



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 15.01.75 (P. 177344)

Pierwszeństwo: 05.12.74 Węgry

Zgłoszenie ogłoszono: 19.06.76

Opis patentowy opublikowano: 15.06.1978

MKP C07d 39/10

Int. Cl.²
C07D 221/02

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania pochodnych 1,8-naftyrydyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych 1,8-naftyrydyny, takich jak kwas 1-etylo-7-metylo-4-keto-1,4-dwuwodoro-1,8-naftyrydynokarboksylowy-3 oraz inne kwasy 1-alkilo-7-metylo-4-keto-1,4-dwuwodoro-1,8-naftyrydynokarboksylowe-3

Kwasy 1-alkilo-7-metylo-4-keto-1,4-dwuwodoro-1,8-naftyrydynokarboksylowe-3 są cennymi, dobrze znanymi środkami przeciwbakteryjnymi, stosowanymi w terapii. Związki te otrzymuje się na drodze alkilowania i następnie hydrolizy 7-metylo-4-keto-3-alkoksykarbonylo-1,4-dwuwodoro-1,8-naftyrydyny (opis patentowy Wielkiej Brytanii nr 1 000 892).

Stwierdzono, że kwasy 1-alkilo-7-metylo-4-keto-1,4-dwuwodoro-1,8-naftyrydynokarboksylowe-3 o ogólnym wzorze 1 można wytwarzać sposobem według wynalazku w stanie czystym i z dobrymi wydajnościami.

Sposób według wynalazku wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1 polega na tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym Y oznacza aromatyczny, heterocykliczny pierścień zawierający trzeciorzędowy azot, przyłączony poprzez atom azotu lub grupę trójalkilaminową a Z oznacza anion, poddaje się hydrolizie.

Zaletą tego sposobu jest stosowanie substancji wyjściowych, które można łatwo oczyścić.

Hydrolizę korzystnie prowadzi się w środowisku alkalicznym. Jako alkaliczne środki hydrolizujące

2

można stosować wodorotlenki metali alkalicznych, takie jak wodorotlenek potasowy, lub sodowy, wodorotlenki metali ziem alkalicznych, takie jak wodorotlenek wapniowy albo wodorotlenek amonowy lub węglany. Hydrolizę można również prowadzić w środowisku obojętnym lub kwaśnym, jak również w środowisku wodnym, w obecności trójalkilamin, w tym celu stosuje się niższe trójalkilaminy, takie jak trójmetyloamina lub, korzystnie, trójetyloamina.

W korzystnej postaci wykonania sposobu według wynalazku, związek o ogólnym wzorze 2 traktuje się wodno-alkoholowym, korzystnie etanolowym roztworem wodorotlenku sodowego lub potasowego. Hydrolizę prowadzi się w temperaturze 20–150°C, korzystnie 80–120°C.

Związki o wzorze 1 można wytrącać przez zakwaszenie mieszaniny reakcyjnej, korzystnie przez dodanie kwasu, takiego jak kwasy mineralne, np. kwas solny lub kwasy organiczne, np. kwas octowy, mrówkowy itp.

Związki o wzorze 2 można poddawać hydrolizie bez wyodrębniania z mieszaniny reakcyjnej, w której zostały wytworzone.

W substratach o wzorze 2 podstawnik Y oznacza korzystnie pierścień pirydynowy, chinolinowy lub pirydynowy podstawiony alkilem, taki jak pikolinowy, lecz może również oznaczać pierścień chinaldynowy, lepidynowy lub pirydynowy podstawiony innym niższym alkilem. Podstawnik Y może

również oznaczać grupę trójalkiloaminową np. trójmetylo-, trójetylo-, trójpropylo- lub trójizopropyloaminową. Anion w substracie może być anionem halogenkowym, np. jodkowym, bromkowym lub chlorkowym albo anionem siarczanowym, fosforanowym, nadchloranowym itp.

Grupy N-alkilowe oznaczają prosty lub rozgałęziony rodnik alkilowy o 1-6 atomach węgla, taki jak rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, izobutyłowy itd.

Jako wyjściowe związki o wzorze 2 korzystnie stosuje się następujące związki:

jodek 1-etylo-7-metylo-4-keto-1,4-dwuwodoro-1,8-naftyrydyno-3-karbonylo-metylopirydyniowy, jodek 1-etylo-7-metylo-4-keto-1,4-dwuwodoro-1,8-naftyrydyno-3-karbonylo-metylo-(α -pikoliniowy), jodek 1-etylo-7-metylo-4-keto-1,4-dwuwodoro-1,8-naftyrydyno-3-karbonylo-metylochinoliniowy.

Ponadto można stosować pochodne podstawione w pozycji 1 innymi niższymi rodnikami alkilowymi, takie jak 1-metylo, 1-propylo itd.

Związki wyjściowe o wzorze 2 są związkami nowymi i można je wytworzyć w następujący sposób: 2-amino-6-metylopirydynę lub jej sól addycyjną z kwasem kondensuje się ze związkiem o wzorze 3. Otrzymany związek o wzorze 4 poddaje się zamknięciu pierścienia, po czym otrzymane pochodne 1,8-naftyrydyny o wzorze 5 alkiluje się przy atomie azotu. Otrzymane związki o wzorze 6 poddaje się reakcji z zasadą heterocykliczną, zawierającą trzeciorzędowy atom azotu lub z trójalkiloaminą w obecności chlorowca, otrzymując związki wyjściowe o wzorze 2. Anion może być zamieniony na inny anion.

Poniższe przykłady ilustrują wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 1 g jodku 1-etylo-7-metylo-4-keto-1,4-dwuwodoro-1,8-naftyrydyno-3-karbonylometylopirydyniowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w 25 ml 4% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Otrzymany roztwór zakwasza się 20% kwasem solnym. Wytrącony produkt odsącza się. Otrzymuje się 0,5 g kwasu 1-etylo-7-metylo-4-keto-1,4-dwuwodoro-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 226—227°C. Wydajność 97,5%.

Przykład II. Powtarza się postępowanie z przykładu I, z tym, że hydrolizę prowadzi się w mieszaninie 25 ml etanolu i 25 ml 4% roztworu wodorotlenku sodowego. Otrzymuje się 0,5 g kwasu 1-etylo-7-metylo-4-keto-1,4-dwuwodoro-1,8-naftyrydynokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 227—228°C. Wydajność 97,5%.

Otrzymany produkt nie wykazuje obniżenia temperatury topnienia z próbką oryginalnego produktu.

Przykład III. 4,4 g jodku 1-etylo-7-metylo-4-keto-1,4-dwuwodoro-1,8-naftyrydyno-3-karbonylo-metylopirydyniowego, 50 ml wody i 2,8 ml trójetyloaminy utrzymuje się w stanie łagodnego wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Osad wytrącony po oziębieniu odsącza się. Otrzymuje się kwas 1-etylo-7-metylo-4-keto-1,4-dwuwodoro-1,8-naftyrydynokarboksylowy-3 o temperaturze topnienia 224—225°C.

Przykład IV. 1 g jodku 1-etylo-7-metylo-4-keto-1,4-dwuwodoro-1,8-naftyrydyno-3-karbonylo-

metylo- α -pikoliniowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w 25 ml 4% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Mieszaninę reakcyjną zakwasza się kwasem solnym. Wytrącony kwas 1-etylo-7-metylo-4-keto-1,4-dwuwodoro-1,8-naftyrydynokarbonylowy-3 ma temperaturę topnienia 227—228°C.

Przykład V. 1 g jodku 1-etylo-7-metylo-4-keto-1,4-dwuwodoro-1,8-naftyrydyno-3-karbonylometylochinoliniowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 30 ml 4% roztworu wodorotlenku sodowego. Mieszaninę reakcyjną zakwasza się kwasem solnym i odsącza wytrącony kwas 1-etylo-7-metylo-4-keto-1,4-dwuwodoro-1,8-naftyrydynokarboksylowy-3 o temperaturze topnienia 227—228°C.

Przykład VI. 1 g jodku 1-etylo-7-metylo-4-keto-1,4-dwuwodoro-1,8-naftyrydyno-3-karbonylometyloizochinoliniowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 30 ml 4% roztworu wodorotlenku sodowego. Mieszaninę reakcyjną zakwasza się kwasem solnym. Odsącza się wytrącony kwas 1-etylo-7-metylo-4-keto-1,4-dwuwodoro-1,8-naftyrydynokarboksylowy-3 o temperaturze topnienia 228—229°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych 1,8-naftyrydyny, takich jak kwasy 1-alkilo-7-metylo-4-keto-1,4-dwuwodoro-1,8-naftyrydynokarboksylowe-3 o wzorze 1, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym Y oznacza aromatyczny, heterocykliczny pierścień zawierający trzeciorzędowy azot, przyłączony poprzez atom azotu lub grupę trójalkiloaminową a Z oznacza anion, poddaje się hydrolizie.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrolizę prowadzi się w obecności wodorotlenków lub węglanów albo amin organicznych, takich jak trójalkiloaminy.

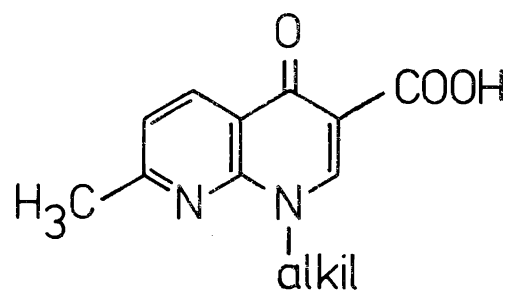
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że hydrolizę prowadzi się w obecności wodorotlenków lub węglanów amonowych, metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych albo trójetyloaminy.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 20—150°C, korzystnie 80—120°C.

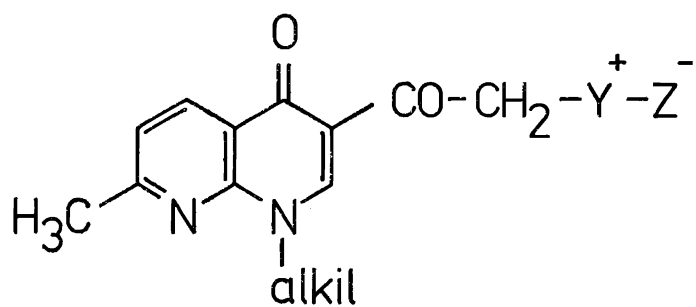
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrolizę prowadzi się w środowisku wodnym, w obecności trójalkiloaminy, korzystnie trójetyloaminy.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związki wyjściowe o ogólnym wzorze 2 stosuje się czwartorzędowe sole jodowe.

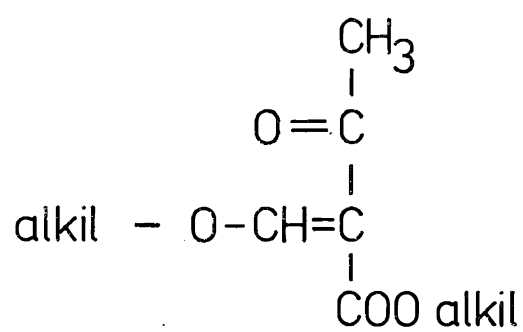
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związki wyjściowe stosuje się jodek 1-etylo-7-metylo-4-keto-1,4-dwuwodoro-1,8-naftyrydyno-3-karbonylo-metylopirydyniowy, jodek 1-etylo-7-metylo-4-keto-1,4-dwuwodoro-1,8-naftyrydyno-3-karbonylo-metylo-(α -pikoliniowy), jodek 1-etylo-7-metylo-4-keto-1,4-dwuwodoro-1,8-naftyrydyno-3-karbonylo-metylochinoliniowy.



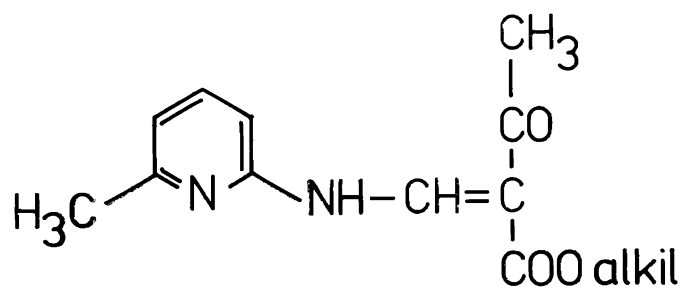
Wzór 1



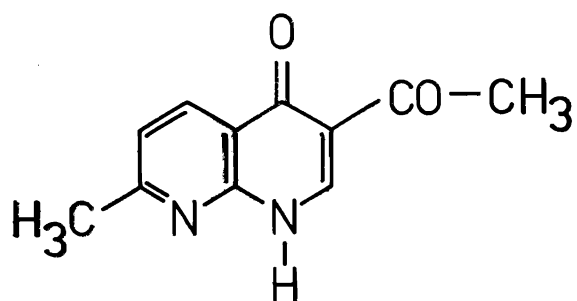
Wzór 2



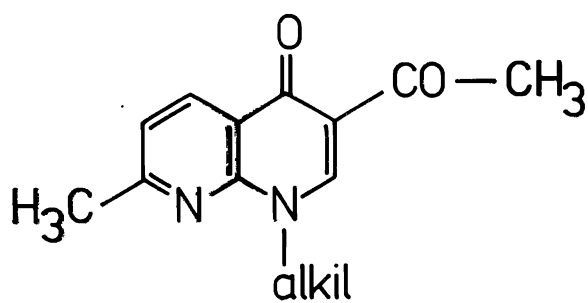
Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6