

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 801229 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 801229

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D471/04

(22) Tekemispäivä - Ingningsdag - Filing date **17.04.1980**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **17.04.1980**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.01.1981**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

18.04.1979 US 31255 28.02.1980 US 125,600

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • American Home Products Corporation, 685 Third Avenue, New York, NY 10017, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Scotese, Anthony Carmen, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Santilli, Arthur A., United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

4-amino-3-karboksi- tai syano-1,2- dihydro-2-okso-1,8- naftyridiini johdannaisia.

4-amino-3-karboxi eller cyano-1,2- dihydro-2-oxo-1,8-naftyridinderivat.

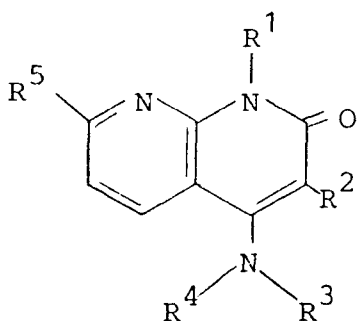
American Home Products Corporation, 685 Third Avenue, New York,
N.Y. 10017, Yhdysvallat

Menetelmä antisekretoristen 4-amino-3-karboksi-1,2-dihydro-1,8-naftyridiini-2-onien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av antisekretoriska 4-amino-3-karboxi-1,2-dihydro-1,8-naftyridin-2-oner

Keksintö koskee menetelmää substituoituja 4-amino-3-karboksi-1,2-dihydro-2-okso-1,8-naftyridiinijohdannaisten valmistamiseksi, jotka toimivat antisekretorisina eli mahanesteen erityistä estävinä aineina ja ovat hyödyllisiä sulatushaavauman hoidossa.

Keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden antisekretoriset ominaisuudet vaikuttavat alentaen (1) mahanesteen kokonaistilavuutta, (2) vetyionieritystä tai (3) vetyioniväkevyyttä. Jonkin edellisen parametrin alentaminen auttaa vaimentamaan sulatushaavauman uuvuttavaa vaikutusta. Eritystä antisekretorisesti aktiivisten yhdisteiden käyttö sulatushaavauman hoito- ja/tai ehkäisykäsittelyssä on vakiintunut, hyödyllinen menettely.

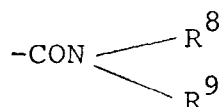
Keksinnön mukaisesti valmistetaan antisekretorisia yhdisteitä, joiden kaava on:



jossa

R^1 on vetyatomi, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, 5-6 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyliryhmä, 3-6 hiiliatomia sisältävä alken-(3,4,5 tai 6)-yyliiryhmä tai 3-6 hiiliatomia sisältävä alkyn-(3,4,5 tai 6)-yyliiryhmä;

R^2 on $-\text{CO}_2R^7$, jossa R^7 on vetyatomi tai 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, $-\text{CONHNH}_2$ tai



jossa

R^8 ja R^9 tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyatomia tai 1-6 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää;

R^3 ja R^4 tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyatomia, 1-6 hiiliä, 2-4 hiiliatomia sisältävää alkanoyyliryhmää tai 2-4 hiiliatomia sisältävää halogeenialkanoyyliryhmää;

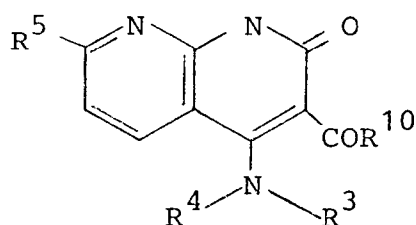
R^5 on vetyatomi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, halogeeniatomi, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyliaminoryhmä tai 1-6 hiiliatomia sisältävä alkoksiryhmä;

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

DE-hakemusjulkaisusta 2 322 350 ja US-patenttijulkaisusta 3 993 656 tunnetaan 1,2-dihydro-2-okso-1,8-naftyridiinijohdannaisia, joissa voi 3-asemassa olla karboksyylihapo- tai -esteriryhmä ja 6-asemassa voi olla aminoryhmä. Tunnettujen yhdisteiden valinnanvarainen aminoryhmä on 1,8-naftyridiinin eri renkaassa kuin keksinnön mukaisesti valmistetuissa yhdisteissä ja uusien yhdisteiden aminoryhmä on ortoasemassa karboksyylihapo- tai -esteriryhmään nähden. Tämä rakenteellinen eroavaisuus ^{rv}antaa keksinnön mukaisilla yhdisteillä erilaiset terapeuttiset ominai-

suudet kuin tunnetuille yhdisteille. Uudet yhdisteet ovat vaikutukseltaan antisekretorisia, kun taas DE-hakemusjulkaisusta 2 322 350 ja US-patenttijulkaisusta 3 993 656 tunnetut yhdisteet ovat käyttökelpoisia verenpainelääkkeinä ja bronkodilataattoreina.

Edellä esitetyn uuden yhdisteryhmän edullisia yhdisteitä niiden antisekretorisen tehokkuuden yhdisteet, joiden kaava on



jossa

R^1 on vetyatomi tai metyyli-, etyyli-, propyyli-, alkyyli-, propargyyli-, sykloheksyyli- tai isobutyyliryhmä;

R^3 on vetyatomi tai trifluoriasetyyliryhmä;

R^4 on vetyatomi;

R^5 on vetyatomi tai metyyli-ryhmä; ja

R^{10} on hydroksiryhmä, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkoksiryhmä tai hydratsinyyliryhmä;

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

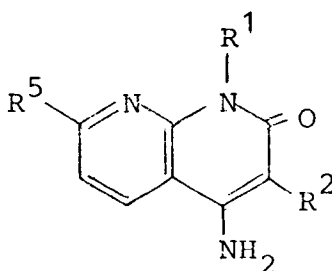
Vapaan karboksyyli-ryhmän sisältävät yhdisteet muutetaan kemistille hyvin tunnetulla standarditekniikalla alkalimetalli-, (natrium- tai kalium-), maa-alkalimetalli- (kalsium- tai magnesium-), ammonium- tai primäärisiksi, sekundäärisiksi ja tertiäärisiksi alkyyliamiinisuoloiksi, jälkimmäisten sisältäessä 1-6 hiiliatomia alkyyliosissaan. Ilmaisujen alempi alkyyli- ja alempi alkoksi tarkoitetaan käsittävän ryhmät, jotka sisältävät 1-6 hiiliatomia ja edullisesti 1-4 hiiliatomia. Halogeeni tarkoittaa kloori-, bromi-, jodi- tai fluoriatomia, edullisesti kloori- tai bromiatomia.

Jokainen keksinnön mukaisesti valmistettu antisekretonen yhdiste havaittiin aktiiviseksi seuraavassa tieteellisesti tunnus-

tetussa standarditestissä, jolla mitataan mahanesteen eritystä vastustavaa aktiivisuutta.

Koiraspuolisia Charles River-rottia, jotka ovat Sprague-Dowley-sukua ja joiden ruumiinpaino on 190-240 g, pidetään ruo'atta 24 tuntia antamalla mielin määrin vettä kokeeseen saakka. 10 rotan ryhmiä valitaan joko kontrolli- tai lääkekäsittelyyn. Mahanportin sidonta suoritetaan eetterinukutuksessa keskiviivavatsaleikkauksella ja joko kontrollikantoainetta (0,26 metyyli-selluloosa) tai lääkeä tarkistuskantoaineessa annetaan pohjukaissuolen sisäisesti. Rotat tapetaan tukehduttamalla CO₂:lla neljä tuntia mahanportin sidonnan jälkeen. Mahalaukut poistetaan ja mahanestesisällöt tyhjennetään asteikolla varustettuihin sentrifugiputkiin. Mahanestenäytteitä sentrifugoidaan 20 minuuttia ja ne, jotka ovat selvästi ravinnon, veren tai ulosteiden saastuttamina, heitetään pois. Mahanesteen tilavuus merkitään muistiin ja 1,0 ml:n näytejakeiden happoväkevyys mitataan elektrometrisella titrauksella pH-arvoon 7,0 0,1-n NaOH:lla. Mahanestetilavuuden laskettu tuote (m Eg/L) arvioi kokonaishappotuotannon (TAO, mEg/4 h) neljän tunnin koejakson aikana. Näille tuloksille suoritetaan varianssianalyysi tilastollisesti merkitsevän poikkeaman ($p < 0,05$) määrittämiseksi kontrolli- ja lääkekäsitelyjen ryhmien välillä.

Antisekretorisen aktiivisuuden lisäksi tietyillä tämän keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on diureettista aktiivisuutta ja ne ovat hyödyllisiä sairaustilojen hoidossa, jotka vaativat diureettista terapiaa. Tässä esitetyt diureettiset aineet ovat yhdisteitä, joissa 4-asemassa oleva substituentti on primäärinen aminoryhmä. Näin ollen diureettisesti aktiiviset yhdisteet voidaan esittää rakennekaavalla:



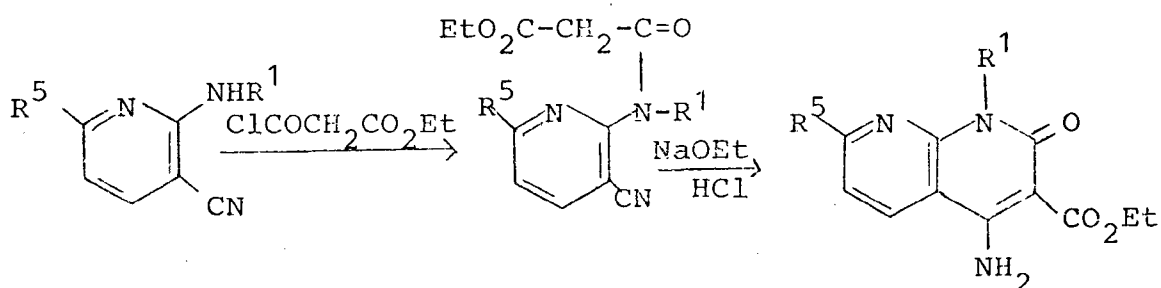
jossa vaihtuvamerkityksiset substituentit on määriteltä rakennekaavan yhteydessä, joka esittää yleisesti yhdisteitä, joilla on antisekretorinen aktiivisuus. 4-amino-1,8-naftyridiini johdannaisilla on tehokkuus, joka on yleensä verrattavissa hydroklooritiatsidiin tieteellisesti tunnustetussa standardi koemenettelyssä, jonka ovat esittäneet Lipschitz et al., J. Pharmacol Exp. Therap., 79, 97 (1945), jossa 14-17 viikon vanhoille (175-200 g) koiraspuolisille Sprague-Dawley-rotille yhden päivän paaston jälkeen annetaan oraalisesti fysiologisen suolaliuoksen alkuannos, jossa 25 ml/kg testattavaa yhdistettä. Jokaista yhdistettä annetaan kahdeksalle rotalle, ureaa annetaan 960 mg/kg:n annos vertailustandardina kahdeksalle rotalle ja pelkästään suolaliuosta annetaan vielä kahdeksalle rotalle kontrollina. Eläimet pannaan aineenvaihduntahäkkeihin, kaksi rottaa häkkiä kohti ja virtsaa kerätään kolmen tunnin ajan. Virtsan tilavuus, natrium- ja kaliumpitoisuus määrätään ja verrataan tarkistusarvoihin aktiivisuussuhteen saamiseksi.

Uusien antisekretoristen yhdisteiden annostus niitä terapeuttisesti käytettäessä vaihtelee antamistavan, hoidettavan henkilön koon ja iän sekä toimintahäiriön vakavuuden mukaan. Tämän vuoksi sulatushaavauman hoito on tehtävä yksilölliseksi potilaalle osallistuvan lääkärin opastuksella. 4-amino-1,8-naftyridiinien käyttöä diureettina on samalla tavoin säädettävä. Kun samalla potilaalla esiintyy samanaikaisesti kaksi tautitilaa, jotka vaativat sulaushaavauman sekä virtsanerityksen hoitoa, on 4-amino-1,8-naftyridiinien huomattana etuna, että voidaan hoitaa yhdellä yhdisteellä molempia ongelmia. Kun tautitilat esiintyvät erikseen, 4-amino-1,8-naftyridiinien toinen aktiivisuus ei ole haitallinen eikä hoidon soveltuvuuden este.

Tämän keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä voidaan tavanomaista oraalista tai parenteraalista tietä kiinteinä aineina, nesteinä tai isotonisina liuoksina. Tavanomiasia alalla tunnettuja apauaineita voidaan yhdistää uusiin yhdisteisiin seosten ja liuosten aikaansaamiseksi antamistarkoituksiin, vaikka pidetään toivottavana ja mahdollisena käyttää yhdisteitä sekoittamattomina tai puhtaina ilman muita lisäaineita kuin mitä tarvitaan sopivien farmaseuttisesti hyväksyttävien kiinteiden tai nestemäisten annostusyksikköjen aikaansaamiseksi.

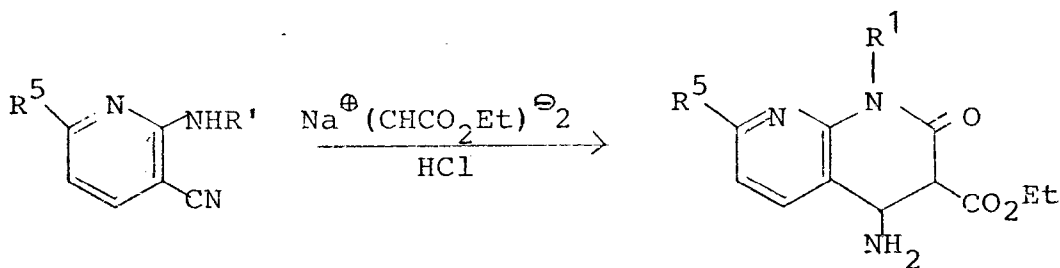
Uudet 4-amino-3-karboksi-1,2-dihydro-2-okso-1,8-naftyridiini johdannaiset valmistetaan suoraan 2-substituoidusta aminonikotinonitriilistä saattamalla se reagoimaan alemman alkyylimalonyylikloridin kanssa, mitä seuraa Dieckman-rengassuljenta natriumalkoksidilla tai analogisella vahvalla emäksellä, kuten kaliumalkoksidilla tai NaH:lla tai NaNH₂:lla aproottisessa liuottimessa;

Menetelmä
Prosessi 1

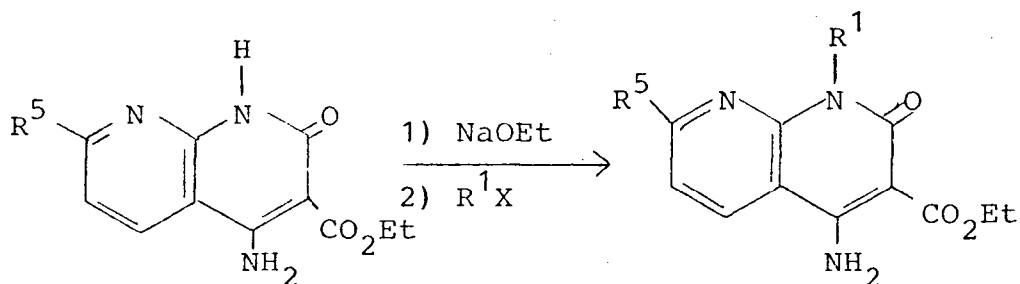


Vaihtoehtoisesti 2-substituoidun aminonikotinonitriili voidaan saattaa reagoimaan di-alempi-alkyylimalonaatin natriumsuolan kanssa, jolloin saadaan suoraan tehtäessä happameksi 4-amino-3-karboksi-1,2-dihydro-2-okso-1,8-naftyridiini johdannainen:

Menetelmä
Prosessi 3



kun R¹ on vetyatomi, yhdistettä voidaan käsitellä alemmalla alkali-metallialkoksidilla ja alkyloida alemmalla alkyyli-, alkenyyli- tai alkynyylijodidilla, -bromidilla tai -kloridilla (RX, jossa R sisältää 1-6 hiiliatomia) vaihtoehtoisesti yllä kuvattujen 1-alkyyli-, alkenyyli- tai alkynyyli-4-amino-3-karboksi-1,2-dihydro-2-okso-1,8-naftyridiini johdannaisten aikaansaamiseksi.



Amidisubstituentti $\text{-CON} \begin{matrix} \text{R}^8 \\ \text{R}^9 \end{matrix}$, joka edustaa ryhmää R^2 , muodos-

tetaan helposti 4-amino-3-alkoksikarbonyyli-1,8-naftyridiini johdannaisten 3-asemaan antamalla esterin $\text{-CO}_2\text{R}^7$ reagoida ammoniakin tai primäärisen tai sekundäärisen alkyyliamiinin kanssa tavanomaisella tekniikalla, jolloin alkyyliryhmät sisältävät toisistaan riippumatta 1-6 hiiliatomia.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä edustavien välituotteiden ja lopputuotteiden valmistusta. Lääkkeen mahanesteen erityistä vastustava aktiivisuus ilmoitetaan jokaisen valmistusesimerkin lopussa. Nämä tulokset, jotka on ilmoitettu ehkäisyprosenttina, esittävät happoerityksen vähenemistä lääkkeellä käsitellyssä ryhmässä verrattuna kontrolliryhmään, jolloin tutkittavaa yhdistettä annettiin 32 mg/kg pohjukaissuolen sisäisesti.

Esimerkki 1

4-amino-1,2-dihydro-2-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyyliahapon etyyliesteri

Liuokseen, jossa oli 4,14 g (0,18 g-atomia) natriumia 100 ml:ssa etanolia, lisättiin 28,8 g (0,18 mol) dietyylimalonaa. Kun oli sekoitettu huoneen lämpötilassa 5 minuuttia, lisättiin 7,14 g (0,06 mol) 2-aminonikotinotriiliä ja seosta refluksoitiin kuusi tuntia. Seos jäähdytettiin ja laimennettiin 100 ml:lla vettä ja tehtiin happameksi väkevällä kloorivetyhapolla. Jäähdytetessä muodostui sakka, joka kerättiin talteen ja hierrettiin 1 000 ml:lla kiehuva etanolia. Seos suodatettiin ja suodos jäähdytettiin jäällä, jolloin saostui 2,9 g tuotetta, sp. 264-267°C, hajoten.

Analyysi kaavalle $C_{11}H_{11}N_3O_3$:

Laskettu: C 56,65 H 4,75 N 18,02

Saatu: C 56,37 H 4,79 N 18,08

Ehkäisy-%: 68

Esimerkki 2

4-amino-1,2-dihydro-2-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyli-
happo

Edellisestä reaktiosta saatu materiaali, joka oli liukenematon kiehuvaan etanoliin, kiteytettiin uudelleen N,N-dimetyyliformamidista, jolloin saatiin pieni määrä vastaavaa karboksyylihappoa, sp. 296-298°C, hajoten.

Analyysi kaavalle $C_9H_7N_3O_3$:

Laskettu: C 52,68 H 3,44 N 20,48

Saatu: C 52,57 H 3,72 N 20,23

Esimerkki 3

4-amino-1,2-dihydro-1-metyyli-2-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihapon etyyliesteri

Otsikon yhdiste valmistettiin antamalla etyylimalonyylikloridin reagoida 2-metyyliaminonikotinonitriilin kanssa noudattaen seuraavan esitetyn esimerkin 4 menettelyä, sp. 203-206°C.

Analyysi kaavalle $C_{12}H_{13}N_3O_3$:

Laskettu: C 58,29 H 5,30 N 17,00

Saatu: C 57,96 H 5,31 N 17,16

Ehkäisy-%: 86

Esimerkki 4

4-amino-1-etyyli-1,2-dihydro-2-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihapon etyylistesteri

Noudattaen menettelyä, jonka ovat esittäneet Taylor et al., J. Org. Chem. 19, 1633 (1954), hämmennettyä seosta, jossa oli 14 g nikotinamidi-N-oksidia, 29,7 g fosforipentakloridia ja 40 ml fosforikloridia, refluksoitiin kaksi tuntia. Fosforioksikloridi haihdutettiin kiertohaihduttimella ja jäännös kaadettiin jäälle. Liukenematon materiaali kerättiin talteen, ilmakuivattiin ja kiteytettiin uudelleen heptaanista, jolloin saatiin 6,0 g 2-kloorinikotinonitriiliä.

Hämmennettyä seosta, jossa oli 4 g 2-kloorinikotinonitriiliä

200 ml:ssa etyyliamiinin kyllästettyä etanoliliuosta, refluksoitettiin viisi tuntia. Liuos jäähdytettiin ja laimennettiin 400 ml:lla vettä. Muodostunut 2-etyyliaminonikotinonitriiliin sakka kerättiin talteen, ilmakeivattiin ja sitä käytettiin suoraan seuraavassa vaiheessa enempää puhdistamatta.

Liuokseen, jossa oli 4,4 g (0,03 mol) 2-etyyliaminonikotinonitriiliä 200 ml:ssa vedetöntä dietyylieetteriä, lisättiin 2,25 g (0,015 mol) etyylihalonyylikloridia. Kun seosta oli hämmennetty huoneen lämpötilassa kaksi tuntia, se suodatettiin. Suodos haihdutettiin kiertohaihduttimella ja jäännös liuotettiin 20 ml:aan etanolia. Tämä liuos lisättiin liuokseen, jossa oli 0,69 g (0,03 g-atomia) natriumia 100 ml:ssa etanolia. Kun seosta oli hämmennetty viisi minuuttia huoneen lämpötilassa, se laimennettiin vedellä ja hapotettiin väkevällä kloorivetyhapolla. Muodostunut sakka kerättiin talteen, ilmakeivattiin ja kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista, jolloin saatiin 1,8 g otsikon yhdistettä hemihydraattina, sp. 205-208°C.

Vaihtoehtoisesti 4-amino-1-etyyli-1,2-dihydro-2-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihapon etyyliesteri voidaan valmistaa seuraavasti:

Liuokseen, jossa oli 2,07 g (0,09 g-atomia) natriumia 75 ml:ssa absoluuttista etanolia, lisättiin 14,4 g (0,09 mol) dietyylimalonaattia. Liuosta hämmennettiin huoneen lämpötilassa viisi minuuttia. Tämän jälkeen lisättiin 4,4 g (0,01 mol) 2-etyyliaminonikotinonitriiliä ja seosta refluksoitettiin 6 tuntia. Seos jäähdytettiin ja laimennettiin 75 ml:lla vettä ja hapotettiin väkevällä kloorivetyhapolla. Muodostunut sakka kerättiin talteen ja kuivattiin, jolloin saatiin 3,2 g materiaalia. Kaksi uudelleenkiteytystä etanolista tuotti 1,1 g puhdasta tuotetta, sp. 203-207°C.

Kolmas menetelmä 4-amino-1-etyyli-1,2-dihydro-2-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihapon etyyliesterin valmistamiseksi on seuraava:

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 0,026 mol natriumetoksidia (0,6 g natriumia 200 ml:ssa etanolia), lisättiin 6 g (0,025 mol) 4-amino-1,2-dihydro-2-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihapon etyyliesteriä ja 11,7 g (0,075 mol) etyylijodidia. Reaktiseosta

reflukstoitiin neljä tuntia ja suodatettiin sitten. Suodos haihdutettiin kuiviin ja jäännös pestiin vedellä. Epäpuhtaan tuotteen määrä kohosi 2,3 g:aan, sp. 194-198°C eikä sen sulamispiste laskenut sekoitettaessa edellä kuvatulla tavalla valmistettuihin näytteisiin.

Analyysi kaavalle $C_{13}H_{15}N_3O_3 \cdot 1/2 H_2O$:

Laskettu: C 57,77 H 5,97 N 15,55

Saatu: C 57,82 H 5,97 N 15,81

Ehkäisy-%: 89

Esimerkki 5

4-amino-1-etyyli-1,2-dihydro-2-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihapon n-butyylimesteri

Otsikon yhdiste valmistettiin natriumdi-n-butyylimaloaattista ja 2-etyyliaminonikotinonitriilistä noudattaen esimerkin 9 menettelyä, sp. 117-120°C.

Analyysi kaavalle $C_{15}H_{19}N_3O_3$:

Laskettu: C 62,26 H 6,62 N 14,52

Saatu: C 61,96 H 6,50 N 14,74

Ehkäisy-%: 85

Esimerkki 6

4-amino-1,2-dihydro-1-etyyli-2-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylihappohydratsidi

Hämmennettyä seosta, jossa oli 2 g 4-amino-1-etyyli-1,2-dihydro-2-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihapon etyyliesteriä 20 ml:ssa etanolia, joka sisälsi 5 ml hydratsidia, refluksoitiin neljä tuntia. Seos jäähdytettiin ja liukenematon materiaali kerättiin talteen. Suotokakku kiteytettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin 1,1 g tuotetta, sp. 275-277°C, hajoten.

Analyysi kaavalle $C_{11}H_{13}N_5O_3$:

Laskettu: C 53,43 H 5,30 N 28,33

Saatu: C 53,33 H 5,47 N 28,69

Ehkäisy-%: 88

Esimerkki 7

4-amino-1-etyyli-1,2-dihydro-2-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylihappo

Hämmennettyä seosta, jossa oli 2 g 4-amino-1-etyyli-1,2-di-

hydro-2-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyyliahapon etyyliesteriä 20 ml:ssa natriumhydroksidin 10-%:ista vesiliuosta, joka sisälsi 5 ml etanolia, refluksoitiin kolme tuntia esterin saippuoimiseksi. Liuos jäähdytettiin ja hapotettiin jääetikalla. Muodostunut sakka kerättiin talteen, ilmakeivattiin ja kiteytettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin 0,4 g tuotetta sp. 245-248°C.

Analyysi kaavalle $C_{11}H_{11}N_3O_3$:

Laskettu: C 56,65 H 4,75 N 18,02

Saatu: C 56,41 H 4,80 N 18,04

Ehkäisy-%: 76

Vapaan karboksyylihapon käsittely stökiometrisellä määrällä NaOH, KOH, NH_4OH , dietyyliamiinia yms. emästä muodostaa vastaavan karboksyylihapon suolan.

Esimerkki 8

4-(diasetyyliamino)-1-etyyli-1,2-dihydro-2-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyyliahapon etyyliesteri

Hämmennettyä seosta, jossa oli 6 g 4-amino-1-etyyli-1,2-dihydro-2-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyyliahapon etyyliesteriä 100 ml:ssa asetyylikloridia, refluksoitiin 24 tuntia. Seos suodattettiin ja suodos haihdutettiin kiertohaihduttimella. Jäännös kiteytettiin uudelleen 20 ml:sta etyyliasetaattia, jolloin saatiin 2,9 g tuotetta, sp. 133-135°C.

Analyysi kaavalle $C_{17}H_{19}N_3O_5$:

Laskettu: C 59,12 H 5,55 N 12,17

Saatu: C 59,05 H 5,55 N 12,56

Ehkäisy-%: 47

Esimerkki 9

4-amino-1-propyyli-1,2-dihydro-2-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyyliahapon etyyliesteri

Otsikon yhdiste valmistettiin noudattaen esimerkin 9 menettelyä käyttäen reagensseina 2-propyyliaminonikotinonitriiliä ja etyyli-malonyylikloridia, sp. 165-168°C.

Analyysi kaavalle $C_{14}H_{17}N_3O_3$:

Laskettu: C 61,08 H 6,22 N 15,26

Saatu: C 61,02 H 6,04 N 15,19

Ehkäisy-%: 79

Esimerkki 10

4-amino-1-siobutyli-1,2-dihydro-2-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylihapon etyyliesteri

Otsikon yhdiste valmistettiin noudattaen esimerkin 4 menettelyä käyttäen reagensseina 2-isobutyyliminonikotinonitriiliä ja etyylimalonyylikloridia, sp. 157-159°C.

Analyysi kaavalle $C_{15}H_{19}N_3O_3$:

Laskettu: C 62,26 H 6,62 N 14,52

Saatu: C 62,03 H 6,55 N 14,56

Ehkäisy-%: 81

Esimerkki 11

4-amino-1-sykloheksyyli-1,2-dihydro-2-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylihapon etyyliesteri

Otsikon yhdiste valmistettiin noudattaen esimerkin 4 menettelyä käyttäen reagensseina 2-sykloheksyyliaminonikotinonitriiliä ja etyylimalonyylikloridia, sp. 172-175°C.

Analyysi kaavalle $C_{17}H_{21}N_3O_3$:

Laskettu: C 64,74 H 6,71 N 13,33

Saatu: C 64,36 H 6,67 N 12,99

Ehkäisy-%: 68

Esimerkki 12

1-allyyli-4-amino-1,2-dihydro-2-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksylihapon etyyliesteri

Otsikon yhdiste valmistettiin noudattaen esimerkin 4 menettelyä käyttäen reagensseina 2-allyyliaminonikotinonitriiliä ja etyylimalonyylikloridia, sp. 161-164°C.

Analyysi kaavalle $C_{14}H_{15}N_3O_3$:

Laskettu: C 61,53 H 5,53 N 15,38

Saatu: C 61,29 H 5,52 N 15,48

Ehkäisy-%: 85

Esimerkki 13

4-[(klooriasetyyli)amino]-1,2-dihydro-2-okso-1-(2-propenyli)-1,8-naftyridiini-3-karboksylihappo

Otsikon yhdiste valmistettiin klooriasetyylikloridin reaktiolla esimerkin 12 tuotteen kanssa yhden tunnin refluksoinnilla, sp. 145-148°C.

Analyysi kaavalle $C_{14}H_{12}ClN_3O_4$:

Laskettu: C 52,33 H 3,77 N 13,08

Saatu: C 51,99 H 3,75 N 13,15

Ehkäisy-%: 41

Esimerkki 14

1-etyyli-1,2-dihydro-4-trifluoriasetyyliamino-2-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihapon etyyliesteri

Otsikon yhdiste valmistettiin trifluorietikkahappoanhydridin reaktiolla esimerkin 4 tuotteen kanssa kolmen tunnin refluksoinnilla, sp. 195-197°C.

Analyysi kaavalle $C_{15}H_{14}F_3N_3O_4$:

Laskettu: C 50,42 H 3,94 N 11,76

Saatu: C 50,25 H 3,91 N 11,77

Ehkäisy-%: 88

Esimerkki 15

1-propargyyli-4-amino-2-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihapon etyyliesteri

Otsikon yhdiste valmistettiin noudattaen esimerkin 18 menettelyä sillä poikkeuksella, että propargyyliamiinia käytettiin alotusreagenssina allyyliamiinin sijasta.

Esimerkki 16

4-amino-7-kloori-1-etyyli-1,2-dihydro-2-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihapon etyyliesteri

Otsikon yhdiste valmistettiin 6-kloori-2-etyyliaminonikotinonitriilin ja natriumetyylimalonaatin reaktiolla noudattaen esimerkin 1 menettelyä.

Esimerkki 17

4-amino-7-etoksi-1-etyyli-1,2-dihydro-2-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihapon etyyliesteri

Otsikon yhdiste valmistettiin natriumetoksidin reaktiolla esimerkin 16 tuotteen kanssa.

Esimerkki 18

4-amino-1,N-dietyyli-7-etyyliamino-1,2-dihydro-2-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksamidi

Otsikon yhdiste valmistettiin etyyliamiinin reaktiolla esimerkin 16 tuotteen kanssa.

Esimerkki 19

4-amino-etyyli-1,2-dihydro-7-metyyli-2-okso-1,8-naftyridiini-3-karboksyylihapon etyyliesteri

Otsikon yhdiste valmistettiin 2-etyyliamino-6-metyylinikotinonitriilin ja etyylimalonyylikloridin reaktiolla noudattaen esimerkin 4 menettelyä, sp. 196-198°C.

Analyysi kaavalle $C_{14}H_{17}N_3O_3$:

Laskettu: C 61,08 H 6,22 N 15,26

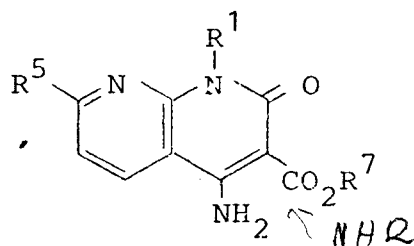
Saatu: C 60,96 H 6,18 N 15,35

Ehkäisy-%: 76

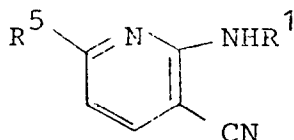
80/229.

Patenttivaatimus

Menetelmä antisekretoristen 4-amino-3-karboksi-1,2-dihydro-1,8-naftyridiini valmistamiseksi, joiden kaava on



jossa R^1 on vety, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, 5-6 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli, 3-6 hiiliatomia sisältävä alken-(3,4, 5 tai 6)-yyli tai 3-6 hiiliatomia sisältävä alkyn-(3,4,5 tai 6)-yyli; R^5 on vety, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, halogeeni, 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliamino tai 1-6 hiiliatomia sisältävä alkoksi; ja R^7 on 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 2-aminonikotinonitriili, jonka kaava on



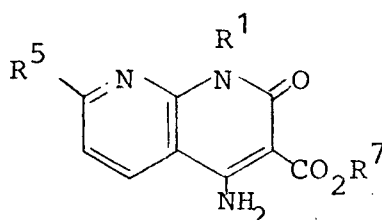
Lisareaktiot kukaan ei olekaan!

jossa R^1 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan alempi-alkyyylimalonyylihalogenidin tai alkalimetallidi-alempi-alkyylimalonaatin kanssa aminoryhmän $-NHR^1$ asyloimiseksi ja kondensoimiseksi nitriilin $-CN$ kanssa mainitun 1,8-naftyridiinin saamiseksi, ja että esteriryhmä $-CO_2R^7$ haluttaessa hydrolysoidaan vapaan karboksyyliiryhmän saamiseksi asemaan 3, ja että esteriryhmä $-CO_2R^7$ haluttaessa saatetaan reagoimaan sellaisen amiinin HNR^8R^9 kanssa, jossa R^8 ja R^9 tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä tai 1-6 hiiliatomia sisältävää alkyyliä, tai hydratsiinin kanssa amidin vastaavasti hydratsidin saamiseksi, ja että aminoryhmän $-NH_2$ haluttaessa saatetaan reagoimaan asetyylikloridin, klooriasetyylikloridin tai trifluoriasetyylikloridin kanssa 4-asyyliamidin saamiseksi.

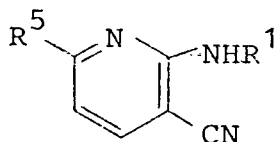
Kaavaan

Patentkrav

Förfarande för framställning av antisekretoriska 4-amino-3-karboxi-1,2-dihydro-1,8-naftyridin-2-oner med formeln



vari R^1 är väte, alkyl med 1-6 kolatomer, cykloalkyl med 5-6 kolatomer, alken-(3,4,5 eller 6)-yl med 3-6 kolatomer eller alkyn-(3,4,5 eller 6)-yl med 3-6 kolatomer; R^5 är väte, alkyl med 1-4 kolatomer, halogen, alkylamino med 1-4 kolatomer eller alkoxi med 1-6 kolatomer; och R^7 är alkyl med 1-6 kolatomer, och deras farmaceutiskt godtagbara salter, k ä n n e t e c k n a t därav, att en 2-amino-nikotinonitril med formeln



vari R^1 och R^5 har ovan angiven betydelse, omsätts med en lägre-alkylmalonyl-halogenid eller ett alkalmetall-di-lägre-alkylmalonat för att acylera aminogruppen $-NHR^1$ och kondensera med nitrilen $-CN$ för erhållande av nämnda 1,8-naftyridin, och att, om så önskas, estergruppen $-CO_2R^7$ hydrolyseras för erhållande av en fri karboxylgrupp i 3-ställningen, och att, om så önskas, estergruppen $-CO_2R^7$ omsätts med en amin HNR^8R^9 , vari R^8 och R^9 oberoende av varandra betecknar väte eller alkyl med 1-6 kolatomer, eller med hydrazin för erhållande av en amid eller hydrazid, och att, om så önskas, aminogruppen $-NH_2$ omsätts med acetylklorid, kloracetylklorid eller trifluoracetylklorid för erhållande av en 4-acylamid.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

Suomi - Finland _____

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland 2322350 602d 39/10

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA 3993656 607D 471/04

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Op.

Allekirjoitus