



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

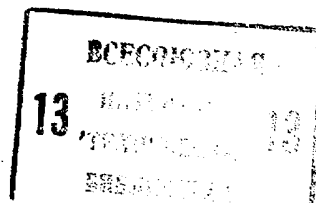
(19) **SU** (11) **1131469** **A**

3 (5D) C 07 D 471/04; C 07 D 403/04

C 07 D 413/04

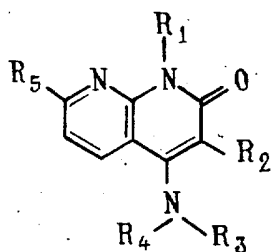
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



- (21) 3220198/23-04
(86) РСТ, US/00319 (24.03.80)
(22) 17.12.80
(31) 31255; 125600
(32) 18.04.79; 28.02.80
(33) США
(46) 23.12.84. Бюл. № 47
(72) Энтони К. Скотес и Артур А. Сан-тилли (США)
(71) Американ Хоум Продактс Корпорейшн (США)
(53) 547.834.2.07 (088.8)
(56) 1. Гетероциклические соединения. Под ред. Р. Эльдерфильда. М., "Мир", 1965, с. 179.

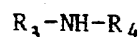
- (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 4-ЗАМЕ-
ЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АМИНО-3-КАРБ-
ЭТОКСИ- ИЛИ 3-ЦИАНО-1,2-ДИГИДРО-2-
-ОКСО-1,8-НАФТИРИДИНА ИЛИ ИХ СОЛЕЙ.
(57) Способ получения 4-замещенных
производных amino-3-карбэтокси-
или 3-циано-1,2-дигидро-2-оксо-1,8-
-нафтиридина общей формулы



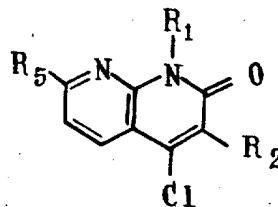
- где R_1 - метил, этил или аллил;
 R_2 - карбэтокси- или цианогруппа;
 R_3, R_4, N - этиламино-, диэтиламино-,
2-оксиэтилметиламино-,
3-диметиламинопропиламино-
группа, пирролидинил, пи-
перазинил, 4-метилпипера-

зинил, 4-фенилпиперазинил,
4-карбэтокси-пиперазинил,
4-(1-этил-1,2-дигидро-2-
-оксо-3-карбэтокси-7-метил-
-1,8-нафтиридирил-4)пипе-
разинил или 4-морфолинил;

R_5 - водород или метил,
или их солей, отличающей-
ся тем, что первичный или вторич-
ный амин общей формулы



где остаток R_3, R_4, N имеет указанные
значения,
взаимодействует с производным
4-хлор-1,8-нафтиридина общей форму-
лы



где R_1, R_2 и R_5 имеют указанные зна-
чения, и целевой продукт выделяют
в свободном виде или в виде соли.

Приоритет по при-
знакам:

18.04.79 при R_1 - этил или аллил;

R_2 - этиловый эфир кар-
боновой кислоты
или карбонитрил;

R_3, R_4, N - 4-метил-1-пи-
перазинил, 1-пирро-
лидинил, диэтил-
амино-, 4-морфоли-
нил, 4-фенил-1-пи-
перазинил, (2-ок-
сиэтил)метилами-
но-, 3-диметилами-

(19) **SU** (11) **1131469** **A**

нопропиламино,
этиламино, 1-пипе-
разинил, 4-(1-
-этил-1,2-дигидро-
-2-оксо-3-карбэток-
си-7-метил-1,8-

-нафтиридирил-4)-
пиперазинил и
4-карбэтокси-1-пи-
перазинил;

R_5 - водород или метил.

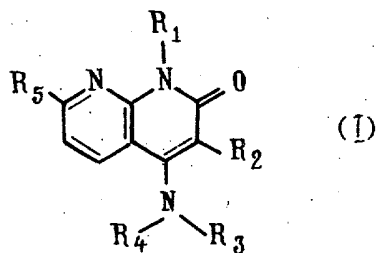
28.02.80 при R_4 - метил.

Изобретение относится к способу получения новых производных 4-амино-3-карбэтокси- или 3-циано-1,2-дигидро-2-оксо-1,8-нафтиридина, которые могут быть использованы при лечении пептических язвенных заболеваний в качестве желудочных антисекреторных агентов.

Известна реакция замещения галогена на аминогруппу в ароматическом ряду [1].

Целью изобретения является разработка на основе известного метода способа получения новых соединений, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Поставленная цель достигается способом получения 4-замещенных производных 4-амино-3-карбэтокси- или 3-циано-1,2-дигидро-2-оксо-1,8-нафтиридина общей формулы



где R_1 - метил, этил или аллил;

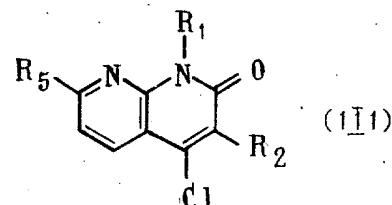
R_2 - карбэтокси- или цианогруппа;

R_3R_4N - этиламино-, диэтиламино-, 2-оксиэтилметиламино-, 3-диметиламинопропиламино-группа, пирролидинил, пиперазинил, 4-метилпиперазинил, 4-фенилпиперазинил, 4-карбэтоксипиперазинил, 4-(1-этил-1,2-дигидро-2-оксо-3-карбэтокси-7-метил-1,8-нафтиридирил-4)пиперазинил или 4-морфолинил;

R_5 - водород или метил, или их солей, заключающимся в том, что первичный или вторичный амин общей формулы



где остаток R_3R_4N имеет указанные значения, взаимодействует с производным 4-хлор-1,8-нафтиридина общей формулы



где R_1 , R_2 и R_5 имеют указанные значения, и целевой продукт выделяют в свободном виде или в виде соли.

Производные 1,8-нафтиридина общей формулы (I), содержащие основную аминогруппу в 4-положении, такую, как пиперазинильная и диалкиламиноалкильная группы, способны образовывать аддитивные соли кислот, причем такие соли удобным образом образуются из таких кислот, как соляная, бромистоводородная, серная, фосфорная, метансульфокислота, азотная, п-толуолсульфокислота, уксусная, лимонная, малеиновая, янтарная и аналогичные. Кроме того, соединения (I) в форме их свободной карбоновой кислоты могут быть превращены в соли щелочных или щелочноземельных металлов, а также аммония или первичного, вторичного или третичного алкиламина.

Каждый из противосекреторных агентов оказался активным в следующем испытании на желудочную противосекреторную активность.

Самцов крыс Чарльз Ривер штамма Sprague Dawley и имеющих вес тела 190-240 г лишают пищи в течение 24 ч, но дают им воду без ограничения до начала испытания. Группам по десять крыс каждая назначают лечение или контролем, или лекарством. Под эфирной анестезией и при вскрытии брюшной полости по средней линии осуществляют перевязывание пилорического отростка и назначают внутридуоденально или контрольный носитель (0,25 метилцеллюлоза), или лекарство в контрольном носителе. Через 4 ч после перевязывания пилоруса крыс умерщвляют путем удушения углекислым газом. Желудки удаляют и содержимое желудков помещают в градуированные центрифужные пробирки. Пробы содержимого желудков центрифугируют в течение 20 мин, и пробы, явно загрязненные пищей, кровью или фекалиями, отбрасывают. Регистрируют объем желудочной жидкости и измеряют концентрацию кислоты в 1,0-миллилитровых количествах проб с помощью электрометрического титрования до pH 7,0 0,1 н. гидроокиси натрия. По вычисленному количеству продукта объема желудка (мэкв/л) оценивают общее выделение кислоты (ОВК, мэкв/4 ч) на протяжении четырехчасового периода испытания. По этим данным осуществляют анализ отклонения для определения статистически значимого (р меньше 0,05) расхождения между контрольной и подвергнутой лечению лекарством группами.

Соединения могут назначаться с помощью обычных оральных или парентеральных методов приема в виде твердых веществ, жидкостей или изотонических растворов. Общепринятые вспомогательные вещества могут смешиваться с соединениями (I) для получения композиций и растворов для целей назначения, хотя считается целесообразным и желательным использование соединений в чистом виде или без добавок, иных, чем необходимы для целей создания подходящих фармацевтически приемлемых твердых или жидких дозированных единиц.

Следующие примеры иллюстрируют получение производных 1,8-нафтиридина общей формулы (I). Показатель желудочной противосекреторной активности лекарственного соединения

приводится в конце каждого примера. Эти данные, выраженные в виде ингибирования в процентах, показывают снижение секреции кислоты у обработанных лекарством групп по сравнению с контрольными группами при внутридуоденальном назначении 32 мг/кг испытуемого соединения.

Пример 1. Этиловый эфир 1-метил-1,2-дигидро-2-оксо-4-(1-пирролидинил)-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты.

Перемешиваемая смесь 2,7 г (0,01 моль) этилового эфира 4-хлор-1,2-дигидро-1-метил-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты, 0,7 г (0,01 моль) пирролидина и 1,06 г (0,01 моль) карбоната натрия в 25 мл этанола нагревается с обратным холодильником в течение 5 ч, фильтруется и фильтрат охлаждается льдом. Образующийся осадок собирается и растворяется в 20 мл этилацетата. Раствор разбавляется петролейным эфиром до появления мутности. Образующийся осадок собирается, давая 0,5 г продукта, т. пл. 118-120°C.

Найдено, %: С 63,46; Н 6,51; N 14,01.

$C_{16}H_{19}N_3O_3$.

Вычислено, %: С 63,77; Н 6,36; N 13,95.

Процент ингибирования 55%.

Пример 2. Этиловый эфир 1,7-диметил-1,2-дигидро-2-оксо-4-(1-пирролидинил)-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты.

4-Хлор-1,7-диметил-1,2-дигидро-2-оксо-1,8-нафтиридин вводится в реакцию с пирролидином по примеру 1, давая целевое соединение, т. пл. 108-111°C.

Найдено, %: С 64,78; Н 6,66; N 13,40.

$C_{17}H_{21}N_3O_3$.

Вычислено, %: С 64,74; Н 6,71; N 13,33.

Процент ингибирования 78%.

Пример 3. Этиловый эфир 1-метил-1,2-дигидро-4-(4-метил-1-пиперазинил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты.

Целевое соединение получают аналогично примеру 1 при применении N-метилпиперазина вместо пирролидина в качестве аминового реагента, т. пл. 231-234°C (разл.).

Найдено, %: С 54,19; Н 6,31;
N 14,74.

$C_{47}H_{23}ClN_4O_3 \cdot 1/2 H_2O$

Вычислено, %: С 54,33; Н 6,44;
N 14,91.

Процент ингибирования 74%.

Пример 4. Этиловый эфир
1,7-диметил-1,2-дигидро-4-(4-метил-
-1-пиперазинил)-2-оксо-1,8-нафтири-
дин-3-карбоновой кислоты.

Целевое соединение получают ана-
логично примеру 2 при замене пирро-
лидина N-метилпиперазином,
т. пл. 278-280°C (разл.).

Найдено, %: С 55,66; Н 6,51;
N 14,50.

$C_{48}H_{25}ClN_4O_3 \cdot 1/2 H_2O$

Вычислено, %: С 55,45; Н 6,72;
N 14,37.

Процент ингибирования 98%.

Пример 5. Этиловый эфир
1-этил-1,2-дигидро-4-(4-метил-1-пи-
перазинил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-
-карбоновой кислоты.

Целевое соединение получают ана-
логично примеру 1 из этилового эфи-
ра 4-хлор-1-этил-1,2-дигидро-2-ок-
со-1,8-нафтиридин-3- карбоновой кис-
лоты и N-метилпиперазина, т. пл. 230-
233°C.

Найдено, %: С 56,49; Н 6,59;
N 14,50.

$C_{48}H_{25}ClN_4O_3$

Вычислено, %: С 56,76; Н 6,62;
N 14,71.

Процент ингибирования 94%.

Пример 6. Этиловый эфир
1-аллил-1,2-дигидро-7-метил-2-оксо-
-4-(1-пирролидинил)-1,8-нафтиридин-
-3-карбоновой кислоты.

Целевое соединение получают из
этилового эфира 1-аллил-4-хлор-1,2-
-дигидро-7-метил-2-оксо-1,8-нафти-
ридин-3-карбоновой кислоты и пирро-
лидина аналогично примеру 1,
т. пл. 97-103°C.

Найдено, %: С 66,76; Н 6,88;
N 12,28.

$C_{49}H_{23}N_3O_3$

Вычислено, %: С 66,84; Н 6,79;
N 12,31.

Процент ингибирования 46%.

Пример 7. 1-Этил-1,2-ди-
гидро-7-метил-2-оксо-4-(1-пирролиди-
нил)-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил.

Целевое соединение получают
из 4-хлор-1-этил-1,2-дигидро-7-ме-
тил-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбо-

нитрила и пирролидина аналогично
примеру 1, т. пл. 211-213°C.

Найдено, %: С 68,24; Н 6,57;
N 19,84.

$C_{46}H_{18}N_4O$

Вычислено, %: С 68,06; Н 6,43;
N 19,85.

Процент ингибирования 41%.

Пример 8. Этиловый эфир
1-этил-1,2-дигидро-7-метил-2-оксо-
-4-(1-пирролидинил)-1,8-нафтиридин-
-3-карбоновой кислоты.

Целевое соединение получают ана-
логично примеру 1 из пирролидина
и этилового эфира 4-хлор-1-этил-
-1,2-дигидро-7-метил-2-оксо-1,8-
-нафтиридин-3-карбоновой кислоты,
т. пл. 113-115°C.

Найдено, %: С 65,67; Н 6,97;
N 12,82.

$C_{48}H_{23}N_3O_3$

Вычислено, %: С 65,63; Н 7,04;
N 12,76.

Процент ингибирования 83%.

Пример 9. Этиловый эфир
4-диэтиламино-1-этил-1,2-дигидро-
-7-метил-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-
-карбоновой кислоты.

Аналогично примеру 8 при исполь-
зовании диэтиламина вместо пирро-
лидина получают целевое соединение,
т. пл. 79-82°C.

Найдено, %: С 64,39; Н 7,40;
N 12,58.

$C_{48}H_{25}N_3O_3$

Вычислено, %: С 65,23; Н 7,60;
N 12,68.

Процент ингибирования 50%.

Пример 10. Этиловый эфир
1-этил-1,2-дигидро-7-метил-4-(4-мор-
фолинил)-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-
-карбоновой кислоты.

Аналогично примеру 8 при исполь-
зовании морфолина вместо пирролиди-
на получают целевое соединение,
т. пл. 129-131°C.

Найдено, %: С 62,47; Н 6,46;
N 11,99.

$C_{48}H_{23}N_3O_4$

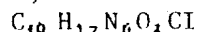
Вычислено, %: С 62,52; Н 6,71;
N 12,17.

Процент ингибирования 88%.

Пример 11. Хлоргидрат эти-
лового эфира 1-этил-1,2-дигидро-7-
-метил-4-(4-метил-1-пиперазинил)-2-
-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой
кислоты.

Аналогично примеру 8 из N-метилпиперазина получают целевое соединение, т. пл. 285–288°C (разл.).

Найдено, %: C 57,75; H 7,04;
N 14,27.



Вычислено, %: C 57,59; H 6,89;
N 14,19.

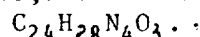
Процент ингибирования 85%.

Полученная соль превращается в свободное основание с помощью избытка карбоната натрия, которое затем омыляется стехиометрическим количеством гидроокиси натрия, давая натриевую соль карбоновой кислоты. Аналогично этиловый эфир может быть омылен стехиометрическим количеством гидроокиси калия.

Пример 12. Этиловый эфир 1-этил-1,2-дигидро-7-метил-2-оксо-4-(4-фенил-1-пиперазинил)-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты.

Аналогично примеру 8 из 1-фенилпиперазина получают целевое соединение, т. пл. 110–112°C.

Найдено, %: C 68,34; H 6,64;
N 13,35.

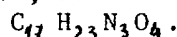


Вычислено, %: C 68,55; H 6,71;
N 13,33.

Пример 13. Этиловый эфир 1-этил-1,2-дигидро-4-[(2-оксизтил)-метиламино]-7-метил-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты.

Целевое соединение получают аналогично примеру 8 при замене пирролидина 2-метиламиноэтанолом, т. пл. 111–113°C.

Найдено, %: C 61,09; H 6,81;
N 12,63.



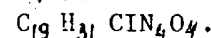
Вычислено, %: C 61,24; H 6,95;
N 12,61.

Процент ингибирования 52%.

Пример 14. Этиловый эфир 1-этил-1,2-дигидро-4-(3-диметиламинопропиламино)-7-метил-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты.

Целевое соединение получают аналогично примеру 8 при замене пирролидина 3-диметиламинопропиламино, т. пл. 75°C.

Найдено, %: C 55,25; H 7,37;
N 13,59.



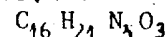
Вычислено, %: C 55,00; H 7,53;
N 13,50.

Процент ингибирования 32%.

Пример 15. Этиловый эфир 1-этил-1,2-дигидро-4-этиламино-7-метил-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты.

Целевое соединение получают аналогично примеру 8, но с заменой пирролидина этиламино, т. пл. 133–136°C.

Найдено, %: C 63,25; H 7,19;
N 13,87.



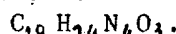
Вычислено, %: C 63,35; H 6,98;
N 13,85.

Процент ингибирования 70%.

Пример 16. Этиловый эфир 1-этил-1,2-дигидро-7-метил-2-оксо-4-(1-пиперазинил)-1,3-нафтиридин-3-карбоновой кислоты.

Аналогично примеру 9 при замене пирролидина пиперазином получают целевое соединение, т. пл. 137–139°C.

Найдено, %: C 62,76; H 6,83;
N 16,12.



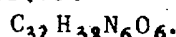
Вычислено, %: C 62,77; H 7,02;
N 16,27.

Процент ингибирования 98%.

Пример 17. Диэтиловый эфир 4,4-(1,4-пиперазинил) дис-1-этил-1,2-дигидро-7-метил-2-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты.

Аналогично примеру 8 с применением в качестве аминного реагента вместо пирролидина этилового эфира 1-этил-1,2-дигидро-7-метил-2-оксо-4-(1-пиперазинил)-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты получают целевое соединение, т. пл. 264–267°C.

Найдено, %: C 63,38; H 6,22;
N 13,75.



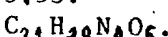
Вычислено, %: C 63,77; H 6,38;
N 13,96.

Процент ингибирования 21%.

Пример 18. Этиловый эфир 1-этил-1,2-дигидро-4-(4-карбэтокс-1-пиперазинил)-7-метил-6-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты.

Аналогично примеру 8 получают целевое соединение при замене пирролидина этилпиперазинокарбоксилатом в качестве аминного реагента, т. пл. 138–140°C.

Найдено, %: C 60,47; H 7,04;
N 13,53.



Вычислено, %: C 60,56; H 6,78;
N 13,45.