[B] (11) **UTLEGNINGSSKRIFT** Nr. 140498

NORGE
[NO]

STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

(51) Int. Cl.² C 07 D 471/04

(21) Patentsøknad nr. 744717
(22) Inngitt 27.12.74
(23) Løpedag 27.12.74

(41) Alment tilgjengelig fra 01.07.75
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 05.06.79

(30) Prioritet begjært 29.12.73, 05.12.74, Ungarn, nr. CI 1430, CI 1522

(54) Oppfinnelsens benevnelse

Fremgangsmåte ved fremstilling av 1,8-naftyridin-derivater.

(71)(73) Søker/Patenthaver
CHINOIN GYÓGYSZER ES VEGYÉSZETI
TERMEKEK GYARA RT,
1-5, To utca,
H-Budapest IV,
Ungarn.

(72) Oppfinner
ZOLTÁN MÉSZÁROS,
ISTVÁN HERMECZ,
LELLE VASVARI,
ÁGNES HORVÁTH,
PÉTER RITTLI,
ATTILA MÁNDI,
alle: Budapest, Ungarn.

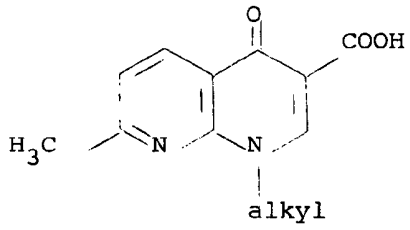
(74) Fullmektig
A/S Oslo Patentkontor Dr. ing. K. O. Berg, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner
Ingen.

Foreliggende oppfinnelse vedrører fremstilling av 1-etyl-7-metyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyridin-3-karboksylsyre og andre 1-alkyl-7-metyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyridin-3-karboksylsyrer.

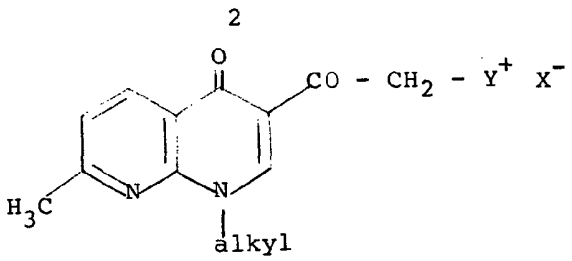
1-alkyl-7-metyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyridin-3-karboksylsyrer er velkjente verdifulle antibakterille midler, som anvendes innen terapien. Disse forbindelser ble fremstilt ved alkylering med etterfölgende hydrolyse av 7-metyl-4-okso-3-alkoksykarbonyl-1,4-dihydro-1,8-nftyridin (britisk patent nr. 1.ooo.892).

I henhold til foreliggende oppfinnelse er det funnet at 1-alkyl-7-metyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyridin-3-karboksylsyrer av den generelle formel (I)



(I)

hvor alkyl betegner alkyl med 1-6 karbonatomer, kan fremstilles i ren tilstand med godt utbytte ved å underkaste forbindelser av den generelle formel (II)



(II)

hvor Y er en pyridinyl-, picolinyl-, quinolyl- eller isoquinolylgruppe, X er et halogenid-anion, og alkyl har ovenfor nevnte betydning,

for hydrolyse.

Denne fremgangsmåte er fordelaktig ved at utgangsmaterialene lett kan renses.

Hydrolysen utføres i nærvær av alkalimetallhydroksyder eller utføres i et vandig medium i nærvær av trialkylamin. For dette formål kan anvendes lavere trialkylaminer såsom trimetylamin eller mere fordelaktig, trietylamin.

I henhold til en foretrukket utførelsesform av foreliggende oppfinnelse behandles en forbindelse av den generelle formel (II) med en vandig alkoholisk, fortrinnsvis etanolisk natriumhydroksyd- eller kaliumhydroksydoppløsning. Hydrolysen kan utføres ved en temperatur i området 20 - 150°C, fortrinnsvis 80 - 120°C.

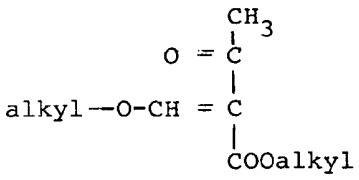
Forbindelsene av formel (I) kan presipiteres ved å surgjøre reaksjonsblandingen, fortrinnsvis ved tilsetning av en syre. Mineralsyre såsom saltsyre eller organiske syrer, såsom eddiksyre, maursyre, etc. kan anvendes for dette formål.

En kan også gå frem ved å underkaste forbindelsen av formel (II) hydrolyse uten isolering av reaksjonsblandingen som derved erholdes.

Som utgangsmateriale av formel (II) anvendes fortrinnsvis
1-etyl-7-metyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyridin-3-karbonylmetylpyridinium-jodid,
1-etyl-7-metyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyridin-3-karbonylmetyl-(α-picolinium)-jodid eller
1-etyl-7-metyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyridin-3-karbonylmetyl-quinoliniumjodid.

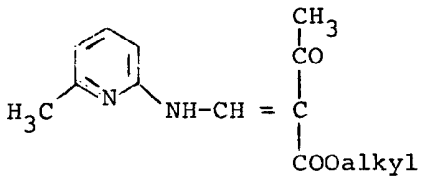
Andre 1-lavere-alkyl-derivater, såsom 1-metyl-,1-propyl- etc, kan også anvendes.

Utgangsmaterialene av den generelle formel (II) er nye forbindelser og kan fremstilles på følgende måte:
2-amino-6-metyl-pyridin eller et syreaddisjonssalt derav kondenseres med en forbindelse av formel (II)



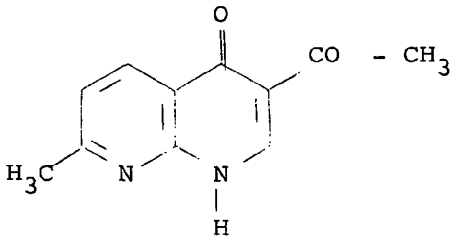
(III)

Forbindelsene av formel (IV)



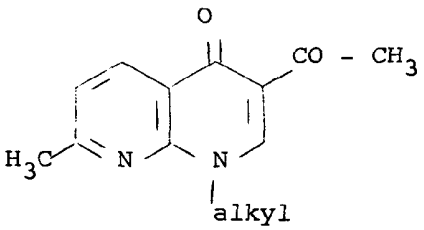
(IV)

som derved erholdes underkastes ringslutning, hvoretter de derved erholdte 1,8-naftyridin-derivater av formelen (V)



(V)

N-alkyleres. De derved erholdte forbindelser av formel (VI)



(VI)

omsettes med en heterocyklisk base inneholdende et tertiært nitrogen eller med trialkylamin i nærvær av et halogen til å gi utgangsmaterialene av formel (II). Anionet kan utbyttes med et annet anion.

Oppfinnelsen illustreres i de fölgende eksempler.

EKSEMPEL 1

1 g 1-etyl-7-metyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyridin-3-karbonylmetyl-pyridinium-jodid kokes under tilbakelöp i 25 ml av en 4%'ig vandig natriumhydroksydopplösning. Den erholdte opplösning surgjöres med 2o%'ig saltsyre. Den presipiterte 1-etyl-7-metyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyridin-3-karboksylsyre filtreres fra. Utbytte o,5 g (97,5%). Smp. 226-227°C.

EKSEMPEL 2

Fremgangsmåten i henhold til eksempel 1 gjentas med den unntagelse at hydrolysen utföres i en blanding av 25 ml etanol og 25 ml av en 4%'ig natriumhydroksydopplösning. o,5 g 1-etyl-7-metyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyridin-3-karboksylsyre erholdes. Utbytte 97,5%, smp. 227-228°C.

Den således erholdte 1-etyl-7-metyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyridin-3-karboksylsyre utviser ingen smeltepunktsnedsettelse ved en blandet smeltepunktsbestemmelse for en autentisk pröve av den nevnte forbindelse.

EKSEMPEL 3

4,4 g 1-etyl-7-metyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyridin-3-karbonylmetyl-pyridinium-jodid, 5o ml vann og 2,8 ml trietylamin kokes forsiktig under tilbakelöp. Etter avkjöling filtreres det presipiterte produkt fra. Den således erholdte 1-etyl-7-metyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyridin-3-karboksylsyre smelter ved 224-225°C, utbytte 95 %.

EKSEMPEL 4

lg 1-etyl-7-metyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyridin-3-karbonylmetyl-α-picolinium-jodid kokes under tilbakelöp i 25 ml 4%'ig vandig natriumhydroksydopplösning. Blandingen surgjöres med saltsyre og den presipiterte 1-etyl-7-metyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyridin-3-karboksylsyre smelter ved 227-228°C, utbytte 87 %.

EKSEMPEL 5

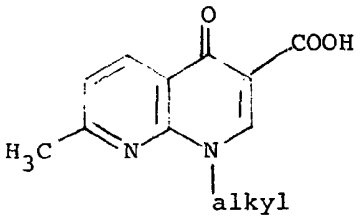
1 g 1-etyl-7-metyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyridin-3-karbonylmetyl-quinolinium-jodid kokes under tilbakeløp i 30 ml 4%'ig natriumhydroksydoppløsning. Reaksjonsblandingen surgjøres med saltsyre og den presipiterte 1-etyl-7-metyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyridin-3-karboksylsyre filtreres fra, smp. 227-228°C, utbytte 83 %.

EKSEMPEL 6

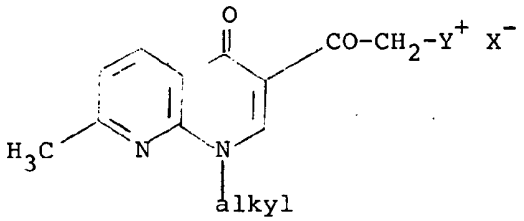
1 g 1-etyl-7-metyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyridin-3-karbonylmetyl-isoquinolinium-jodid kokes under tilbakeløp i 30 ml av en 4%'ig natriumhydroksydoppløsning. Reaksjonsblandingen surgjøres med saltsyre og den presipiterte 1-etyl-7-metyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyridin-3-karboksylsyre filtreres fra, smp. 228-229°C.

P a t e n t k r a v

Fremgangsmåte ved fremstilling av 1-alkyl-7-metyl-4-okso-1,4-dihydro-1,8-naftyridin-3-karboksylsyrer av den generelle formel (I)



hvor alkyl betegner alkyl med 1-6 C-atomer,
k a r a k t e r i s e r t v e d at en forbindelse av den generelle formel (II)



(II)

hvor Y er en pyridinyl-, picolinyl-, quinolyl- eller isoquinolylgruppe, X er et halogenidanion, og alkyl har ovenfor nevnte betydning,

hydrolyseres i nærvær av et alkalimetallhydroksyd eller trialkylaminer.