tetrahydrofuranu, ochlazenému na teplotu -10 °C, se v průběhu 60 minut přilije roztok 19,17 g 3-ethoxykarbonyl-6,7-difluor-2-(N-methyl-N-β-kyanoethylamino)chinolinu v 50 cm³ tetrahydrofuranu. Získaná suspenze se potom míchá, a to stále při teplotě -10 °C po dobu ještě 30 minut. Potom se přilijí 4 cm³ ledové
20 kyseliny octové. Tetrahydrofuran se odpaří za sníženého tlaku (20 kPa). Surová reakční směs se vyjme 200 cm³ vodně-alkoholové směsi ethanolu a vody v objemovém poměru 70:30. Vyloučená sraženina se odfiltruje, dvakrát promyje 50 cm³ vody, načež se vysuší za sníženého tlaku (20 kPa). Izoluje se 16,1 g 3-kyano-7,8-difluor-1-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo/b/naftyridinu ve formě zlatově žlutého pevného produktu, tajícího při teplotě 144 °C.

25 3-Kyano-7,8-difluor-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridin se připraví následujícím způsobem.

30 K suspenzi 8,6 g 3-kyano-7,8-difluor-1-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo/b/naftyridinu ve 350 cm³ ethanolu se za míchání přidá asi při teplotě 20 °C roztok 0,47 g jodidu draselného v 5 cm³ vody. Získaná suspenze se zahřeje na teplotu 77 °C, načež se k ní při této teplotě přidá v průběhu 10 minut 33% (hmotn.) peroxid vodíku v množství 4 ml. Reakční směs se potom udržuje na teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu dalších 30 minut, načež se ochladí na teplotu asi 20 °C. Při této teplotě se přidá v průběhu 5 minut 10 cm³ sirnatanu
35 sodného (1N). Vyloučená sraženina se odstředí při teplotě asi 20 °C a dvakrát promyje 20 cm³ vody. Vlhký produkt se vysuší za sníženého tlaku (20 kPa) při teplotě asi 50 °C. Izoluje se 8 g 3-kyano-7,8-difluor-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridinu ve formě světle-žlutého pevného produktu, tajícího při teplotě 380 °C.

40

Příklad 5

3-Ethoxy-6,7-difluor-2-(N-methyl-N-β-(N',N'-dimethylaminokarbonyl)ethyl)amino/chinolin se připraví následujícím způsobem.

45

K roztoku 26 g 2-chlor-3-ethoxykarbonyl-6,7-difluorchinolinu a 25 g N-methyl-N-β-(N',N'-dimethylaminokarbonyl)ethylaminu ve 300 cm³ toluenu se přidá 31 g uhličitanu sodného. Získaná suspenze se potom zahřeje na teplotu varu pod zpětným chladičem a při této teplotě se míchá po dobu 2 hodin a 30 minut. Reakční směs se potom ochladí na teplotu asi 20 °C, načež se
50 třikrát promyje 100 cm³ vody. Organická fáze se zahustí k suchu za sníženého tlaku (20 kPa) při teplotě asi 50 °C. Získá se 35 g 3-ethoxykarbonyl-6,7-difluor-2-(N-methyl-N-β-(N',N'-dimethylaminokarbonyl)ethyl)amino/chinolinu ve formě oleje který se použije bez dalšího čištění v dalších reakčních stupních.

N,N-dimethyl-7,8-difluor-1-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo/b/naftyridin-3-karboxamid se připraví následujícím způsobem.

5 K roztoku 15,7 g terc.butoxidu draselného ve 150 cm³ tetrahydrofuranu, ochlazenému na teplotu 0 °C, se v průběhu 75 minut přidá roztok 35 g 3-ethoxykarbonyl-6,7-difluor-2-N-methyl-N-β-(N',N'-dimethylaminokarbonylethyl)aminochinolinu ve 150 cm³ tetrahydrofuranu. Získaná suspenze se potom míchá při teplotě 0 °C po dobu dalších 30 minut, načež se k ní přidá 8 cm³ ledové kyseliny octové. Tetrahydrofuran se odpaří za sníženého tlaku (20 kPa). Surová reakční
10 směs se vyjme 200 cm³ vodně-alkoholové směsi ethanolu a vody v objemovém poměru 70:30. Vyloučená sraženina se odfiltruje, třikrát promyje 100 cm³ vody, načež se vysuší za vakua (20 kPa). Izoluje se 25 g N,N-dimethyl-7,8-difluor-1-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo/b/naftyridin-3-karboxamidu ve formě citronově žlutého pevného produktu, tajícího při teplotě 206 °C.

15 N,N-Dimethyl-7,8-difluor-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridin se připraví následujícím způsobem.

K suspenzi 25 g N,N-dimethyl-7,8-difluor-1-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo/b/naftyridin-3-karboxamidu v 1000 cm³ ethanolu se za míchání a při teplotě asi 20 °C přidá roztok
20 1,35 g jodidu draselného v 10 cm³ vody. Suspenze se zahřeje na teplotu 77 °C a při této teplotě se k ní přilije v průběhu 20 minut 25 cm³ 33% (hmotn.) peroxidu vodíku. Reakční směs se potom zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny a 30 minut, načež se ochladí na teplotu asi 20 °C. Při této teplotě se v průběhu 5 minut přilije 30 cm³ 1N roztoku
25 sirnatanu sodného. Vyloučená sraženina se odstředí při teplotě asi 20 °C a dvakrát promyje 60 cm³ vody. Získaný vlhký produkt se vysuší za sníženého tlaku (20 kPa) při teplotě asi 50 °C. Izoluje se 19,5 g N,N-dimethyl-7,8-difluor-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridin-3-karboxamidu ve formě světležlutého pevného produktu, tajícího při teplotě 324 °C.

30
Příklad 6

3-Ethoxy-6,7-difluor-2-(N-methyl-N-β-aminokarbonylethylamino)chinolin se připraví následujícím způsobem.

35 K roztoku 4 g 2-chlor-3-ethoxykarbonyl-6,7-difluorchinolinu a 3 g N-methyl-N-β-aminokarbonylethylaminu ve 40 cm³ toluenu se přidá 4,4 g uhličitanu sodného. Získaná suspenze se potom zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem, načež se při této teplotě míchá po dobu 2 hodin a 30 minut. Reakční směs se potom ochladí na teplotu asi 20 °C, načež se třikrát promyje
40 25 cm³ vody. Organická fáze se zahustí k suchu za sníženého tlaku (20 kPa) při teplotě 50 °C. Získá se 4,7 g 3-ethoxykarbonyl-6,7-difluor-2-(N-methyl-N-β-aminokarbonylethylamino)-chinolinu ve formě oleje, který se použije bez dalšího čištění v dalších stupních.

3-Karboxamid-7,8-difluor-1-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo/b/naftyridin se připraví následujícím způsobem.

50 K roztoku 1,8 g terc.butoxidu draselného v 50 cm³ tetrahydrofuranu, ochlazenému na teplotu 0 °C se v průběhu 30 minut přidá roztok 4,23 g 3-ethoxykarbonyl-6,7-difluor-2-(N-methyl-N-β-aminokarbonylethylamino)chinolinu ve 20 cm³ tetrahydrofuranu. Získaná suspenze se potom míchá při teplotě 0 °C po dobu dalších 30 minut, načež se k ní přilijí 2 cm³ ledové kyseliny octové. Tetrahydrofuran se odpaří za sníženého tlaku (20 kPa). Surový reakční produkt se vyjme 10 cm³ vodněalkoholové směsi ethanolu a vody v objemovém poměru 70:30. Vyloučená sraženina se odfiltruje, třikrát promyje 10 cm³ vody a potom vysuší za sníženého tlaku (20 kPa).

Izoluje se 1,6 g 3-karboxamid-7,8-difluor-1-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo/b/-naftyridinu ve formě žlutého pevného produktu, tajícího při teplotě 182 °C.

5 3-Karboxamid-7,8-difluor-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridin se připraví následujícím způsobem.

K suspenzi 1,3 g 3-karboxamid-7,8-difluor-1-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo/b/-naftyridinu ve 25 cm³ ethanolu se za míchání a při teplotě asi 20 °C přidá roztok 0,1 g jodidu draselného v 1 cm³ vody. Suspenze se potom zahřeje na teplotu 77 °C, načež se k ní při této
10 teplotě přidá v průběhu 5 minut 1,5 cm³ 33% (hmotn.) peroxidu vodíku. Reakční směs se udržuje na teplotě varu pod zpětným chladičem ještě po dobu 1 hodiny a 30 minut, načež se ochladí na teplotu asi 20 °C. Při této teplotě se přidá 1 cm³ 1N roztoku sirnatanu sodného. Vyloučená sraženina se odstředí při teplotě asi 20 °C, načež se dvakrát promyje 5 cm³ vody. Získaný vlhký
15 produkt se vysuší za sníženého tlaku (20 kPa) při teplotě asi 50 °C. Izoluje se 1,1 g 3-karboxamid-7,8-difluor-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridinu ve formě oranžového pevného produktu, tajícího při teplotě 318 °C.

Příklad 7

20

Postupem popsáním v příkladu 5 se připraví následující produkty:

N,N-dimethyl-7,8-difluor-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridin-3-karboxamid,

25

N,N-dimethyl-7,8-difluor-1-cyklopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridin-3-karboxamid,

N,N-diethyl-7,8-difluor-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridin-3-karboxamid,

30

N,N-diethyl-7,8-difluor-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo-/b/-naftyridin-3-karboxamid,

N,N-diethyl-7,8-difluor-1-cyklopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridin-3-karboxamid,

35

1-(7,8-difluor-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridin-3-karbonyl)pyrrolidin,

1-(7,8-difluor-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridin-3-karbonyl)pyrrolidin,

40

1-(7,8-difluor-1-cyklopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/-naftyridin-3-karbonyl)-pyrrolidin,

1-(7,8-difluor-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridin-3-karbonyl)piperidin,

1-(7,8-difluor-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzonaftyridin-3-karbonyl)piperidin,

45

1-(7,8-difluor-1-cyklopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/-naftyridin-3-karbonyl)-piperidin,

1-(7,8-difluor-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridin-3-karbonyl)morfolin,

50

1-(7,8-difluor-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridin-3-karbonyl)morfolin,

1-(7,8-difluor-1-cyklopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridin-3-karbonyl)-morfolin,

1-(7,8-difluor-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridin-3-karbonyl)morfolin,

1-(7,8-difluor-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridin-3-karbonyl)thiomorfolin,

1-(7,8-difluor-1-cyklopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridin-3-karbonyl)-
thiomorfolin,

1-(7,8-difluor-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridin-3-karbonyl)-4-methyl-
piperazin,

1-(7,8-difluor-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridin-3-karbonyl)-4-methyl-
piperazin

a

1-(7,8-difluor-1-cyklopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridin-3-karbonyl)-4-
methylpiperazin.

Produkty obecného vzorce I, získané v předcházejících příkladech, mohou být použity
následujícím způsobem.

Aplikační příklad 1

3-Fluor-7-fluor-1-methyl-8-(4-methyl-1-piperaziny)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/-
naftyridin se připraví následujícím způsobem.

Suspenze 2,1 g 3-kyano-7,8-difluor-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridinu ve
100 cm³ dimethylsulfoxidu se zahřeje na teplotu 80 °C v přítomnosti 2 cm³ N-methylpiperazinu.
Reakční směs se udržuje při této teplotě po dobu 8 hodin. Získaný roztok se ochladí na okolní
teplotu a míchá při této teplotě po dobu 15 hodin. Vyloučená sraženina se odfiltruje, třikrát
promyje 20 cm³ vody a vysuší za vakua (20 kPa) při teplotě 50 °C. Získá se 2,6 g 3-kyano-7-
fluor-1-methyl-8-(4-methyl-1-piperaziny)-4-oxo-1,8-benzo/b/naftyridinu ve formě žluté
sraženiny, tající při teplotě 335 °C.

Kyselina 7-fluor-1-methyl-8-(4-methyl-1-piperaziny)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/-
naftyridin-3-karboxylová se připraví následujícím způsobem.

Suspenze 2 g 3-kyano-7-fluor-1-methyl-8-(4-methyl-1-piperaziny)-4-oxo-1,4-dihydro-
1,8-benzo/b/naftyridinu se zahřeje ve 40 cm³ 12N kyseliny chlorovodíkové na teplotu varu pod
zpětným chladičem. Reakční směs se udržuje při této teplotě po dobu 15 hodin. Získaný roztok
se ochladí na okolní teplotě. Vykrytalizovaný produkt se odfiltruje, promyje vodou až do
neutrální reakce a vysuší za sníženého tlaku (20 kPa) při teplotě 50 °C. Získá se 1,5 g kyseliny
7-fluor-1-methyl-8-(4-methyl-1-piperaziny)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridin-3-
karboxylové ve formě monohydrochloridu. Získaný produkt má formu žlutých krystalů, tajících
při teplotě 290 °C (za rozkladu).

Aplikační příklad 2

Suspenze 2,96 g 7,8-difluor-N,N-dimethyl-4-oxo-1-methyl-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyri-
dinu, 1,12 g 1-methylpiperazinu a 1,55 g uhličitanu draselného ve 100 cm³ dimethylsulfoxidu se
za míchání zahřívá po dobu 5 hodin na teplotu asi 80 °C. Po ochlazení na teplotu asi 20 °C se
k reakční směsi přidá 100 cm³ vody. Nerozpuštěný podíl se odstředí, promyje dvakrát 30 cm³
vody a dvakrát 30 cm³ ethanolu.

Získá se 2,3 g N,N-dimethyl-7-fluor-1-methyl-8-(4-methyl-1-piperaziny)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridin-3-karboxamid ve formě pevného žlutého produktu, který se rozkládá při teplotě 275 °C.

Roztok 0,5 g N,N-dimethyl-7-fluor-8-(4-methyl-1-piperaziny)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridin-3-karboxamidu v 10 cm³ 6N kyseliny chlorovodíkové se zahřívá za míchání na teplotu asi 95 °C po dobu 5 hodin. Po ochlazení na teplotu asi 20 °C se nerozpuštěný pevný podíl odstředí, třikrát promyje 20 cm³ vody a dvakrát promyje 10 cm³ ethanolu.

Získaný produkt se suspenduje ve 30 cm³ vody. Přidá se 0,6 cm³ 1N vodného roztoku hydroxidu draselného a směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě asi 20 °C. Nerozpuštěný podíl se odstředí a promyje dvakrát 20 cm³ vody a dvakrát 10 cm³ ethanolu. Po rekrystalizaci z 15 cm³ dimethylformamidu se získá 0,15 g kyseliny 7-fluor-1-methyl-8-(4-methyl-1-piperaziny)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridin-3-karboxylové ve formě žlutého pevného produktu, který se rozkládá při teplotě 354 °C.

Aplikační příklad 3

Suspenze 1,3 g 7,8-difluor-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridin-3-karboxamidu, 0,54 g 1-methylpiperazinu a 0,75 g uhličitanu draselného ve 25 cm³ dimethylsulfoxidu se zahřívá na teplotu asi 80 °C po dobu 6 hodin. Po ochlazení na teplotu blízkou 20 °C se k reakční směsi přidá 100 cm³ vody. Nerozpuštěný podíl se odstředí, dvakrát promyje 20 cm³ vody a dvakrát promyje 20 cm³ ethanolu.

Získaný produkt se chromatografuje na 20 g silikagelu (0,063–0,200 mm) v suspenzi ve směsi dichlormethanu s 10% obsahem methanolu. Reakční nečistoty se oddělí elucí 500 cm³ uvedené směsi rozpouštědel. Požadovaný produkt se potom eluuje 500 cm³ stejné směsi rozpouštědel. Po zahuštění k suchu za sníženého tlaku (20 kPa) a při teplotě asi 40 °C se pevný zbytek rekrystalizuje z 25 cm³ dimethylformamidu, odstředí a promyje dvakrát 30 cm³ ethanolu, majícího teplotu asi 70 °C.

Získá se 0,6 g 7-fluor-1-methyl-8-(4-methyl-1-piperazin)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridin-3-karboxamidu ve formě žlutého pevného produktu, který se rozkládá při teplotě 265 °C.

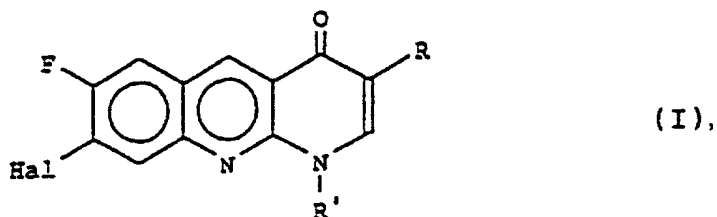
Kyselina 7-fluor-8-(4-methyl-1-piperaziny)-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridin-3-karboxylová se připraví za podmínek aplikačního příkladu 2, přičemž se však vychází z 0,3 g 7-fluor-1-methyl-8-(4-methyl-1-piperaziny)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridin-3-karboxamidu. Po ochlazení na teplotu asi 20 °C se k reakční směsi přidá 50 cm³ vody. Nerozpuštěný podíl se odstředí a dvakrát promyje 10 cm³ vody.

Získaný produkt se suspenduje ve 20 cm³ vody, načež se k získané suspenzi přidá 0,4 cm³ 1N vodného roztoku hydroxidu draselného a směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě asi 20 °C. Nerozpuštěný podíl se odstředí, třikrát promyje 10 cm³ vody, dvakrát promyje 10 cm³ ethanolu a rekrystalizuje ve 20 cm³ dimethylformamidu. Získá se 0,17 g kyseliny 7-fluor-1-methyl-8-(4-methyl-1-piperaziny)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-benzo/b/naftyridin-3-karboxylové ve formě žlutého pevného produktu, který se rozkládá při teplotě 354 °C.

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Způsob přípravy benzo/b/naftyridinů obecného vzorce I



10 ve kterém R znamená karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkoxylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, kyano-skupinu, karbamoylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, benzylkarbamoylovou skupinu, hydroxyethylkarbamoylovou skupinu, dialkylaminoethylkarbamoylovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo
 15 dialkylkarbamoylovou skupinu, jejíž zbytky obsahují po 1 až 4 uhlíkových atomech a mohou případně tvořit s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, případně obsahující další heteroatom, zvolený z množiny, zahrnující atom kyslíku, atom síry a atom dusíku, a případně substituovanou na atomu dusíku alkylovou skupinou, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, R' znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, fluoralkylovou skupinu, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, karboxyalkylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, cykloalkylovou skupinu, obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů, fluorfenylovou skupinu, difluorfenylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo alkylaminovou skupinu, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, a Hal znamená atom halogenu, jakož i jejich solí, pokud existují, **v y z n a ě n ý**
 25 **t í m**, že se provedou následující operace:

1) kondenzace aminu obecného vzorce III

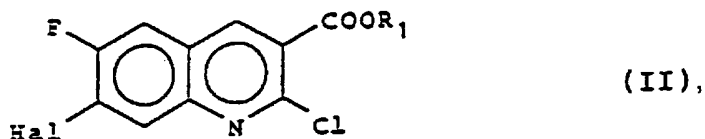


30

ve kterém R' má výše uvedený význam a R'' znamená alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkoxylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, kyano-skupinu, karbamoylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, benzylkarbamoylovou skupinu, hydroxyethylkarbamoylovou skupinu, dialkylaminoethylkarbamoylovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo
 35 dialkylkarbamoylovou skupinu, jejíž alkylové zbytky obsahují po 1 až 4 uhlíkových atomech a mohou případně tvořit s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, případně obsahující další heteroatom, zvolený z množiny, zahrnující atom kyslíku, atom síry a atom dusíku, a případně substituovanou na dusíkovém atomu alkylovou skupinou, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,

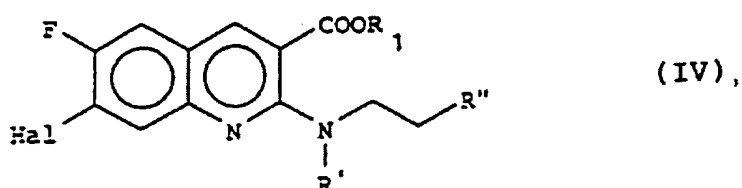
40

s chlorfluorchinolinem obecného vzorce II



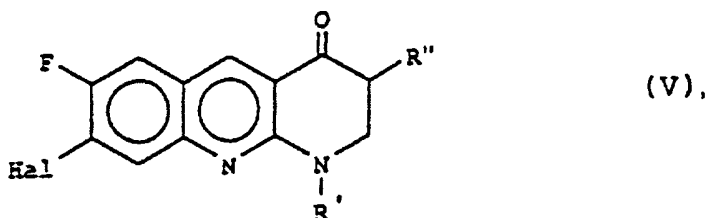
5 ve kterém Hal má výše uvedený význam a R₁ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, v bázičném prostředí v organickém rozpouštědle, jakým je aromatický uhlovodík, amid, ether, sulfoxid, chlorované rozpouštědlo nebo alkohol, při teplotě -10 až 120 °C,

10 2) cyklizace takto získaného fluorchinolinu obecného vzorce IV



15 ve kterém R', R'' a Hal mají výše uvedené významy a R₁ má význam uvedený v 1), v bázičném prostředí, při teplotě -70 až 120 °C v přítomnosti báze, jakou je alkoxid, hydrid alkalického kovu nebo hydroxid alkalického kovu, výhodně v aprotickém rozpouštědle, a

3) oxidace 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-benzo/b-naftyridinu obecného vzorce V

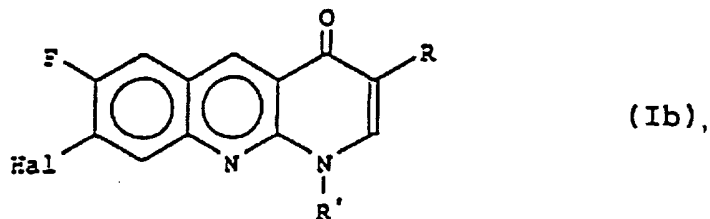


20

ve kterém Hal, R' a R'' mají výše uvedené významy, peroxidem vodíku, případně v přítomnosti jodidu draselného v organickém rozpouštědle, jakým je alkohol, nebo ve směsi vody a chlorovaného rozpouštědla, při teplotě 0 až 120 °C, načež se získaný ester, ve kterém R
25 znamená alkylovou skupinu, případně převede na kyselinu, ve které R znamená atom vodíku a získaná kyselina se případně převede na sůl.

2. Derivát benzo/b-naftyridinu obecného vzorce Ib

30



ve kterém R' a Hal mají významy uvedené v nároku 1 a R znamená kyano-skupinu, karbamoylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, benzyلكarbamoylovou skupinu, hydroxyethylkarbamoylovou skupinu, dialkyl-aminoethylkarbamoylovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo dialkylkarbamoylovou skupinu, jejíž alkylové zbytky obsahují po 1 až 4 uhlíkových atomech a mohou případně tvořit s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, případně obsahující další heteroatom, zvolený z množiny, zahrnující atom kyslíku, atom síry a atom dusíku a případně substituovanou na atomu dusíku alkylovou skupinou, obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy.

10

Konec dokumentu

15