

(19) HU

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATALSZABADALMI  
LEÍRÁS

(11) 183 125

A bejelentés napja: (22) 80. 04. 17.

(21) (935/80)

A bejelentés elsőbbsége:

(33)  
US(32)  
79. 04. 18.  
80. 02. 28.(31)  
(31 255)  
(125 600)

A közzététel napja: (41) (42) 83. 07. 28.

Megjelent: (45) 86. 06. 30.

Nemzetközi  
osztályjelzet:  
(51) NSZÖ<sub>3</sub>C 07 D 471/04;  
C 07 D 295/14;  
C 07 D 241/04

Feltaláló(k): (72)

Scotese Anthony C., King of Prussia, Santilli Arthur, A., Haver-  
town, vegyészek, Pennsylvania, US

Szabadalmaz: (73)

American Home Products Corporation, New York, N. Y.,  
US

(54)

ELJÁRÁS 4-AMINO-3-(KARBOXI VAGY CIANO)-1,2-DIHDRO-2-OKSO-1,8-NAFTIRIDIN-SZÁRMAZÉKOK  
ELŐÁLLÍTÁSÁRA

## (57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az I általános képletű  
– ahol e képletben

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomszámú alkil-  
csoport, 5–6 szénatomszámú cikloalkilcsoport,  
3–5 szénatomszámú alkenil-csoport;

R<sup>2</sup> jelentése –CN, –CO<sub>2</sub>H, –CONH<sub>2</sub>, –CONHNH<sub>2</sub>  
csoport vagy –CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub> általános képletű csoport,  
mely utóbbiban R<sub>7</sub> jelentése 1–6 szénatomszámú  
alkilcsoport;

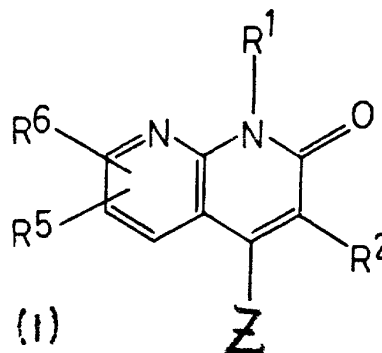
Z jelentése amino- vagy NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>-csoport, ahol

R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,  
1–6 szénatomszámú alkilcsoport, 1–4 szénatom-  
számú hidroxi-alkil-csoport, 4–8 szénatomszámú  
dialkil-amino-alkilcsoport, 2–4 szénatomszámú al-  
kanoilcsoport, 2–4 szénatomszámú halogén-alka-  
noil-csoport, vagy R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> a hozzájuk kapcsolódó  
nitrogénatommal együtt heterociklikus csoportot  
képez, amely lehet pirrolidinil-, piperidinil-, pipe-  
razinil-, 4-metil-piperazinil-, 4-fenil-piperazinil-,  
4 - [1-etil-1,2-dihidro-7-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-  
4-il-3-karbonsav-etilészter]-piperazinil-, 4-[rövid-  
szénláncú alkoxi]-karbonil-piperazinil-, morfolinil-  
csoport, –

R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomszámú alkil-  
csoport,

R<sup>6</sup> jelentése hidrogénatom-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naf-  
tiridin-származékok és azok savaddíciós sói előállít-  
ására.

A vegyületek gyomornedv-kiválasztást gátló szerek  
és a gyomorfekély kezelésére használhatók fel.



A találmány tárgya eljárás új 4-amino-3-(karboxi vagy ciano)-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin származékok előállítására, mely vegyületek gyomornedv-kiválasztást gátló szerek és felhasználhatók a gyomorfekély kezelésénél.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek gyomornedv-kiválasztást gátló képessége abban nyilvánul meg, hogy csökkentik (1) a gyomornedv össz-mennyiségét, (2) a hidrogénion-kiválasztást, vagy (3) a hidrogénion-koncentrációt. Ezen paraméterek bármelyikének csökkentése enyhíti a gyomorfekély általános legyengítő hatását. A gyomornedv-kiválasztást gátló hatással rendelkező vegyületek gyomorfekély gyógyítására és/vagy megelőző kezelésére való felhasználása célszerű és bevált eljárás.

A találmány eljárás az I általános képletű – ahol a képletben

$R^1$  jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomszámú alkil-csoport, 5–6 szénatomszámú cikloalkilcsoport, 3–5 szénatomszámú alkenilcsoport;

$R^2$  jelentése  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ;  $-\text{CONHNH}_2$  csoport vagy  $-\text{CO}_2\text{R}^7$  általános képletű csoport, mely utóbbiban  $R^7$  jelentése 1–6 szénatomszámú alkilcsoport;

Z jelentése amino- vagy  $\text{NR}_3\text{R}_4$ -csoport, ahol

$R^3$  és  $R^4$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–6 szénatomszámú alkilcsoport, 1–4 szénatomszámú hidroxil-alkil-csoport, 4–8 szénatomszámú dialkil-amino-alkilcsoport, 2–4 szénatomszámú alkanoilcsoport, 2–4 szénatomszámú halogén-alkanoil-csoport, vagy  $R^3$  és  $R^4$  a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt heterociklikus csoportot képez, amely lehet pirrolidinil-, piperidinil-, piperazinil-, 4-metil-piperazinil-, 4-fenil-piperazinil-, 4-[1-etil-1,2-dihidro-7-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-4-il-3-karbonsav-etilészter]-piperazinil-, 4-[rövidszénláncú alkoxil]-karbonil-piperazinil-, morfolinil-csoport-;

$R^5$  jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomszámú alkil-csoport,

$R^6$  jelentése hidrogénatom – 1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-származékok és azok savaddíciós sói előállítására, amely abban áll, hogy

a) olyan I általános képletű vegyületek előállítását esetén, ahol  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  jelentése a fenti, Z jelentése amino-csoport, valamely III általános képletű 2-amino-nikotino-nitril-származékot – ahol e képletben  $R^1$ ,  $R^5$  és  $R^6$  jelentése a fenti – egy malonsav-észterrel reagáltatva gyűrűzárást végzünk, kívánt esetben a kapott naftiridin-származékot alkil-halogeniddel reagáltatva a N-atomján helyettesítjük, kívánt esetben a 3-as helyzetű karbonsavészter-csoportot lúgos hidrolízissel karbonsav-csoporttá, hidrazinnal karbonsavhidraziddá, foszfor-halogenides, majd ammóniás kezeléssel cianocsoporttá, a ciano-csoportot vizes oxidációval karbonsavamid-csoporttá alakítjuk, kívánt esetben a bázis vegyületből savaddíciós sókat képzünk,

b) olyan I általános képletű vegyületek előállítását esetén, ahol Z jelentése  $-\text{NR}^3\text{R}^4$ -csoport, a többi szubsztituens jelentése a fenti – valamely II általános képletű 1,2-dihidro-2-oxo-4-halogén-1,8-naftiridin-származékot – ahol e képletben X jelentése halogénatom,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  és  $R^6$  jelentése a fenti – egy  $\text{NHR}^3\text{R}^4$  általános képletű primer vagy szekunder aminnal – ahol e képletben  $R^3$  és  $R^4$  jelentése a fenti, de egyszerre mindkettő nem jelenthet hidrogénatomot – reagáltatunk, vagy

olyan I általános képletű vegyületek előállítása esetén, ahol Z jelentése  $-\text{NR}^3\text{R}^4$  csoport, amelyen belül  $R^3$  és  $R^4$  egyikének vagy mindkettőnek jelentése 2–4 szénatomszámú alkanil- vagy halogén-alkanoil-csoport, valamely II általános képletű 1,2-dihidro-2-oxo-4-amino-1,8-naftiridin-származékot – ahol e képletben X jelentése aminocsoport,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  és  $R^6$  jelentése a fenti – a megfelelő halogén-alkanoil-halogeniddel, alkanoil-halogeniddel vagy halogénezett karbonsavanhidriddel reagáltatjuk, majd kívánt esetben a bázisvegyületből savaddíciós sókat képzünk.

Az ismertetésre kerülő gyomornedv-kiválasztást gátló szerek mindegyike hatásosnak bizonyult az alább ismertetett, tudományos körökben elismert, gyomornedv-kiválasztást gátló hatást meghatározó standard vizsgálatban:

190–240 g testsúlyú, Sprague-Dawley törzsbe tartozó him Charles River patkányokat a vizsgálat megkezdése előtt 24 órán át éheztetünk (vizet tetszés szerint adhatunk az állatoknak). Úgy a kontroll, mind a gyógyszeres kezelés céljára 10–10 patkányból álló csoportokat jelölünk ki. Éteres altatást alkalmazva hasi metszéssel gyomorszájlekötést hajtunk végre, és úgy a kontrollanyagot (0,25 metil-cellulóz), mind a kontrollanyagban levő hatóanyagot intraduodenális úton adjuk be. A gyomorszájlekötés után 4 órával a patkányokat széndioxiddal öljük meg. Az állatok gyomrát eltávolítjuk, és a gyomrok tartalmát mérőskálával ellátott centrifugatubusokba helyezzük. A mintákat 20 percig centrifugáljuk, és azokat, amelyek nyilvánvalóan élelemmel, vérrrel vagy ürülékkel szennyezettek, eldobjuk. Feljegyezzük a gyomornedv mennyiségét, és az egységesen 0,1 ml-es minták savkoncentrációját elektrometrikus titrálással mérjük, melyet 0,1 n-es nátrium-hidroxiddal végzünk 7,0 pH-értékre. A gyomornedv mennyiségével (milliekvivalens/l) besorozva kiszámítjuk a négyórás vizsgálati időszak alatti teljes savtermelést (TAO, milliekvivalens/4 óra). A kontrollcsoport és a gyógyszerrel kezelt csoportok közötti statisztikailag szignifikáns ( $p < 0,05$ ) deviació meghatározása érdekében elvégezzük az adatok szórásának elemzését.

A gyomornedv-kiválasztás gátlásán kívül néhány találmány szerinti eljárással előállított vegyület vizelethajtó hatással is rendelkezik, és hasznosak a vizelethajtós gyógymódot megkövetelő betegségek kezelésénél. Az ismertetett vegyületek közül azok rendelkeznek vizelethajtó hatással, amelyek képletében a 4-es helyzetben levő szubsztituens primer aminocsoport. A 4-amino-1,8-naftiridin-származékok általában a hidrokloro-triaziddal összehasonlítható hatást mutattak a standard, tudományos körökben elismert, Lipschitz és munkatársai által kidolgozott vizsgálat során (J. Pharmacol, Exp. Therap. 79, 97 (1945)), mely vizsgálatban 14–17 hetes (175–200 g súlyú), him, Sprague-Dawley patkányoknak egy napos éheztetés után orálisan, fiziológiás sóoldat formájában a vizsgálati vegyületből 25 ml/kg elsődleges dózist adunk be. Mindegyik vegyületet 8 patkánynak adjuk be, az összehasonlítás standardjaként 8 patkánynak adunk be 960 mg/kg karbamidot, valamint kontrollként további 8 patkánynak adunk be csak sóoldatot. Az állatokat anyagcsere-ketrecbe helyezzük – ketrecenként két patkány –, és a vizeletet 3 óránként gyűjtjük össze. Meghatározzuk a vizelet mennyiségét, nátrium- és káliumtartalmát, és az aktivitás meghatározása érdekében összehasonlítjuk a kontrollal.

Az ismertetett gyomornedv-kiválasztást gátló szerek gyógyászati célra történő alkalmazása függ az adagolás módjától, a kezelés alatt álló személy életkorától és test-

súlyától, valamint a betegség súlyosságától is. Ezért a gyomorfekély kezelését a kezelt egyénre szabva és kezelőorvos felügyelete alatt kell végezni. A 4-amino-1,8-naftiridin-származékok vizelethajtószertként történő felhasználását hasonlóképp kell szabályozni az adott egyénre. Ha a két betegség egyazon betegnél egyszerre lép fel, ami gyomorfekély-kezelést, valamint vizelethajtós kezelést is igényel, a 4-amino-1,8-naftiridin-származékok azzal a kifejezett előnnyel rendelkeznek, hogy mindkét betegség kezelését egyetlen vegyülettel végezhetjük. Ha a betegségek külön lépnek fel, a 4-amino-1,8-naftiridin-származékok második hatása a kezelés alkalmazhatóságára nézve nem jelent kizáró okot vagy ellenjavallatot.

A találmány szerinti vegyületek a hagyományos orális vagy parenterális úton adagolhatók szilárd anyag, folyadék vagy izotóniás sóoldatok formájában. A szakmában ismert hagyományos segédszerek adagolási célokat szolgáló készítmények és oldatok előállítására kombinálhatók a találmány szerinti vegyületekkel, jöllehet kívánatos és keresztülvihető a vegyületeknek önmagukban illetve tiszta állapotban való felhasználása.

A találmány szerinti gyomornedv-kiválasztást gátló szerek előállítására szolgáló intermedier 4-halogén-naftiridin prekursorok a (II) általános képlettel jellemezhetők.

A találmány szerinti 4-(helyettesített amino)-3-(karboxi vagy ciano)-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-származékok egy primer vagy szekunder aminnak egy megfelelően helyettesített 4-halogén-naftiridin prekursorral való reagáltatásával állíthatók elő. A 4-halogén alatt klór-, bróm- vagy jód-származékokat értünk. A 4-halogén-naftiridin prekursorokat hagyományos eljárásokkal állítjuk elő, melyek során a megfelelő 4-hidroxi-naftiridin 4-hidroxi-csoportját – például tionil-kloriddal – reagáltatva 4-klór-naftiridint kapunk. A 4-jód-naftiridineket egy 4-klór-naftiridin nátrium-jodiddal való reakciójával állítjuk elő, mely reakció megfelelő semleges oldószerben, például acetonban végzünk el.

Egy másik megoldás szerint a 4-(klór, bróm vagy jód)-naftiridineket közvetlenül előállíthatjuk a gyűrűn megfelelően helyettesített 4-amino-naftiridinek sósavban, hidrogén-bromidban vagy hidrogén-jodidban történő nitrozálásával.

A találmány szerinti eljárással 4-amino-3-karboxi-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-származékokat közvetlenül 2-(helyettesített amino)-nikotino-nitrilből állíthatjuk elő úgy, hogy egy rövidszénláncú alkil-malonil-kloriddal reagáltatjuk, majd ezután nátrium-alkoxiddal vagy egy ezzel analóg erős bázissal, például kálium-alkoxiddal vagy nátrium-hidriddel vagy nátrium-amiddal egy aprotikus oldószerben végrehajtunk egy Dieckman-féle gyűrűzárást (lásd: 1. reakcióegyenlet).

Alternatívaként, a 2-(helyettesített amino)-nikotino-nitril reagáltatható egy di(rövidszénláncú alkil)-malonát nátriumsójával, majd közvetlen savazással 4-amino-3-karboxi-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-származékot kapunk (2. reakcióegyenlet). Ha a 2. reakcióegyenletben  $R^1$  hidrogénatomot jelent, a terméket kezelhetjük egy rövidszénláncú alkálifém-alkoxiddal, és alkilezhetjük egy rövidszénláncú alkil-, alkenil- vagy alkinil-jodiddal, -bromiddal vagy -kloriddal ( $R^1X$ , ahol  $R^1$  1–6 szénatomot tartalmaz), így megkapjuk a fent ismertetett 1-(alkil, alkenil vagy alkinil)-4-amino-3-karboxi-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-származékokat (lásd: 3. reakcióegyenlet).

A 4-amino-3-(karboxi vagy ciano)-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-származékok is előállíthatók ammónia és egy megfelelően helyettesített 3-triklór-metil-4-klór-

1,8-naftiridin-származék reakciójával (lásd: 4. reakcióegyenlet).

A 3-triklór-metil-4-klór-1,8-naftiridin prekursor a megfelelő 3-etoxi-karbonil-4-hidroxi-naftiridin foszfor-pentakloriddal való reakciójával állítható elő (lásd: 5. reakcióegyenlet).

Az alábbi példákkal bemutatjuk a találmány szerinti termékek és köztitermékek előállítását. Mindegyik előállítási példa végén feltüntetjük a gyógyszer gyomornedv-kiválasztást gátló hatását jelző indexet. Ezek az adatok – amelyeket százalékos inhibíció formájában adtunk meg – a savkiválasztás csökkenését mutatják, melyet a gyógyszerrel kezelt személyeknek a kontroll-csoportokkal való összevetéséből számítottunk ki, amikor is a vizsgált vegyületből 32 mg/kg dózist alkalmaztunk.

### 1. példa

4-Amino-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin - 3-karbonsav-etilészter

4,14 g (0,18 grammatomsúly) nátrium 100 ml etanollal készült oldatához hozzáadtunk 28,8 g (0,18 mól) di-etyl-malonátot. 5 perces, szobahőmérsékleten végzett keverés után hozzáadtunk 7,14 g (0,06 mól) 2-aminonikotino-nitrilt, és az elegyet 6 órán át forraltuk visszafolyató hűtő alatt. Ezt követően az elegyet lehűtöttük, 100 ml vízzel hígítottuk, majd tömény sósavval savanyítottuk. Lehűlés után összegyűjtöttük a képződött csapadékot, és eldörzsöltük 1000 ml forrásban levő etanollal. A keveréket átszűrtük, és a szűrletet jégen lehűtöttük, így 2,9 g termék vált ki, amelynek olvadáspontja (egyidejű bomlással) 264–267 °C volt.

Analízis eredmények a  $C_{11}H_{11}N_3O_3$  összegképlet alapján:  
számított: C: 56,65; H: 4,76; N: 18,02;  
talált: C: 56,37; H: 4,79; N: 18,08.  
Százalékos inhibíció: 68 %.

### 2. példa

4-Amino-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav

Az előbbi reakcióból származó, forrásban levő etanollal oldható anyagot N,N-dimetil-formamidból átkristályosítottuk, így a megfelelő karbonsav kis mennyiségét nyertük ki, melynek olvadáspontja (egyidejű bomlással) 296–298 °C volt.

Analízis eredmények a  $C_9H_7N_3O_3$  összegképlet alapján:  
számított: C: 52,68; H: 3,44; N: 20,48;  
talált: C: 52,27; H: 3,72; N: 20,23.

### 3. példa

4-Klór-1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilészter

0,345 g (0,15 grammatomsúly) nátrium 30 ml etanollal készített oldatához hozzáadtunk 4,8 g dietyl-malonátot. Az elegyet 5 percig kevertük szobahőmérsékleten, majd egy forgó bepárlóban bepároltuk. A maradékot feloldottuk 30 ml N,N-dimetil-formamidban, és hozzáadtunk 2,67 g (0,015 mól) 1-metil-1H-4H-pirido[2,3-d]oxazin-2,4-diont, melyet az irodalomban ismert módon,

például a 4 187 309 sz. Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás szerint állítottuk elő. A reakcióelegyet 10 percig forraltuk visszafolyatós hűtő alatt, és a sűrű keveréket 100 ml vízben feloldottuk. Az oldatot tömény sósavval savanyítottuk, és a keletkező csapadékot összegyűjtöttük, levegőn szárítottuk, majd a kapott 1,2 g anyag kis hányadát etanolból átkristályosítottuk, így elemzésre szolgáló mintaként 4-hidroxi-1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilésztert nyertünk ki, melynek olvadáspontja 158–160 °C volt.

Analízis eredmények a  $C_{12}H_{12}N_2O_4$  összegképlet alapján:  
számított: C: 58,06; H: 4,87; N: 11,29;  
talált: C: 57,86; H: 4,85; N: 11,18.

1,7 g 4-hidroxi-1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilészter 25 ml foszforil(V)-kloriddal készített kevert elegyet két órán át forraltuk visszafolyatós hűtő alatt. A foszforil(V)-kloridot forgó bepárlóban eltávolítottuk, és a maradékot 100 ml jeges vízbe öntöttük. A keletkező csapadékot levegőn szárítottuk, majd az 1,9 g súlyú anyag kis hányadát kétszer átkristályosítottuk heptánból, így elemzési mintaként a cím szerinti vegyületet nyertük ki, melynek olvadáspontja 132–135 °C volt.

Analízis eredménye a  $C_{12}H_{11}ClN_2O_3$  összegképlet alapján:  
számított: C: 54,04; H: 4,16; N: 10,51;  
talált: C: 53,61; H: 4,16; N: 10,51.

#### 4. példa

1 - Metil-1,2-dihidro-2-oxo-4- (1-pirrolidinil) -1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilészter

2,7 g (0,01 mól) 4-klór-1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilésztert, 0,7 g (0,01 mól) pirrolidint és 1,06 g (0,01 mól) nátrium-karbonát 25 ml etanolal készített oldatot tartalmazó kevert elegyet 5 órán át forraltunk visszafolyatós hűtő alatt. Az elegyet leszűrtük, és a szűrletet jégben lehűtöttük. A keletkező csapadékot összegyűjtöttük, és feloldottuk 20 ml etil-acetátban. Az oldatot zavarosodásig hígítottuk petroléterrel. A képződött csapadékot összegyűjtöttük; a termék súlya 0,5 g, olvadáspontja 118–120 °C volt.

Analízis eredmények a  $C_{16}H_{19}N_3O_3$  összegképlet alapján:  
számított: C: 63,77; H: 6,36; N: 13,95;  
talált: C: 63,46; H: 6,51; N: 14,01.  
Százalékos inhibíció: 55 %.

#### 5. példa

1,7-Dimetil-1,2-dihidro-2-oxo-4- [1-pirrolidinil] -1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilészter

A 3. példa szerinti eljárással analóg módon előállított tionil-klorid és a megfelelő 4-hidroxi-származék reakciójával – 4-klór-1,7-dimetil-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin a 4. példa szerinti módon pirrolidinnel reagáltattunk, és 108–111 °C-os olvadáspontú cím szerinti terméket kaptunk.

Analízis eredmények a  $C_{17}H_{21}N_3O_3$  összegképlet alapján:  
számított: C: 64,74; H: 6,71; N: 13,33;  
talált: C: 64,78; H: 6,66; N: 13,40.  
Százalékos inhibíció: 78 %.

#### 6. példa

1 - Metil-1,2-dihidro-4- (4-metil-1-piperazinil) -2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilészter-hidroklorid

5 Amin reagensként pirrolidin helyett N-metil-piperazin alkalmazásával cím szerinti terméket állítottunk elő a 4. példa szerinti eljárással. Olvadáspont: 231–234 °C (bomlással).

Analízis eredmények a  $C_{17}H_{23}ClN_4O_3 \cdot 1/2 H_2O$  összegképlet alapján:  
számított: C: 54,33; H: 6,44; N: 14,91;  
talált: C: 54,19; H: 6,31; N: 14,74.  
Százalékos inhibíció: 74 %.

#### 7. példa

1,7 - Dimetil-1,2-dihidro-4- (4-metil-1-piperazinil) -2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilészter-hidroklorid  
20 N-metil-piperazinnal helyettesítve a pirrolidint, 278–280 °C-os olvadáspontú (bomlással) terméket állítottunk elő az 5. példa szerinti eljárással.

Analízis eredmények a  $C_{18}H_{25}ClN_4O_3 \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$  összegképlet alapján:  
számított: C: 55,45; H: 6,72; N: 14,37;  
talált: C: 55,66; H: 6,51; N: 14,50.  
Százalékos inhibíció: 98 %.

30

#### 8. példa

4- Amino-1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-1,8 - naftiridin-3-karbonsav-etilészter

35 A 9. példa szerinti eljárással etil-malonil-klorid 2-(metil-amino)-nikotino-nitrillel való reagáltatásával 203–206 °C-os olvadáspontú, cím szerinti terméket állítottunk elő.

Analízis eredmények a  $C_{12}H_{13}N_3O_3$  összegképlet alapján:  
számított: C: 58,29; H: 5,30; N: 17,00;  
talált: C: 57,96; H: 5,31; N: 17,16.  
százalékos inhibíció: 86 %.

45

#### 9. példa

4- Amino-1-etil-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilészter

50 4,4 g (0,03 mól) 2-(etil-amino)-nikotino-nitril [előállítása J. Org. chem. 19, 1633 (1954) alapján] 200 ml vízmentes dietiléterrel készített oldatához hozzáadtunk 2,25 g (0,015 mól) etil-malonil-kloridot. Két órá, szobahőmérsékleten végzett keverés után az elegyet leszűrtük. A szűrletet forgó bepárlóban bepároltuk, és a maradékot 20 ml etanolban feloldottuk. Ezt az oldatot hozzáadtuk 0,69 g (0,03 grammatomsúly) nátrium 100 ml etanolal készült oldatához. 5 perces, szobahőmérsékleten végzett keverés után az elegyet vízzel hígítottuk, majd tömény sósavval savanyítottuk. A képződött csapadékot összegyűjtöttük, levegőn szárítottuk, majd etil-acetátból átkristályosítottuk, így 1,8 g cím szerinti terméket nyertünk ki hemihidráttal formájában, melynek olvadáspontja 205–208 °C volt.

65 Egy másik megoldásként a 4-amino-1-etil-1,2-dihidro-

2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilésztert a következőképp állíthatjuk elő:

2,07 g (0,09 grammatomsúly) nátrium 75 ml abszolút etanollal készített oldatához hozzáadtunk 14,4 g (0,09 mól) dietil-malonátot. Az oldatot 5 percen át kevertük szobahőmérsékleten. Ezután 4,4 g (0,03 mól) 2-(etil-amino)-nikotino-nitrilt adtunk hozzá, és az elegyet 6 órán át forraltuk visszafolyató hűtő alatt. A képződött csapadékot összegyűjtöttük, szárítottuk, így 3,2 g anyagot nyertünk ki. Etanolból végzett kétszeri átkristályosítás után 1,1 g terméket kaptunk, melynek olvadáspontja 203–207 °C volt.

A 4-amino-1-etil-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilészter előállítására szolgáló harmadik módszer a következő:

0,026 mól nátrium-etoxid (0,6 g nátrium 200 ml etanolban) kevert oldatához hozzáadtunk 6 g (0,025 mól) 4-amino-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilésztert és 11,7 g (0,075 mól) etil-jodidot. A reakcióelegyet 4 órán át forraltuk visszafolyató hűtő alatt, majd leszűrtük. A szűrletet szárazra pároltuk, és a maradékot vízzel mostuk. A nyertermék súlya 2,3 g, olvadáspontja 194–198 °C volt, és az előbb ismertetett módokon előállított mintákkal összekeverve nem mutatott olvadáspontcsökkenést.

Analízis eredmények a  $C_{13}H_{15}N_3O_3 \cdot 1/2 H_2O$  összegképlet alapján:

számított: C: 57,77; H: 5,97; N: 15,55;

talált: C: 57,82; H: 5,97; N: 15,81.

Százalékos inhibíció: 89 %.

#### 10. példa

4 - Amino-1-etil-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-n-butilészter

A 9. példa szerinti eljárással – nátrium-di-n-butil-malonát és 2-(etil-amino)-nikotino-nitril felhasználásával – 117–120 °C-os olvadáspontú cím szerinti terméket állítottunk elő.

Analízis eredmények a  $C_{15}H_{19}N_3O_3$  összegképlet alapján:

számított: C: 62,26; H: 6,62; N: 14,52;

talált: C: 61,96; H: 6,50; N: 14,74.

Százalékos inhibíció: 85 %.

#### 11. példa

4 - Amino-1,2-dihidro-1-etil-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-hidrazid

2 g 4-amino-1-etil-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilészter, 20 ml etanol és 5 ml hidrazin kevert elegyét 4 órán át forraltuk visszafolyató hűtő alatt. A keveréket lehűtöttük, majd az oldhatatlan anyagot összegyűjtöttük és leszívattuk. A leszívás után visszamaradt anyagot etanolból átkristályosítva 1,1 g terméket kaptunk, melynek olvadáspontja 275–277 °C (bomlással) volt.

Analízis eredmények a  $C_{11}H_{13}N_5O_2$  összegképlet alapján:

számított: C: 53,43; H: 5,30; N: 28,33;

talált: C: 53,33; H: 5,47; N: 28,69.

Százalékos inhibíció: 88 %.

#### 12. példa

4 - Amino-1-etil-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav

2 g 4-amino-1-etil-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilészter, 20 ml 10 %-os vizes nátrium-hidroxid és 5 ml etanol kevert elegyét az észter elszappanosítása érdekében 3 órán át forraltuk visszafolyató hűtő alatt. Az oldatot lehűtöttük, majd jégeccel savanyítottuk. A képződött csapadékot összegyűjtöttük, levegőn szárítottuk, majd etanolból átkristályosítottuk, így 0,4 g 245–248 °C-os olvadáspontú terméket kaptunk.

Analízis eredmények a  $C_{11}H_{11}N_3O_3$  összegképlet alapján:

számított: C: 56,65; H: 4,75; N: 18,02;

talált: C: 56,41; H: 4,80; N: 18,04.

Százalékos inhibíció: 76 %.

A szabad karbonsav sztöchiometrikus mennyiségű nátrium-hidroxiddal, kálium-hidroxiddal, ammónium-hidroxiddal, dietil-aminnal és hasonló bázisokkal való kezelésével megkapjuk a megfelelő karbonsav sókat.

#### 13. példa

4 - (Diacetil-amino)-1-etil-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilészter

6 g 4-amino-1-etil-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilészter 100 ml acetil-kloriddal készült kevert elegyét 24 órán át forraltuk visszafolyató hűtő alatt. Az elegyet leszűrtük, és a szűrletet forgó bepárlóban bepároltuk. A maradékot 20 ml etil-acetátból átkristályosítva 2,9 g, 133–135 °C-os olvadáspontú terméket kapunk.

Analízis eredmények a  $C_{17}H_{19}N_3O_5$  összegképlet alapján:

számított: C: 59,12; H: 5,55; N: 12,17;

talált: C: 59,05; H: 5,55; N: 12,56.

Százalékos inhibíció: 47 %.

#### 14. példa

1-Etil-1,2-dihidro-4-(4-metil-1-piperazinil)-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilészter-hidroklorid

Reagensként 4-klór-1-etil-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilésztert és N-metil-piperazint használva, a 4. példa szerinti eljárással a nyers bázist kaptuk, majd ennek éteres oldatát éteres sósavval kezelve a cím szerinti terméket állítottunk elő, melynek olvadáspontja 230–233 °C volt.

Analízis eredmények a  $C_{18}H_{25}ClN_4O_3$  összegképlet alapján:

számított: C: 56,76; H: 6,62; N: 14,71;

talált: C: 56,49; H: 6,59; N: 14,50.

Százalékos inhibíció: 94 %.

#### 15. példa

4 - Amino-1-propil-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilészter

Reagensként 2-(propil-amino)-nikotino-nitrilt és etil-malonil-kloridot használva, a 9. példa szerinti eljárással cím szerinti terméket állítottunk elő, melynek olva-

dáspontja 165–168 °C volt.

Analízis eredmények a  $C_{14}H_{17}N_3O_3$  összegképlet alapján:  
számított: C: 61,08; H: 6,22; N: 15,26;  
talált: C: 61,02; H: 6,04; N: 15,19.  
Százalékos inhibíció: 79 %.

#### 16. példa

4 - Amino-1-izobutil-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilészter

Reagensekként 2- (izobutil-amino) -nikotino-nitrilt és etil-malonil-kloridot használva, a 9. példa szerinti eljárással cím szerinti terméket állítottunk elő, melynek olvadáspontja 157–159 °C volt.

Analízis eredmények a  $C_{15}H_{19}N_3O_3$  összegképlet alapján:  
számított: C: 62,26; H: 6,62; N: 14,52;  
talált: C: 62,03; H: 6,55; N: 14,56.  
Százalékos inhibíció: 81 %.

#### 17. példa

4 - Amino-1-ciklohexil-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilészter

Reagensekként 2- (ciklohexil-amino) -nikotino-nitrilt és etil-malonil-kloridot használva, a 9. példa szerinti eljárással cím szerinti terméket állítottunk elő, melynek olvadáspontja 172–175 °C volt.

Analízis eredmények a  $C_{17}H_{21}N_3O_3$  összegképlet alapján:  
számított: C: 64,74; H: 6,71; N: 13,33;  
talált: C: 64,36; H: 6,67; N: 12,99.  
Százalékos inhibíció: 68 %.

#### 18. példa

1 - Allil-4-amino-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilészter

Reagensekként 2-(allil-amino)-nikotino-nitrilt és etil-malonil-kloridot használva, a 9. példa szerinti eljárással cím szerinti terméket állítottunk elő, melynek olvadáspontja 161–164 °C volt.

Analízis eredmények a  $C_{14}H_{15}N_3O_3$  összegképlet alapján:  
számított: C: 61,53; H: 5,53; N: 15,38;  
talált: C: 61,29; H: 5,52; N: 15,48.  
Százalékos inhibíció: 85 %.

#### 19. példa

1 - Allil-1,2-dihidro-7-metil-2-oxo-4- (1-pirrolidinil)-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilészter

1-Allil-4-klór-1,2-dihidro-7-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilészter és pirrolidin reagáltatásával, a 4. példa szerinti eljárással cím szerinti terméket állítottunk elő, melynek olvadáspontja 97–103 °C volt.

Analízis eredmények a  $C_{19}H_{23}N_3O_3$  összegképlet alapján:  
számított: C: 66,84; H: 6,79; N: 12,31;  
talált: C: 66,73; H: 6,88; N: 12,28.  
Százalékos inhibíció: 46 %.

#### 20. példa

4 - [(Klór-acetil)-amino] -1,2-dihidro-2-oxo-1-allil-1,8-naftiridin-3-karbonsav-hidroklorid

5 A 18. példa szerinti terméknek klór-acetil-kloriddal történő reagáltatásával, melyet egy órán át tartó refluxátással végeztünk el, cím szerinti terméket állítottunk elő. A termék olvadáspontja: 145–148 °C.

Analízis eredmények a  $C_{14}H_{12}ClN_3O_4$  összegképlet alapján:  
számított: C: 52,33; H: 3,77; N: 13,08;  
talált: C: 51,99; H: 3,75; N: 13,15.  
Százalékos inhibíció: 41 %.

#### 21. példa

1 - Etil-1,2-dihidro-4- (trifluor-acetil-amino) -2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilészter

20 Cím szerinti terméket állítottunk elő a 9. példa szerinti termék és trifluor-ecetsavanhidrid reakciójával, melyet 3 órán át tartó refluxátással végeztünk el. A termék olvadáspontja 195–197 °C volt.

Analízis eredmények a  $C_{15}H_{14}F_3N_3O_4$  összegképlet alapján:  
számított: C: 50,42; H: 3,94; N: 11,76;  
talált: C: 50,25; H: 3,91; N: 11,77.  
Százalékos inhibíció: 88 %.

#### 22. példa

4 - Amino-1-etil-1,2-dihidro-7-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilészter

35 A 9. példa szerinti eljárással, 2-(etil-amino)-6-metil-nikotino-nitril és etil-malonil-klorid reagáltatásával cím szerinti terméket állítottunk elő, melynek olvadáspontja 196–198 °C volt.

Analízis eredmények a  $C_{14}H_{17}N_3O_3$  összegképlet alapján:  
számított: C: 61,08; H: 6,22; N: 15,26;  
talált: C: 60,96; H: 6,18; N: 15,35.  
Százalékos inhibíció: 76 %.

#### 23. példa

4 - Amino-1-etil-1,2-dihidro-7-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonitril

50 5,4 g (0,12 mól) vízmentes etil-amin 5 ml etanollal készült hideg oldatához hozzáadtunk 11,1 g (0,06 mól) 2-klór-6-metil-nikotinsav metilésztert [előállítását lásd JACS 74, 1915 (1952) irodalmi helyen]. A keveréket 5 órán át melegítettük gőzfürdőn egy üveg autoklávban.

55 A keveréket ezután forgó bepárlóban bepároltuk, és a maradékot 100 ml vízhez hozzáadva tömény ammónium-hidroxid-oldattal lúgosítottuk. Ezután a keveréket 100 ml kloroformmal extraháltuk. A kloroformos fázist magnézium-szulfát felett szárítottuk, leszűrtük, és bepárlással 2-(etil-amino)-6-metil-nikotinsav-metilésztert kaptunk olaj formájában, melyet további tisztítás nélkül használtunk fel.

Elemzés céljából hidroklorid sót állítottunk elő úgy, hogy néhány ml szabad bázist feloldottunk etil-acetátban, és cseppenként hozzáadtunk egy sósavra nézve tel-

tett dietil-éteres oldatot. Néhány csepp etanolt adtunk az elegyhez. A képződött szilárd anyagot szűrővel eltávolítottuk, etil-acetát/etanol elegyből átkristályosítottuk, végül 56 °C-on vákuumban szárítottuk. Olvadáspont: 123–125 °C.

Analízis eredmények a  $C_{10}H_{15}ClN_2O_2$  összegképlet alapján:

számított: C: 52,06; H: 6,12; N: 12,15;  
talált: C: 51,69; H: 6,44; N: 12,00.

3,98 g (0,02 mól) 2-(etil-amino)-6-metil-nikotinsav-etilészter 50 ml vízmentes dietiléterrel készült oldathoz hozzáadtunk 1,5 g (0,01 mól) etil-malonil-kloridot. Az elegyet egy órán át kevertük szobahőmérsékleten. A keveréket leszűrjük, és a szűrletet forgó bepárlóban bepároltuk. A maradékot hozzáadtuk 0,23 g nátrium 50 ml abszolút etanollal készült oldatához, és 5 percig melegítettük. A keveréket lehűtöttük, az oldhatatlan anyagot összegyűjtöttük, majd vízben feloldottuk. A vizes oldat jégecettel történő savanyításakor képződött csapadékot összegyűjtöttük, levegőn szárítottuk, majd heptánból átkristályosítottuk, így 1,2 g 1-etil-1,2-dihidro-4 - hidroxil-7-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilésztert kaptunk, melynek olvadáspontja 147–151 °C volt.

Analízis eredmények a  $C_{14}H_{16}N_2O_4$  összegképlet alapján:

számított: C: 60,86; H: 5,84; N: 10,14;  
talált: C: 60,88; H: 6,00; N: 9,99.

1 g 1-etil-1,2-dihidro-4-hidroxil-7-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilészterhez hozzáadtunk 20 g foszfor-pentakloridot. A reakció exotermé vált. 10 perc eltelte után a reakcióelegyet melegítettük, majd egy órán át refluxáltattuk. A forró oldatot 100 ml jégre öntöttük, és a keveréket 50 ml dietiléterrel extraháltuk. Az éteres fázist magnézium-szulfát felett szárítottuk, leszűrjük, majd forgó bepárlóban bepároltuk. A maradékot etil-acetátból átkristályosítva 0,1 g 4-klór-1-etil-7-metil-3-(triklór-metil)-1,8-naftiridin-2-(1H)-on terméket kaptunk, melynek olvadáspontja 158–160 °C volt.

Analízis eredmények a  $C_{12}H_{10}Cl_4N_2O$  összegképlet alapján:

számított: C: 42,38; H: 2,96; N: 8,24;  
talált: C: 42,62; H: 3,04; N: 8,26.

7,5 g 4-klór-1-etil-7-metil-3-(triklór-metil)-1,8-naftiridin-2-(1H)-on 200 ml etanollal telített ammóniaoldattal készült kevert elegyét 6 órán át forraltuk visszafolyatós hűtő alatt. Ezt követően a keveréket lehűtöttük, és a képződött csapadékot összegyűjtés után etanolból kétszer átkristályosítottuk, így 0,3 g cím szerinti terméket kaptunk, melynek olvadáspontja 300 °C felett volt.

Analízis eredmények a  $C_{12}H_{12}N_4O$  összegképlet alapján:

számított: C: 63,14; H: 5,30; N: 24,55;  
talált: C: 62,96; H: 5,47; N: 24,64.

Százalékos inhibíció: 53 %.

#### 24. példa

4 - Amino-1-etil-1,2-dihidro-7-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karboxamid 60

Az előző példa szerinti reakció szűrletét vízzel hígítottuk. A képződött csapadékot összegyűjtöttük, levegőn szárítottuk, és etanolból átkristályosítva 0,2 g terméket kaptunk, melynek olvadáspontja 263–266 °C volt.

Analízis eredmények a  $C_{12}H_{14}N_4O_2$  összegképlet alapján:

számított: C: 58,52; H: 5,73; N: 22,75;

talált: C: 58,38; H: 5,39; N: 22,37.

5 Százalékos inhibíció: 57 %.

#### 25. példa

1 - Etil-1,2-dihidro-7-metil-2-oxo-4-(1-pirrolidinil)-1,8-naftiridin-3-karbonitril

1 - Etil-1,2-dihidro-4-hidroxil-7-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilészter (23. példa) etanolos ammóniával való reagáltatásával, majd a kapott 3-karboxamid-származék foszfor-oxi-kloriddal való reagáltatásával 4-klór-1-etil-1,2-dihidro-7-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonitrilt állítottunk elő, melyet pirrolidinnel reagáltatva, a 4. példa szerinti eljárással a cím szerinti terméket állítottunk elő, melynek olvadáspontja 211–213 °C volt.

Analízis eredmények a  $C_{16}H_{18}N_4O$  összegképlet alapján:

számított: C: 68,06; H: 6,43; N: 19,85;

talált: C: 68,24; H: 6,57; N: 19,84.

Százalékos inhibíció: 41 %.

#### 26. példa

1 - Etil-1,2-dihidro-7-metil-2-oxo-4-(1-pirrolidinil)-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilészter

Cím szerinti terméket állítottunk elő a 4. példa szerinti eljárással, pirrolidin és 4-klór-1-etil-1,2-dihidro-7-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilészter felhasználásával. Az utóbbi vegyületet a megfelelő 4-hidroxil-vegyület tionil-kloriddal való reagáltatásával (5. példa szerint) állítottunk elő. A termék olvadáspontja 113–115 °C volt.

Analízis eredmények a  $C_{18}H_{23}N_3O_3$  összegképlet alapján:

számított: C: 65,63; H: 7,04; N: 12,76;

talált: C: 65,67; H: 6,97; N: 12,82.

Százalékos inhibíció: 83 %.

#### 27. példa

4 - Dietil-amino-1-etil-1,2-dihidro-7-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilészter

A 26. példa szerinti eljárással, pirrolidin helyett dietilamin felhasználásával, 79–82 °C-os olvadáspontú, cím szerinti terméket állítottunk elő.

Analízis eredmények a  $C_{18}H_{25}N_3O_3$  összegképlet alapján:

számított: C: 65,23; H: 7,60; N: 12,68;

talált: C: 64,89; H: 7,40; N: 12,58.

55 Százalékos inhibíció: 50 %.

#### 28. példa

1 - Etil-1,2-dihidro-7-metil-4-(4-morfolinil)-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilészter

Pirrolidin helyett morfolint használva, a 26. példa szerinti eljárással cím szerinti terméket állítottunk elő. Olvadáspont: 129–131 °C.

Analízis eredmények a  $C_{18}H_{23}N_3O_4$  összegképlet alapján:  
számított: C: 62,52; H: 6,71; N: 12,17;  
talált: C: 62,47; H: 6,46; N: 11,99.  
Százalékos inhibíció: 88 %.

### 29. példa

1 - Etil-1,2-dihidro-7-metil-4- (4-metil-1-piperazinil) - 2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilészter - hidroklorid  
Pirrolidin helyett N-metil-piperazint használva, a 26. példa szerinti eljárással cím szerinti terméket állítottunk elő. Olvadáspont: 285–288 °C (bomlással).

Analízis eredmények a  $C_{19}H_{27}N_4O_3Cl$  összegképlet alapján:  
számított: C: 57,59; H: 6,89; N: 14,19;  
talált: C: 57,75; H: 7,04; N: 14,27.  
Százalékos inhibíció: 85 %.

### 30. példa

1 - Etil-1,2-dihidro-7-metil-2-oxo-4-(4-fenil-1-piperazinil)-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilészter

Pirrolidin helyett 1-fenil-piperazint használva, a 26. példa szerinti eljárással cím szerinti terméket állítottunk elő, melynek olvadáspontja 110–112 °C volt.

Analízis eredmények a  $C_{24}H_{28}N_4O_3$  összegképlet alapján:  
számított: C: 68,55; H: 6,71; N: 13,33;  
talált: C: 68,34; H: 6,64; N: 13,35.

### 31. példa

1 - Etil-1,2-dihidro-4- [(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-7-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilészter

Pirrolidin helyett 2-metil-amino-etanol használva, a 26. példa szerinti eljárással cím szerinti terméket állítottunk elő, melynek olvadáspontja 111–113 °C volt.

Analízis eredmények a  $C_{17}H_{23}N_3O_4$  összegképlet alapján:  
számított: C: 61,24; H: 6,95; N: 12,61;  
talált: C: 61,09; H: 6,81; N: 12,63.  
Százalékos inhibíció: 52 %.

### 32. példa

1 - Etil-1,2-dihidro-4-[3-(dimetil-amino)-propil-amino]-7-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilészter - hidroklorid

Pirrolidin helyett 3-(dimetil-amino)-propil-amint használva, a 26. példa szerinti eljárással cím szerinti terméket állítottunk elő, melynek olvadáspontja 75 °C volt.

Analízis eredmények a  $C_{19}H_{31}ClN_4O_4$  összegképlet alapján:  
számított: C: 55,00; H: 7,53; N: 13,50;  
talált: C: 55,25; H: 7,37; N: 13,59.  
Százalékos inhibíció: 32 %.

### 33. példa

1 - Etil-1,2-dihidro-4-etil-amino-7-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilészter

5 Pirrolidin helyett etil-amint használva, a 26. példa szerinti eljárással cím szerinti terméket állítottunk elő, melynek olvadáspontja 133–136 °C volt.

Analízis eredmények a  $C_{16}H_{21}N_3O_3$  összegképlet alapján:

10 számított: C: 63,35; H: 6,98; N: 13,85;  
talált: C: 63,25; H: 7,19; N: 13,87.  
Százalékos inhibíció: 70 %.

### 34. példa

1 - Etil-1,2-dihidro-7-metil-2-oxo-4-(1-piperazinil)-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilészter

20 Pirrolidin helyett piperazint használva a 26. példa szerinti eljárással cím szerinti terméket állítottunk elő, melynek olvadáspontja 137–139 °C volt.

Analízis eredmények a  $C_{18}H_{24}N_4O_3$  összegképlet alapján:

25 számított: C: 62,77; H: 7,02; N: 16,27;  
talált: C: 62,76; H: 6,83; N: 16,12.  
Százalékos inhibíció: 98 %.

### 35. példa

4,4 - (Piperazin-1,4-diil) -bis(1-etil-1,2-dihidro-7-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav)-dietilészter

35 Megismételtük a 26. példa szerinti eljárást, melyhez amin reagensként pirrolidin helyett 1-etil-1,2-dihidro-7-metil-2-oxo-4- (1-piperazinil) -1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilésztert használtunk. A termék olvadáspontja: 264–267 °C.

Analízis eredmények a  $C_{32}H_{38}N_6O_6$  összegképlet alapján:

40 számított: C: 63,77; H: 6,36; N: 13,95;  
talált: C: 63,38; H: 6,22; N: 13,75.  
Százalékos inhibíció: 21 %.

### 36. példa

1 - Etil-1,2-dihidro-4- (4-etoxi-karbonil-1-piperazinil)-7-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etilészter

50 A 26. példa szerinti eljárással cím szerinti terméket állítottunk elő. Az előállítás során amin reagensként pirrolidin helyett N-piperazino-karboxilátot használtunk. Olvadáspont: 138–140 °C.

Analízis eredmények a  $C_{21}H_{28}N_4O_5$  összegképlet alapján:

55 számított: C: 60,56; H: 6,78; N: 13,45;  
talált: C: 60,47; H: 7,04; N: 13,53.

### Szabadalmi igénypontok

60 1. Eljárás az I általános képletű – ahol a képletben  $R^1$  jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomszámú alkilcsoport, 5–6 szénatomszámú cikloalkilcsoport, 3–5 szénatomszámú alkenil-csoport;

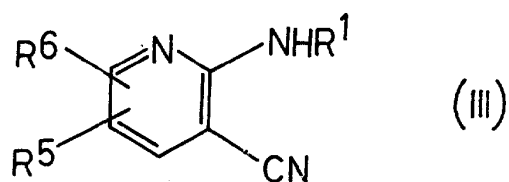
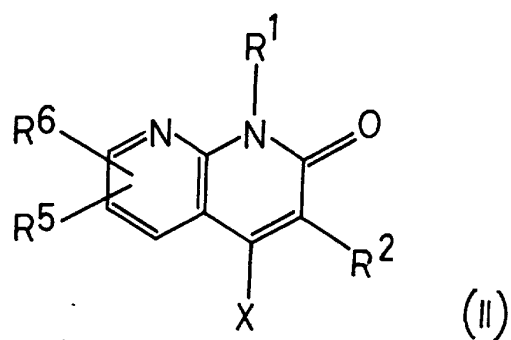
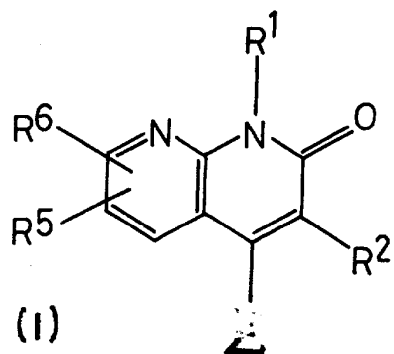


- $R^2$  jelentése  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONHNH}_2$  csoport vagy  $-\text{CO}_2\text{R}^7$  általános képletű csoport, mely utóbbiban  $R^7$  jelentése 1–6 szénatomszámú alkilcsoport;
- $Z$  jelentése amino- vagy  $\text{NR}_3\text{R}_4$ -csoport, ahol  $R^3$  és  $R^4$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–6 szénatomszámú alkilcsoport, 1–4 szénatomszámú hidroxil-alkilcsoport, 4–8 szénatomszámú dialkil-amino-alkilcsoport, 2–4 szénatomszámú alkanoilcsoport, 2–4 szénatomszámú halogén-alkanoil-csoport, vagy  $R^3$  és  $R^4$  a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt heterociklikus csoportot képez, amely lehet pirrolidinil-, piperidinil-, piperazinil-, 4-metil-piperazinil-, 4-fenil-piperazinil-, 4-[1-etil-1,2-dihidro-7-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-4-il-3-karbonsav-etilészter]-piperazinil-, 4-[rövidszénláncú alkoxi]-karbonil-piperazinil-, morfolinil-csoport;
- $R^5$  jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomszámú alkilcsoport;
- $R^6$  jelentése hidrogénatom – 1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-származékok és azok savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy
- a) olyan I általános képletű vegyületek előállítása esetén, ahol  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  jelentése a fenti,  $Z$  jelentése amino-csoport, valamely III általános képletű 2-aminonikotino-nitril-származékot – ahol e képletben  $R^1$ ,  $R^5$  és  $R^6$  jelentése a fenti – egy malonsav-észterrel, előnyösen (rövidszénláncú alkil)-malonil-halogeniddel vagy alkilfém-di-(rövidszénláncú alkil)-malonsavészterrel reagáltatva gyűrűzárást végzünk, kívánt esetben a kapott naftiridin-származékot alkil-halogeniddel reagáltatva  $^1\text{N}$ -atomján helyettesítjük, kívánt esetben a 3-as helyzetű karbonsavészter-csoportot lúgos hidrolízissel karbonsav-csoporttá, hidrazinnal karbonsavhidraziddá, foszforhalogenides, majd ammóniás kezeléssel cianocsoporttá, a ciano-csoportot vizes oxidációval karbonsavamid-csoporttá alakítjuk, kívánt esetben a bázis vegyületből savaddíciós sókat képzünk,
- b) olyan I általános képletű vegyületek előállítása esetén, ahol  $Z$  jelentése  $-\text{NR}^3\text{R}^4$ -csoport, a többi szubsztituens jelentése a fenti, valamely II általános képletű 1,2-dihidro-2-oxo-4-halogén-1,8-naftiridin-származékot – ahol e képletben  $X$  jelentése halogénatom,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  és  $R^6$  jelentése a fenti – egy  $\text{NHR}^3\text{R}^4$  általános képletű primer vagy szekunder aminnal – ahol e képletben  $R^3$  és  $R^4$  jelentése a fenti, de egyszerre mindkettő nem jelenthet hidrogénatomot – reagáltatjuk, vagy olyan I általános képletű vegyületek előállítása esetén, ahol  $Z$  jelentése  $-\text{NR}^3\text{R}^4$  csoport, amelyen belül  $R^3$  és  $R^4$  egyikének vagy mindkettőnek jelentése 2–4 szénatomszámú alkanoil- vagy halogén-alkanoil-csoport, valamely II általános képletű 1,2-dihidro-2-oxo-4-amino-1,8-naftiridin-származékot – ahol e képletben  $X$  jelentése
- amino-csoport,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  és  $R^6$  jelentése a fenti – a megfelelő halogén-alkanoil-halogeniddel, alkanoil-halogeniddel vagy halogénezett karbonsavanhidriddel reagáltatjuk, majd kívánt esetben a bázis-vegyületből savaddíciós sókat képzünk. (Elsőbbség napja: 1980. 02. 20.)
2. Eljárás az I általános képletű – ahol a képletben  $R^1$  jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomszámú alkilcsoport, 5–6 szénatomszámú cikloalkilcsoport, 3–5 szénatomszámú alkenil-csoport;
- $R^2$  jelentése  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CONH}_2$ -csoport vagy  $-\text{CO}_2\text{R}^7$  általános képletű csoport, mely utóbbiban  $R^7$  jelentése 1–6 szénatomszámú alkilcsoport;
- $Z$  jelentése amino- vagy  $\text{NR}^3\text{R}^4$ -csoport, ahol  $R^3$  és  $R^4$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–6 szénatomszámú alkilcsoport, 1–4 szénatomszámú hidroxil-alkil-csoport, 4–8 szénatomszámú dialkil-amino-alkilcsoport, vagy  $R^3$  és  $R^4$  a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt heterociklikus csoportot képez, amely lehet pirrolidinil-, piperidinil-, piperazinil-, 4-metil-piperazinil-, 4-fenil-piperazinil-, 4-[1-etil-1,2-dihidro-7-metil-2-oxo-1,8-naftiridin-4-il-3-karbonsav-etilészter]-piperazinil-, 4-[rövidszénláncú alkoxi]-karbonil-piperazinil-, morfolinil-csoport, –
- $R^5$  jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomszámú alkilcsoport,
- $R^6$  jelentése hidrogénatom – 1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-származékok és azok savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy
- a) olyan I általános képletű vegyületek előállítása esetén, ahol  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  jelentése a fenti,  $Z$  jelentése amino-csoport, valamely III általános képletű 2-aminonikotino-nitril-származékot – ahol e képletben  $R^1$ ,  $R^5$  és  $R^6$  jelentése a fenti – egy malonsav-észterrel, előnyösen (rövidszénláncú alkil)-malonil-halogeniddel vagy alkilfém-di-(rövidszénláncú alkil)-malonsavészterrel reagáltatva gyűrűzárást végzünk, kívánt esetben a kapott naftiridin-származékot alkil-halogeniddel reagáltatva  $^1\text{N}$ -atomján helyettesítjük, kívánt esetben a 3-as helyzetű karbonsavészter-csoportot lúgos hidrolízissel karbonsav-csoporttá, foszforhalogenides, majd ammóniás kezeléssel cianocsoporttá, a ciano-csoportot vizes oxidációval karbonsavamid-csoporttá alakítjuk, kívánt esetben a bázis vegyületből savaddíciós sókat képzünk,
- b) olyan I általános képletű vegyületek előállítása esetén, ahol  $Z$  jelentése  $-\text{NR}^3\text{R}^4$ -csoport, a többi szubsztituens jelentése a fenti, valamely II általános képletű 1,2-dihidro-2-oxo-4-halogén-1,8-naftiridin-származékot – ahol e képletben  $X$  jelentése halogénatom  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  és  $R^6$  jelentése a fenti – egy  $\text{NHR}^3\text{R}^4$  általános képletű primer vagy szekunder aminnal – ahol e képletben  $R^3$  és  $R^4$  jelentése a fenti, de egyszerre mindkettő nem jelenthet hidrogénatomot – reagáltatjuk, majd kívánt esetben a bázis-vegyületből savaddíciós sókat képzünk. (Elsőbbsége: 1979. 04. 19.)

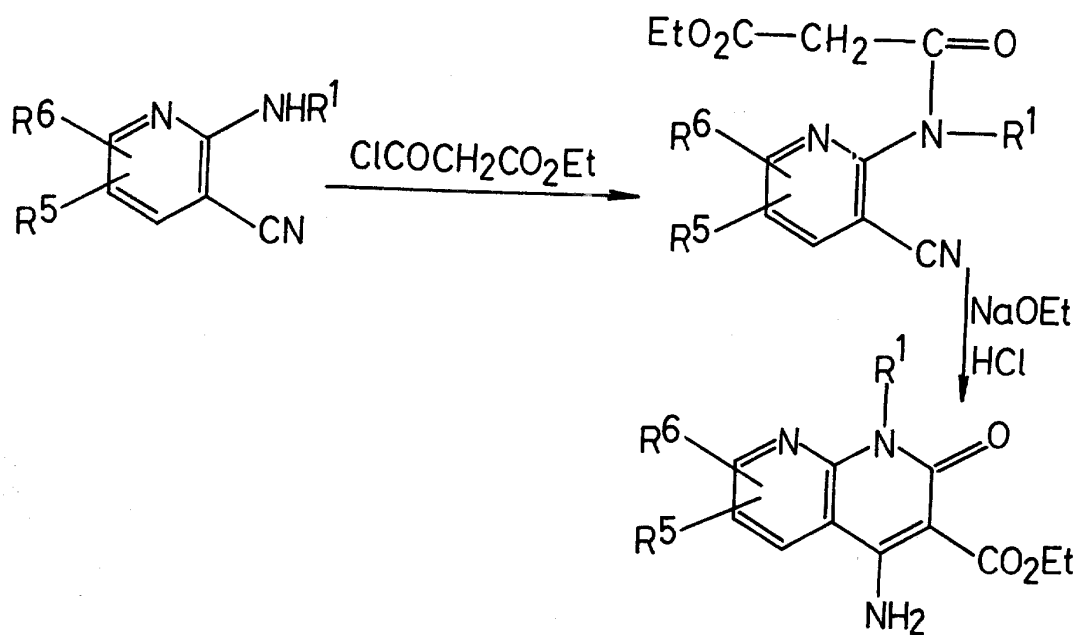
3 db ábra

Felelős kiadó: Himer Zoltán osztályvezető  
Megjelent a Műszaki Könyvkiadó gondozásában  
80. Áfész-Sokszorosítótűzem, Vác, 614/5/86.

NSZO<sub>3</sub>: C 07 D 471/04;  
C 07 D 295/14;  
C 07 D 241/04

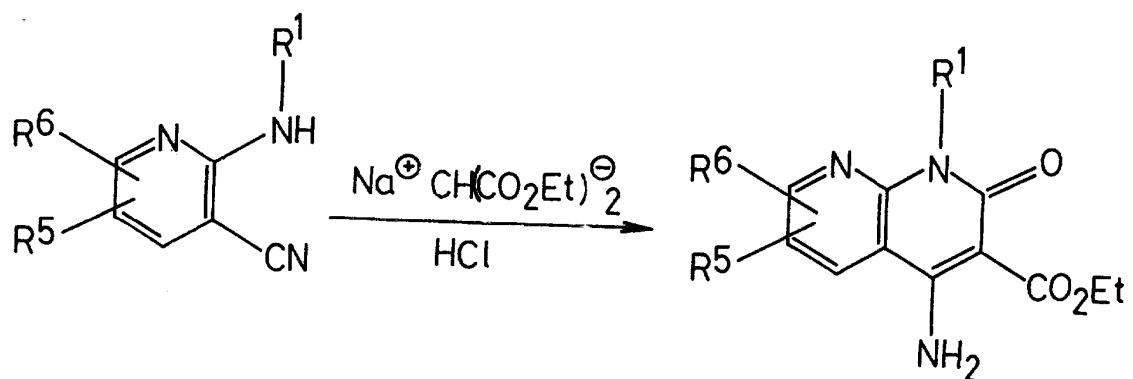


### 1. reakcióegyenlet

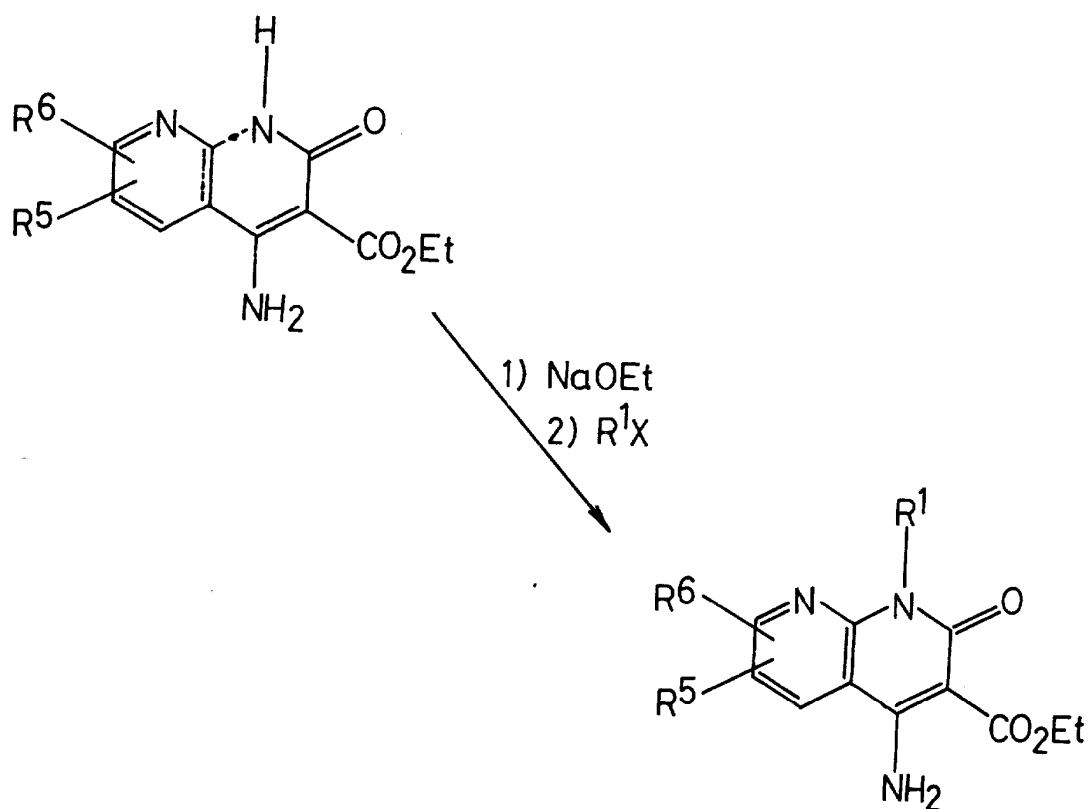


NSZO<sub>3</sub>: C 07 D 471/04;  
C 07 D 295/14;  
C 07 D 241/04

## 2. reakcióegyenlet

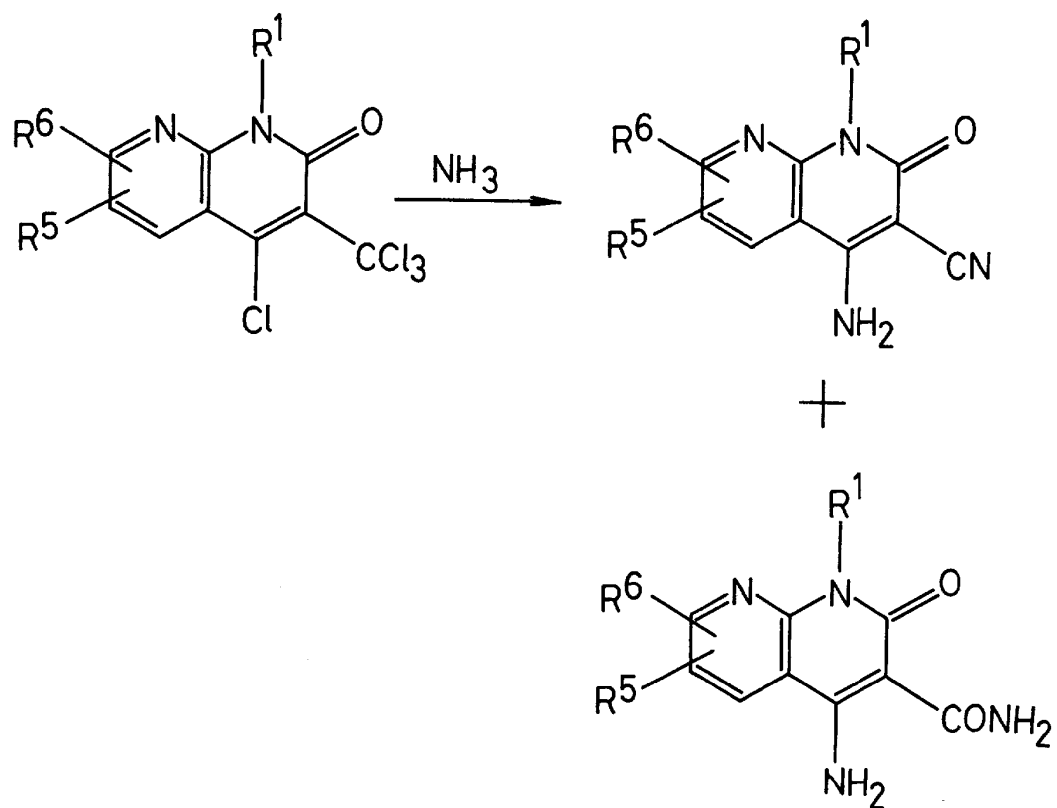


## 3. reakcióegyenlet



NSZO<sub>3</sub>: C 07 D 471/04;  
C 07 D 295/14;  
C 07 D 241/04

#### 4. reakcióegyenlet



#### 5. reakcióegyenlet

