



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ К П А Т Е Н Т У

(11) 982544

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 08.06.79 (21) 2775453/23-04

(23) Приоритет - (32) 09.06.78

(31) 69685/78 (33) Япония

Опубликовано 15.12.82. Бюллетень № 46

Дата опубликования описания 15.12.82

(51) М. Кл.³

C 07 D 491/147
A 61 K 49/00

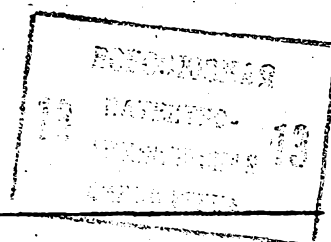
(53) УДК 547.815
(088.8)

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Ёсиаки Танака и Исао Хаякава
(Япония)

(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Дайити Сейяку Ко., Лтд"
(Япония)



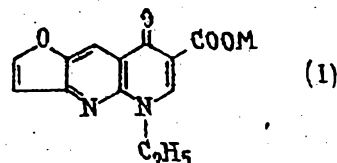
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 5,8-ДИГИДРО-5-ЭТИЛ-8-ОКСОФУРО-
-(3,2-b)-1,8-НАФТИРИДИН-7-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ
ИЛИ ЕЕ СОЛИ

Изобретение относится к способу получения нового соединения (5,8-дигидро-5-этил-8-оксофуро(3,2-b)-1,8-нафтиридин-7-карбоновой кислоты или ее соли), обладающего ценными фармакологическими свойствами [1].

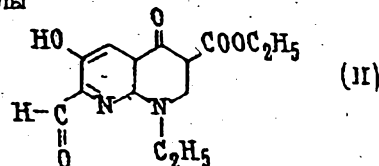
Способ получения новых соединений основан на известной реакции (реакция Вейса) замыкания кольца путём нагревания альдегидсодержащих соединений в присутствии сложного эфира броммалоновой кислоты в растворителе в присутствии акцептора галогенида водорода (триэтиламин, карбонат калия).

Цель изобретения - новое соединение (5,8-дигидро-5-этил-8-оксофуро(3,2-b)-1,8-нафтиридин-7-карбоновая кислота или ее соль), расширяющее арсенал средств воздействия на живой организм.

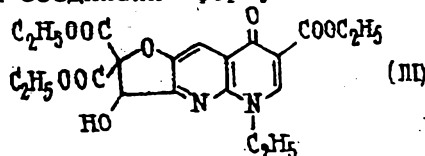
Поставленная цель достигается согласно способу получения 5,8-дигидро-5-этил-8-оксофуро(3,2-b)-1,8-нафтиридин-7-карбоновой кислоты или ее соли общей формулы



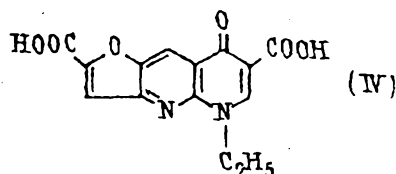
где М - водород или атом щелочного металла, включающему реакцию взаимодействия сложного эфира 1,4-дигидро-1-этил-4-оксо-6-окси-7-формил-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты общей формулы



с диэтилброммалонатом в присутствии карбоната калия при температуре кипения реакционной среды с получением соединения формулы



которое обрабатывают щелочью, полученную 5,8-дигидро-5-алкил-8-оксофуоро(3,2-b)-1,8-нафтиридин-2,7-дикарбоновую кислоту формулы



декарбоксилируют в хинолине в присутствии порошка меди при температуре кипения реакционной смеси с получением целевого продукта формулы (I), где М - водород, с последующим, в случае необходимости, превращением образующейся свободной карбоновой кислоты в соответствующие карбоксилаты щелочного металла путем обработки соединения гидратом окиси щелочного металла.

Пример 1. К 300 мл метилэтилкетона добавляют 6,0 г этил-1,4-дигидро-1-этил-7-формил-6-гидрокси-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат, 5,6 г диэтилового эфира броммалоновой кислоты и 4,5 г карбоната калия, смесь нагревают с обратным холодильником в течение 9 ч. Получающиеся в результате нерастворимые материалы отфильтровывают и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью хроматографии на колонке из силикагеля. Элюирование хлороформом с последующим удалением растворителя дает 6,1 г триэтилового эфира 5-этил-3-окси-8-оксо-2,3,5,8-тетрагидро-(3,2-b)-1,8-нафтиридин-2,2,7-трикарбоновой кислоты (III), имеющего т.пл. 193°C.

Вычислено, %: С 56,24; Н 5,39; N 6,25.

$C_{24}H_{24}N_2O_9$
Найдено, %: С 55,80; Н 5,32; N 6,21.

1,2 г соединения (III) и 0,48 г карбоната калия добавляют к смешанному раствору воды (4 мл) и этанола (14 мл). Раствор нагревают с обратным холодильником в течение 30 мин, добавляют к нему 5 мл 2 н. водного раствора гидроокиси натрия и смесь подвергают реакции в течение дополнительных 30 мин.

Реакционную смесь подкисляют соляной кислотой и выпавшие в осадок кристаллы собирают фильтрованием. Неочищенный продукт перекристаллизовывают из диметилформамида, получая 0,52 г 5,8-дигидро-5-этил-8-оксофуоро(3,2-b)-1,8-нафтиридин-2,7-дикарбоновой кислоты (соединение (IV)), т.пл. более 300°C.

Вычислено, %: С 55,63; Н 3,34; N 9,27.

$C_{14}H_{10}N_2O_6$

Найдено, %: С 55,91; Н 3,42; N 9,35.

Смесь 525 мг порошка меди и 20 мл хинолина нагревают до 160°C, к смеси добавляют 1,9 г соединения (IV) в атмосфере азота. Внутренней температуре, получающейся в результате смеси, дают возможность подняться до 195°C, и продолжают энергичное перемешивание дополнительно в течение 15 мин при той же температуре. После охлаждения реакционную смесь добавляют к 200 мл хлороформа и фильтруют для удаления нерастворимых материалов, затем фильтрат промывают 5%-ной соляной кислотой несколько раз для удаления хинолина. Далее хлороформный слой промывают водой, сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель упаривают в вакууме. Получающийся в результате остаток подвергают хроматографии на колонке из силикагеля. Элюирование смесью хлороформа и метанола (97:3) с последующим удалением растворителя дает неочищенные кристаллы. Неочищенный продукт перекристаллизовывают из диметилформамида, получая 1,1 г 5,8-дигидро-5-этил-8-оксофуоро(3,2-b)-1,8-нафтиридин-7-карбоновой кислоты (соединение (I)), т.пл. больше 260°C.

Вычислено, %: С 60,46; Н 4,26; N 10,88.

$C_{13}H_{10}N_2O_4$
Найдено, %: С 60,79; Н 3,90; N 10,85.

Строение полученного соединения подтверждено данными ЯМР и ИК-спектров.

К суспензии 25,8 г полученного соединения в 250 мл воды добавляют медленно по каплям при энергичном перемешивании около 100 мл 1 н. водного раствора гидроокиси натрия. Смесь фильтруют для удаления нерастворимых материалов. Путем постепенного добавления этанола к фильтрату осаждают натриевые соли. После охлаждения льдом выпавшие в осадок кристаллы собирают фильтрованием, получая 26,7 г моногидрата 5,8-дигидро-5-этил-8-оксофуоро(3,2-b)-1,8-нафтиридин-7-карбоксилата натрия, т.пл. выше 300°C.

Вычислено, %: С 52,35; Н 3,72; N 9,40.

$C_{13}H_9N_2O_4 \cdot Na \cdot H_2O$
Найдено, %: С 52,18; Н 3,84; N 9,27.

Исходные соединения получают следующим образом.

Пример А'. К раствору 70 г 3-этокси-2-метилпиридина, растворенного в 280 мл серной кислоты при

охлаждении льдом, добавляют смешанный раствор 42 мл дымящей азотной кислоты и 50 мл концентрированной серной кислоты по каплям при перемешивании и поддержании внутренней температуры 0-3°C. После перемешивания в течение дополнительных 30 мин при той же температуре реакционную смесь выливают в ледяную воду и экстрагируют хлороформом. Экстракт промывают водой, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют, получая 85 г 3-этокси-2-метил-6-нитропиридина, т.пл. 90-92°C.

Вычислено, %: С 52,74; Н 5,53;
N 15,38.

$C_8H_{10}N_2O_3$
Найдено, %: С 52,53; Н 5,47;
N 15,21.

18,2 г полученного нитро-соединения суспендируют в 300 мл этанола и восстанавливают над 2 г 5%-ной палладиевой черни при атмосферном давлении. После реакции катализатор отфильтровывают и растворитель упаривают в вакууме. Остаток кристаллизуют из бензола, получая 13,8 г 3-этокси-2-метил-6-аминопиридин, т.пл. 98-99°C.

Вычислено, %: С 63,13; Н 7,95;
N 18,41.

$C_8H_{12}N_2O$
Найдено, %: С 63,38; Н 8,04;
N 18,27.

Раствор 10,6 г полученного аминосоединения и 15,9 г диэтилового эфира этоксиметиленмалоновой кислоты, растворенного в 30 мл этанола, нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч и оставляют охлаждаться. Кристаллы осаждают добавлением изопропилового эфира и собирают фильтрованием, получая 19,0 г 3-этокси-2-метил-6-(3,2-диэтоксикарбонилэтил)аминопиридина (соединение А), который затем перекристаллизовывают из этанола, после чего он имеет точку плавления 137-138°C.

Вычислено, %: С 59,61; Н 6,88;
N 8,69.

$C_{16}H_{22}N_2O_5$
Найдено, %: С 59,92; Н 6,71;
N 8,63.

16,1 г полученного соединения А добавляют к 160 мл кипящего Даутерма (продуцируемого фирмой Дау Кемикал Ко) и нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения выпавшие в осадок кристаллы собирают фильтрованием, получая 11,8 г неочищенных кристаллов, которые затем перекристаллизовывают из диметилформамида, с получением этилового эфира 6-этокси-4-окси-7-метил-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (соединение В), т.пл. 279-282°C.

Вычислено, %: С 60,86; Н 5,84;
N 10,14.

$C_{14}H_{16}N_2O_4$.

Найдено, %: С 60,67; Н 5,98;
N 9,97.

- 5 Смесь 11,0 г полученного соединения В и 6,6 г карбоната калия в 110 мл диметилформамида нагревают при 90-100°C в течение 10 мин, затем по каплям к смеси добавляют 7,5 г этилиодида. Полученную в результате смесь перемешивают дополнительно 1 ч при той же температуре. После отфильтровывания нерастворимых материалов фильтрат концентрируют при пониженном давлении. К полученному остатку добавляют воду и хлороформ. Отделенный хлороформный слой промывают водой, сушат над безводным сульфатом натрия и затем концентрируют, получая 10,5 г неочищенных кристаллов. Перекристаллизация из этанола дает этиловый эфир 1,4-дигидро-6-этокси-1-этил-7-метил-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (соединение С), т.пл. 163-164°C.

Вычислено, %: С 63,14; Н 6,62;
N 9,21.

$C_{16}H_{20}N_2O_4$

Найдено, %: С 62,93; Н 6,59;
N 9,35.

- 30 20,2 г полученного соединения С нагревают при 175-185°C в токе азота для расплавления и добавляют 10 г двуокиси селена несколькими порциями. В атмосфере азота смесь вводят в реакцию в тех же условиях в течение 20 мин. После оставления для того, чтобы охладиться, к реакционной смеси добавляют хлороформ, нерастворимые материалы удаляют фильтрованием и фильтрат концентрируют в вакууме. Получающийся в результате остаток перекристаллизовывают из этанола, получая 13,2 г этилового эфира 1,4-дигидро-6-этоксис-1-этил-7-формил-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты, т.пл. 169-170°C.

Вычислено, %: С 60,37; Н 5,70;
N 8,80.

50 $C_{16}H_{18}N_2O_5$
Найдено, %: С 60,58; Н 5,44;
N 8,91.

- К раствору 20,5 г бромистого алюминия в 450 мл дисульфида углерода добавляют при охлаждении льдом 3,95 г полученного соединения, затем смесь нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч. К реакционному раствору добавляют 500 мл воды и перемешивают. К раствору добавляют хлороформ для экстракции. Хлороформный слой, который отделяется, промывают водой, сушат над безводным сульфатом натрия и растворитель упаривают в вакууме. Полу-

ченный остаток перекристаллизовывают из этанола, получая 3,13 г этилового эфира 1,4-дигидро-1-этил-7-формил-5-окси-4-оксо-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (соединение Д), т.пл. 243-245°C.

Вычислено, %: С 57,93; Н 4,86; N 9,65.

$C_{14}H_{14}N_2O_5$

Найдено, %: С 58,04; Н 4,82; N 9,57.

Соединения формулы (1) могут назначаться орально людям в дозе примерно от 250 до около 3000 мг в день для взрослого человека, которую можно давать в виде разделенных доз обычно три раза в день. Соединения могут назначаться в виде общепринятых дозированных форм, таких как таблетки, капсулы, порошки или сироп, которые могут содержать некоторые общепринятые связующие, такие как оксиметилпропил-целлюлоза, карбоксиметил-целлюлоза, и аналогичные поверхностно-активные агенты, такие как полиоксиэтиленстеарат (MUS-40), эксципиенты (носители), такие как крахмал, лактоза, глюкоза и аналогичные, которые хорошо известны в данной области.

Ниже представлены типичные фармацевтические готовые формы препаратов, но соединения предлагаемого изобретения могут формулироваться также в виде других дозированных форм, которые пригодны для орального на-

значения и хорошо известны в данной области.

П р е п а р а т 1. Капсула, мг:

Соединение 1 ($R=C_2H_5$)	250
Кукурузный крахмал	37,5
Оксиметилпропил-целлюлоза	7,5
Стеарат магния	2,5
Полиоксиэтиленстеарат	2,5
Всего	300

П р е п а р а т 2. Капсула, мг:

Соединение 1 ($R=C_2H_5$, натриевая соль, моногидрат)	289,7
Кукурузный крахмал	30,3
Оксиметилпропил-целлюлоза	7,5
Стеарат магния	2,5
Всего	330

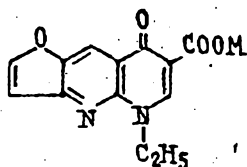
25 Описанный препарат может заполняться в твердую желатиновую капсулу и назначаться орально.

30 В таблице представлена минимальная ингибирующая концентрация (МИК, мкг/мл), определенная по стандартному методу разбавления на пластинчатой культуре (культура агара с сердечной вытяжкой), 10^6 /мл бактерий высевалось и инкубировалось при 37°C в течение 18 ч.

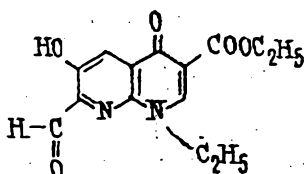
Испытываемые организмы	Соединение 1	Оксолиновая кислота
<i>E.coli</i> NIHJ	$\leq 0,2$	$\leq 0,2$
<i>Pr.mirabilis</i>	$\leq 0,2$	
<i>Pr.vulgaris</i>	$\leq 0,2$	
<i>K.pneumoniae</i> , Type 1	1,6	3,1
<i>Ser.marcescens</i> 13014	0,4	0,8
<i>Ent.cloacae</i> 12001	0,4	0,8
<i>Ps.aeruginosa</i> 2063	3,1	25
<i>S.aureus</i>	3,1	3,1
ЛД ₅₀ (мышь внутривенно, мг/кг)	221,3	

Формула изобретения

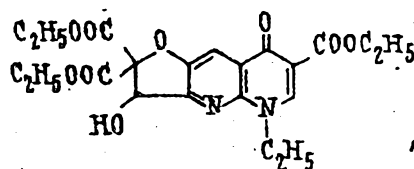
Способ получения 5,8-дигидро-5-этил-8-оксофуро-(3,2-b)-1,8-нафтиридин-7-карбоновой кислоты или ее соли общей формулы (I)



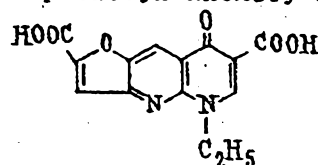
где М - водород или атом щелочного металла, включающий реакцию взаимодействия сложного эфира 1,4-дигидро-1-этил-4-оксо-6-окси-7-формил-1,8-нафтиридин-3-карбоновой кислоты общей формулы (II)



с диэтилброммалонатом в присутствии карбоната калия при температуре кипения реакционной среды с получением соединения формулы (III)



которое обрабатывают щелочью, полученную 5,8-дигидро-5-алкил-8-оксофуро-(3,2-b)-1,8-нафтиридин-2,7-дикарбоновую кислоту формулы (IV)



декарбоксилируют в хинолине в присутствии порошка меди при температуре кипения реакционной смеси с получением целевого продукта формулы (I), где М - водород, с последующим, в случае необходимости, превращением образующейся свободной карбоновой кислоты в соответствующие карбоксилаты щелочного металла путем обработки соединения гидратом окиси щелочного металла.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе
1. Weis C.D. Synthesis of 5-Methylfuro(3,2b)pyridine-2-carboxylic Acid.-I.Heterocyclic Chem., 1978, 15, 29.

Редактор М.Петрова Составитель Л.Никулина
Техред К.Мыццо Корректор Г.Огар
Заказ 9750/80 Тираж 445 Подписное
ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5
Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4