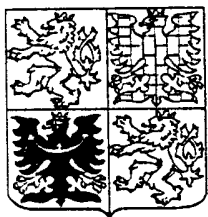


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

- (22) 01.09.93
(32) 02.09.92, 28.04.93
(31) 92/260796, 93/124964
(33) JP, JP
(40) 17.08.94

(21) 1807-93

(13) A3

5(51)

C 07 D 471/04

A 61 K 31/435

// (C 07 D 471/04,

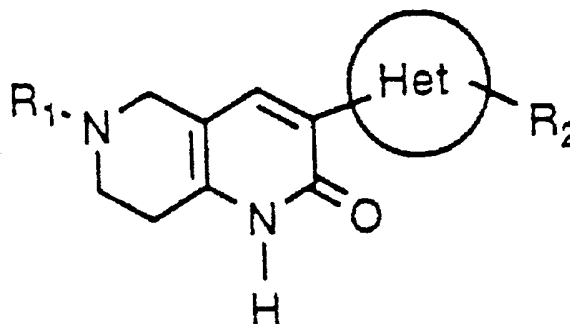
C 07 D 271:02)

(71) Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka, JP;

(72) Ohno Kazunori, Osaka-fu, JP;
Odai Osamu, Osaka-fu, JP;
Tominaga Yukio, Osaka-fu, JP;
Furukawa Kiyoshi, Shiga-ken, JP;
Oka Makoto, Osaka-fu, JP;

(54) Nové 3-oxadiazolyl-1,6-naftyridinové deriváty

(57) Derivát 3-oxadiazolyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridinu o obecném vzorci I, kde Het je oxadiazolový cyklus, R_1 je vodík, acylová skupina nebo nižší alkylová skupina, nebo skupina $-\text{CH}_2\text{R}_1$ (ve které R_1 je nižší cyklická alkylová skupina, nižší alkenylová skupina, nižší alkinylová skupina, benzylová skupina, arylová skupina nebo heteroaromatická skupina), R_2 je nižší alkylová skupina, nižší cyklická alkylová skupina, nižší alkenylová skupina, nižší alkinylová skupina, arylová skupina, heteroaromatická skupina, nižší halogenalkylová skupina, nižší alkoxyalkylová skupina, nižší alkoxy skupina, nižší alkoxy skupina, nižší alkenyloxyskupina, fenoxyskupina nebo nižší alkylthioskupina, nebo z farmaceutického hlediska přijatelné adiční sloučeniny tohoto derivátu s kyselinou, které jsou použitelné jako antagonisté benzodiazepinového receptoru.



Nové deriváty 3-oxadiazolyl-1,6-naftyridinu

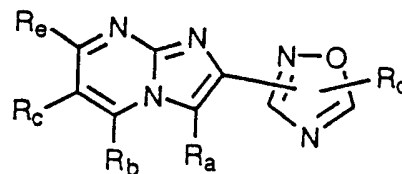
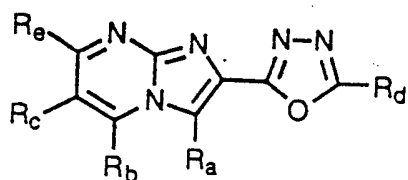
Oblast techniky

Tento vynález se týká derivátu 3-oxadiazolyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridinu, který je možno použít jako léčivo, způsobu jeho přípravy, jeho použití jako léčiva a jeho prekursoru.

Dosavadní stav techniky

Benzodiazepinové (BZP) sloučeniny jako diazepam jsou velmi rozšířená anxiolytika nebo léčiva užívaná při nespavosti. Tyto sloučeniny však mají řadu vedlejších vlivů jako jsou poruchy hybnosti, ochablost svalů, snížená schopnost vnímání a zpomalení reflexů a mají i některé nedostatky, například u některých pacientů dochází ke vzniku rezistence k jejich působení nebo ke vzniku závislosti na nich. Aby tyto problémy byly odstraněny, byly studovány sloučeniny jiného typu než benzodiazepinové sloučeniny, avšak vykazující afinitu k mozkovému receptoru BZP.

Jedním typem takových sloučenin jsou sloučeniny popsané v Journal of Medical Chemistry, sv. 34, str. 2060 (1991), o obecných vzorcích

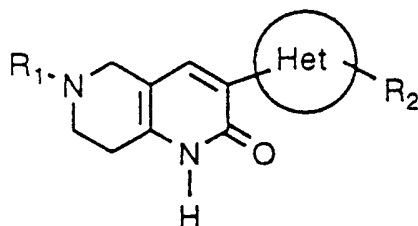


kde R_a je vodík, R_b až R_d jsou methyly, atd. a R_e je methoxylová skupina, atd.

Doposud však nebyly popsány sloučeniny o obecném vzorci I, které jsou předmětem tohoto vynálezu.

Podstata vynálezu

Tento vynález se týká derivátu 3-oxadiazolyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridinu o obecném vzorci I nebo z farmaceutického hlediska přijatelné adiční sloučeniny tohoto derivátu s kyselinou, které se vyznačují afinitou k benzodiazepinovému receptoru a jsou použitelné v lékařství,



(I)

kde Het je oxadiazolový cyklus, R_1 je vodík, acylová skupina nebo nižší alkylová skupina, nebo skupina $-CH_2R_1'$ (ve které R_1' je nižší cyklická alkylová skupina, nižší alkenylová skupina, nižší alkinylová skupina, benzylová skupina, arylová skupina nebo heteroaromatická skupina), R_2 je nižší alkylová skupina, nižší cyklická alkylová skupina, nižší alkenylová skupina, nižší alkinylová skupina, arylová skupina, heteroaromatická skupina, nižší halogenalkylová skupina, nižší alkoxyalkylová skupina, nižší alkoxyskupina, nižší alkenyloxyskupina, fenoxyskupina nebo nižší alkylthioskupina.

Tento vynález se rovněž týká způsobu přípravy sloučeniny o obecném vzorci I.

Dále se tento vynález týká farmaceutické kompozice obsahující zmíněnou sloučeninu jako aktivní složku a jejího použití jako léčiva.

Tento vynález se konečně týká i syntetického meziprojektu přípravy sloučeniny o vzorci I.

Sloučeniny, které jsou předmětem tohoto vynálezu, jsou sloučeniny o obecném vzorci I, s výhodou jsou to však sloučeniny, ve kterých Het je 1,2,4-oxadiazolový cyklus nebo 1,3,4-oxadiazolový cyklus, R_1 je skupina $-CH_2R_1'$, R_1' je arylová skupina nebo heteroaromatická skupina, R_2 je nižší alkylová skupina, nižší cyklická alkylová skupina, arylová skupina, heteroaromatická skupina nebo nižší alkoxyskupina. Zvláště výhodnými sloučeninami, které jsou předmětem tohoto vynálezu,

jsou sloučeniny o vzorci I, ve kterých Het je 1,3,4-oxadiazolový cyklus, R_1 je alkylová skupina o vzorci $-CH_2 R_1'$, R_1' je fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná jedním nebo dvěma halogeny, R_2 je alkylová skupina se dvěma, a nebo třemi uhlíkovými atomy, cyklopropylová skupina nebo methoxyskupina.

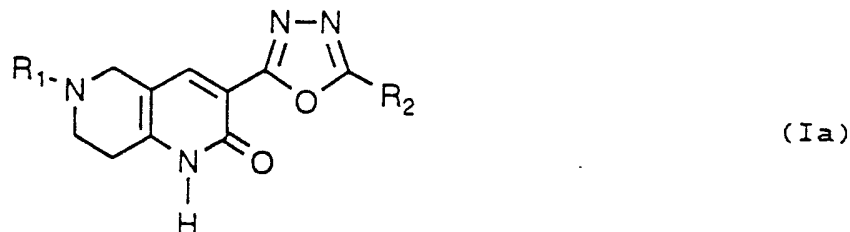
V tomto popisu a v patentových nárocích znamenají označení "nižší alkylová skupina", "nižší alkokyskupina" a "nižší alkylthioskupina" nerozvětvené nebo rozvětvené řetězce, ve kterých alkylové skupiny, alkokyskupiny a alkylthioskupiny mají jeden až pět uhlíkových atomů. Označení "nižší alkenyl", "nižší alkynyl" a "nižší alkenyloxy" znamenají nerozvětvené nebo rozvětvené řetězce, ve kterých alkenylové skupiny, alkynylové skupiny a alkenyloxyskupiny mají dva až pět uhlíkových atomů. Označení "nižší cyklická alkylová skupina" se vztahuje k cyklickým alkylům s třemi až šesti uhlíkovými atomy. Označení "acyl" znamená alkanoyl s jedním až pěti uhlíkovými atomy, benzoyl, naftoyl, atd. Označení "arylová skupina" znamená například fenylovou skupinu, naftylovou skupinu a podobně, přičemž tyto skupiny mohou mít případně jeden až tři substituenty zvolené ze skupiny sestávající z halogenů, nižších alkylů, trifluormethylu, nižších alkokyskupin a nitroskupiny. Označení "heteroaromatická skupina" zahrnuje heteroaromatické skupiny s pětičlennými a šestičlennými cykly obsahujícími jeden až dva heteroatomy zvolené ze skupiny sestávající z dusíku, kyslíku a síry, jako jsou například thienyl, furyl, pyridinyl, isoxazolyl a podobně, přičemž tyto skupiny mohou mít případně jeden až tři substituenty zvolené ze skupiny sestávající z halogenů, nižších alkylů, trifluormethylu a nižších alkokyskupin.

Z farmaceutického hlediska přijatelné adiční sloučeniny kyselin se sloučeninami I jsou například soli s anorganickými kyselinami (např. hydrochlorid, hydrobromid, hydroiodid, sulfát, fosfát atd.), nebo soli s organickými kyselinami (např. oxalát, maleát, fumarát, malonát, laktát, malát, citrát, tartarát, benzoát, methansulfonát, tosylát atd.)

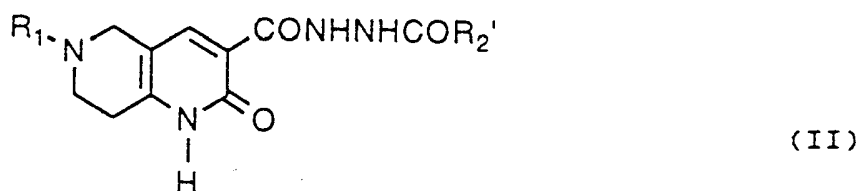
Sloučeniny podle tohoto vynálezu je možno připravovat různými postupy, které jsou uvedeny dále.

Postup 1

Sloučeniny o obecném vzorci Ia,



které patří mezi sloučeniny o obecném vzorci I a ve kterých význam R_1 je tentýž jak bylo zmíněno shora a R_2 je skupina jiná než alkylthioskupina, mohou být připravovány intramolekulární cyklodehydratací sloučenin o obecném vzorci II,



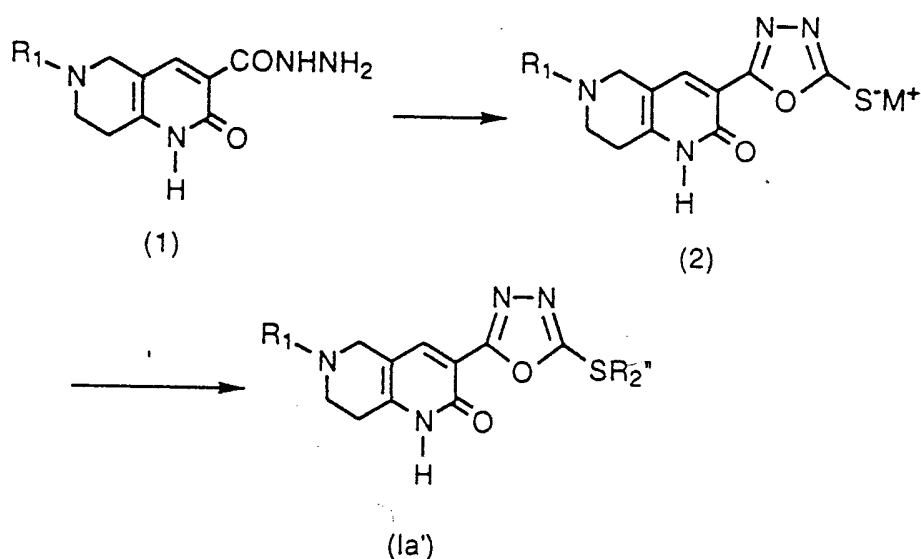
ve kterých skupina R_2' je tatáž jako R_2 s výjimkou nižších alkylthioskupin a význam R_1 je tentýž jak bylo zmíněno shora.

Tato cyklizace je obvykle prováděna působením dehydratačního činidla na sloučeninu II. Dehydratační činidlo je například kombinace fosforité sloučeniny (např. trifenyfosfinu) a dialkylazodikarboxylátu, nebo fosforečná sloučenina (např. polyfosforečná kyselina, oxychlorid fosforečný atd.) a podobně. Reakce může být prováděna v rozpouštědle nebo bez rozpouštědla, avšak většinou je prováděna v inertním rozpouštědle, které tuto reakci neovlivňuje. Tato rozpouštědla jsou například étery (např. tetrahydrofuran, dioxan, atd.), aromatické uhlovodíky (např. benzen, toluen, atd.), halogenované uhlovodíky (např. dichlormethan, chloroform, atd.) a podobně. Tato rozpouštědla mohou být používána buď jednotlivě nebo mohou být užívány směsí dvou i více rozpouštědel. Pokud se reakce provádí za použití kombinace fosforité sloučeniny a dialkyl azodikarboxylátu, s výhodou se provádí v přítomnosti báze. Touto bází mohou být organické báze jako triethylamin, tributylamin, diisopropylamin,

N-metylmorfolin, pyridin a podobně. Reakční teplota kolísá v závislosti na typu výchozí látky, avšak obvykle se pohybuje v rozmezí od 0 °C do 110 °C, s výhodou od 0 °C do 70 °C. Pokud je pro reakci použita sloučenina o vzorci II, ve které R_1 je vodík, může být tato sloučenina chráněna vhodnou chránicí skupinou, která může být po provedení cyklizační reakce eliminována. Chránicí skupinou může být například nižší alkanoylskupina (např. formyl, acetyl atd.), nižší alkoxykarbonylová skupina a benzyoxykarbonylová skupina. Cyklizační reakce s fosforitou sloučeninou a dialkylazodikarboxylátem je dosud nepopsaná reakce.

Postup 2

Sloučeniny o obecném vzorci I, ve kterých skupina R_2 je nižší alkylthioskupina mohou být připraveny postupem podle následujícího reakčního schématu,



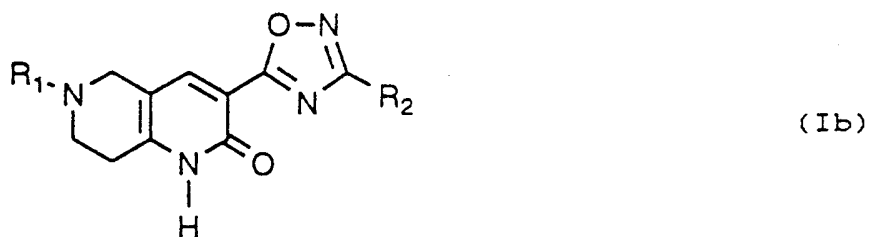
kde R_2' je nižší alkylová skupina, M je sodík nebo draslík a význam R_1 je tentýž jak bylo zmíněno dříve.

Provede se reakce sloučeniny 1 se sirouhlíkem v přítomnosti báze způsobem popsáným v Journal of Heterocyclic Chemistry, sv. 19, str. 541 (1982), čímž vznikne sloučenina 2 a poté je sloučenina 2 podrobena reakci s alkylačním činidlem (např. s nižším alkylhalidem a pod.) podle metody popsané v Journal of Indian Chemical Society, sv. 68, str. 108 (1991) za vzniku sloučeniny 1a', což je sloučenina 1a, ve které R_2 je nižší

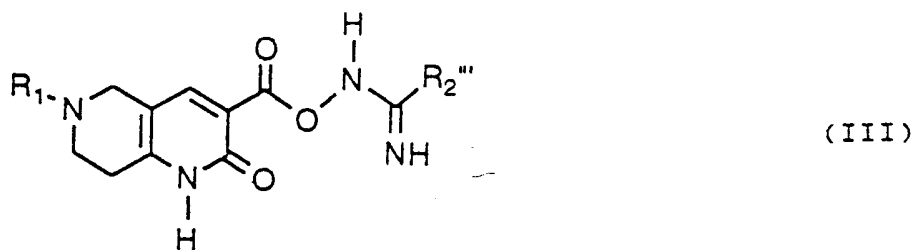
alkylthioskupina. Je-li R_1 ve sloučenině I vodík, může být tato sloučenina chráněna vhodnou chránicí skupinou, která může být po provedení reakce eliminována, podobně jako v postupu 1.

Postup 3

Sloučeniny o obecném vzorci Ib,

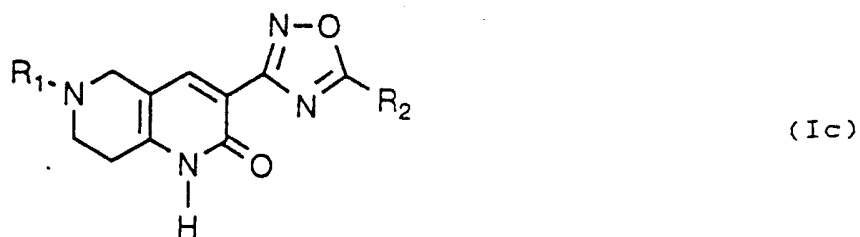


které patří mezi sloučeniny o obecném vzorci I a ve kterých R_2 je jiná skupina než nižší alkoxyskupina, nižší alkenyloxyskupina, fenoxyskupina a nižší alkylthioskupina a skupina R_1 je tatáž skupina jak bylo popsáno dříve, mohou být připraveny intramolekulární cyklodehydratací sloučeniny o obecném vzorci III,



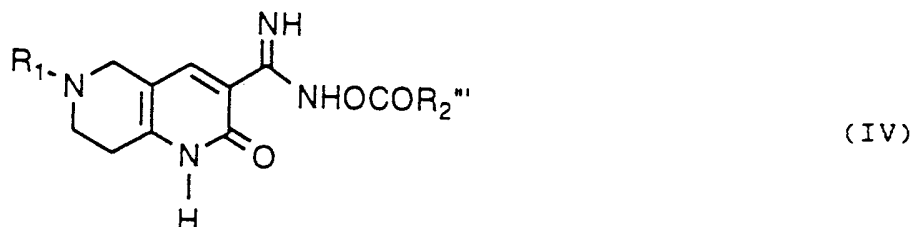
kde R_2''' je tatáž skupina jako skupina R_2 ve vzorci Ib a R_1 je tatáž skupina jak bylo popsáno dříve.

Dále mohou být sloučeniny o obecném vzorci Ic,



které patří mezi sloučeniny o obecném vzorci I a ve kterých R_2 je

jiná skupina než nižší alkoxy skupina, nižší alkenyloxyskupina, fenoxyskupina a nižší alkylthioskupina a skupina R_1 je tatáž skupina jak bylo popsáno dříve, být připraveny intramolekulární cyklodehydratací sloučeniny o obecném vzorci IV

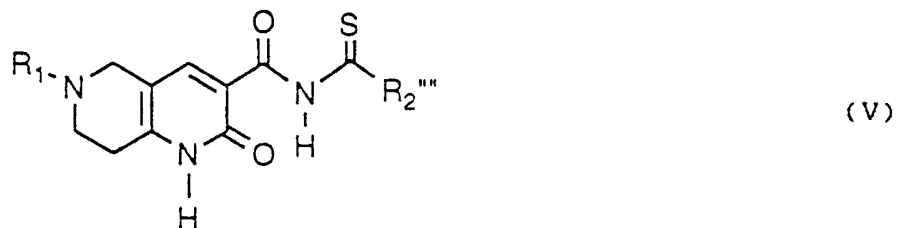


kde R_1 a R_2 mají tentýž význam jak bylo zmíněno dříve.

Cyklizační reakce sloučeniny III a sloučeniny IV mohou být prováděny působením dehydratačního činidla na tyto sloučeniny, obvykle zahříváním ve vhodném rozpouštědle, které neovlivňuje reakci. Tato rozpouštědla jsou například aromatické uhlovodíky (např. benzen, toluen, xylen atd.) a podobně. Tato rozpouštědla mohou být používána buď jednotlivě nebo mohou být užívány směsí dvou i více rozpouštědel. Reakční teplota kolísá v závislosti na typu výchozí látky, avšak obvykle se pohybuje v rozmezí od 50 °C do 150 °C, s výhodou od 80 °C do 120 °C. Pokud jsou v této reakci použity sloučeniny III a sloučeniny IV, ve kterých R_1 je vodík, mohou být tato tyto sloučeniny III a sloučeniny IV chráněny vhodnou chránicí skupinou, která může být po provedení cyklizační reakce eliminována. Chránicí skupinou může být například nižší alkanoylskupina (např. formyl, acetyl atd.), nižší alkoxykarbonylová skupina a benzyoxykarbonylová skupina.

Postup 4

Sloučeniny o obecném vzorci Ib, které patří mezi sloučeniny o obecném vzorci I a ve kterých R_2 je nižší alkoxy skupina, nižší alkenyloxyskupina, fenoxyskupina a nižší alkylthioskupina a skupina R_1 je tatáž skupina jak bylo popsáno dříve, mohou být připraveny reakcí sloučeniny o obecném vzorci V,

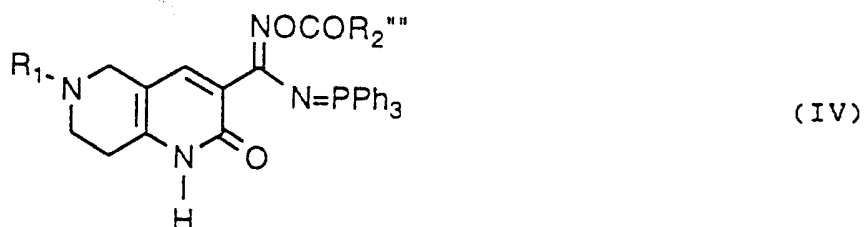


kde R_2''' je nižší alkoxy skupina, nižší alkenyloxyskupina, fenoxyskupina a nižší alkylthioskupina a R_1 je tatáž skupina jak bylo popsáno dříve, s hydroxylaminem, způsobem popsaným v Journal of Heterocyclic Chemistry, sv. 18, str. 1197 (1981).

Reakce je obvykle prováděna ve vhodném rozpouštědle například v alkoholech (např. v methanolu, ethanolu atd.), ve vodě a podobně. Reakční teplota kolísá v závislosti na typech výchozích sloučenin, avšak pohybuje se obvykle v rozmezí od 50 °C do 90 °C.

Postup 5

Sloučeniny o obecném vzorci Ic, které patří mezi sloučeniny o obecném vzorci I a ve kterých R_2 je nižší alkoxy skupina, nižší alkenyloxyskupina, fenoxyskupina nebo nižší alkylthioskupina a skupina R_1 je tatáž skupina jak bylo popsáno dříve, mohou být připraveny metodou popsanou v Synthesis, str. 843 (1986), t.j. intramolekulární cyklizací sloučeniny o obecném vzorci VI,



ve kterém R_1 a R_2''' jsou tytéž skupiny jak bylo dříve uvedeno a Ph znamená fenylovou skupinu.

Cyklizační reakce je prováděna zahříváním ve vhodném rozpouštědle například v aromatických uhlovodících (např. benzen, toluen, xylen atd.) a éterech (např. tetrahydrofuran, dioxan

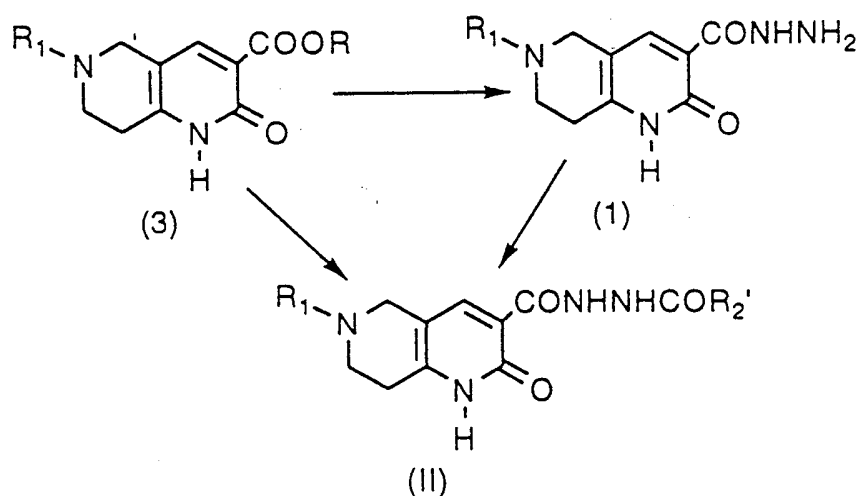
atd.). Reakční teplota kolísá v závislosti na typu výchozí látky, avšak obvykle se pohybuje v rozmezí od 50 °C do 150 °C, s výhodou od 80 °C do 120 °C.

Sloučeniny I, připravované shora zmíněnými postupy 1 až 5 jsou izolovány a čištěny za užití obvyklých metod jako chromatografie, rekrystalizace, přesrážení a podobně.

Sloučeniny I, které jsou předmětem tohoto vynálezu jsou v závislosti na typu výchozích sloučenin, na reakčních podmínkách a pod. získávány buď jako takové, nebo ve formě adičních sloučenin s kyselinami. Adiční sloučeniny s kyselinami mohou být přeměňovány na volné báze obvyklými metodami jako působením bází, jako uhličitanů alkalických kovů, uhličitanů kovů alkalických zemin, hydroxidů alkalických kovů, hydroxidů kovů alkalických zemin, atd. Volná báze může být přeměněna na adiční sloučeninu s kyselinou obvyklou metodou, například působením anorganických nebo organických kyselin.

Postup přípravy výchozí sloučeniny

Sloučeniny II používané ve shora uvedeném postupu 1 jsou nové látky, které mohou být připravovány postupem znázorněným následujícím reakčním schématem,



ve kterém R je vodík nebo nižší alkylová skupina a význam R_1 a R_2' je tentýž jak bylo uvedeno shora.

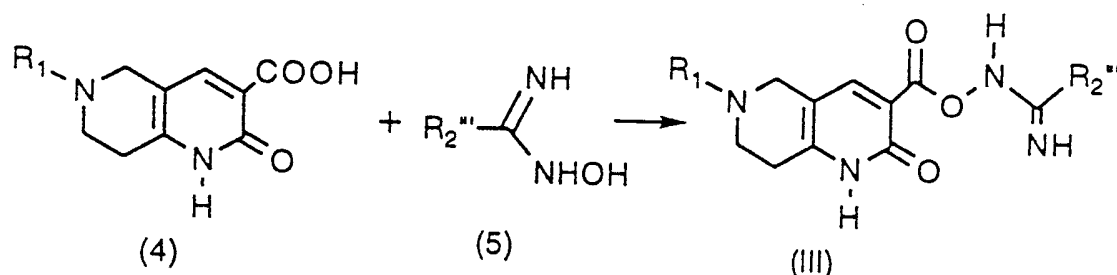
Syntéza sloučeniny II ze sloučeniny 3 se provádí obvyklou amidační reakcí karboxylové skupiny sloučeniny 3 nebo jejího

reaktivního derivátu s hydrazidem $H_2NNHCO R_2'$ (význam R_2' je tentýž jak bylo uvedeno dříve).

Sloučenina II může být rovněž připravována dvojstupňově, t.j. obvyklou amidací karboxylové skupiny sloučeniny 3 nebo jejího reaktivního derivátu hydrazinem a následující acylací vzniklého produktu reaktivním derivátem karboxylové kyseliny $R_2'COOH$.

Sloučenina 3 je připravována metodou popsanou v Arkiv foer Kemi 26 (41), str. 489 až 495 (1967) [Chemical Abstract sv. 67, 32611z (1967)], nebo může být připravena různými postupy, které jsou popsány dále.

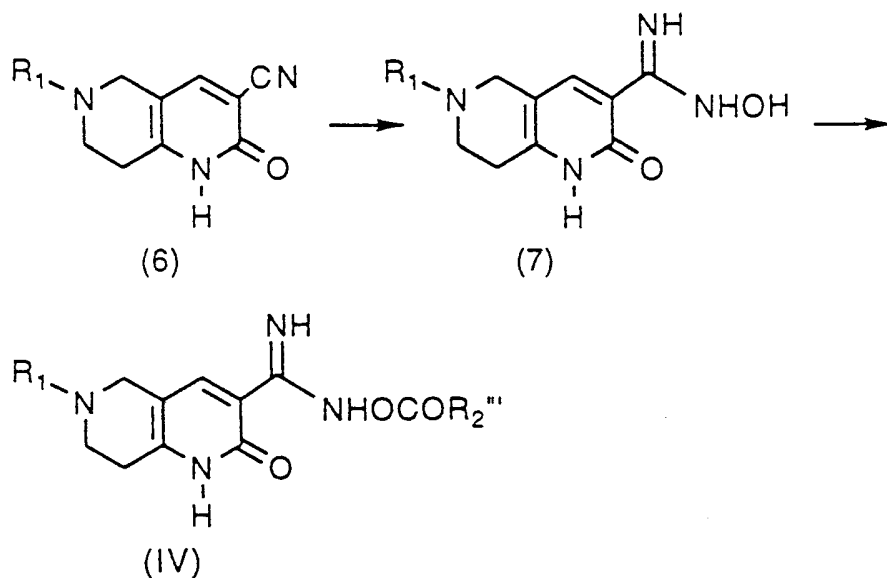
Sloučeniny III, používané v postupu 3 jsou nové látky, které jsou připravovány postupem znázorněným v následujícím reakčním schématu,



kde R_1 a R_2'' jsou tytéž skupiny jak bylo uvedeno shora.

Sloučenina III je připravována reakcí karboxylové skupiny sloučeniny 4 nebo jejího reaktivního derivátu s amidoximem 5, za obvyklých podmínek amidační reakce. Je-li R_1 ve sloučenině 4 vodík, sloučenina 4 může být chráněna chránicí skupinou, jak bylo zmíněno shora.

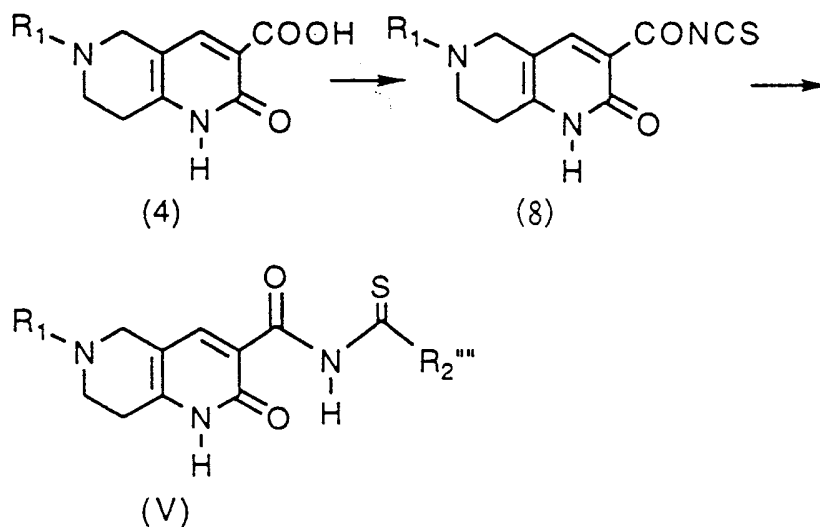
Sloučeniny IV připravované postupem 3 jsou rovněž nové látky, které jsou připravovány postupem znázorněným následujícím reakčním schématem,



kde R_1 a R_2''' jsou tytéž skupiny jak bylo uvedeno shora.

Sloučenina 6 je obvyklým způsobem podrobena reakci s hydroxylaminem, čímž vzniká sloučenina 7, která dále reaguje s reaktivním derivátem karboxylové skupiny karboxylové kyseliny $\text{R}_2''' \text{COOH}$ (R_2''' je tatáž skupina jak bylo uvedeno shora) v přítomnosti báze, čímž vzniká sloučenina IV. Je-li užita sloučenina 7, ve které je R_1 vodík, skupina R_1 může být chráněna chránicí skupinou, jak bylo zmíněno shora.

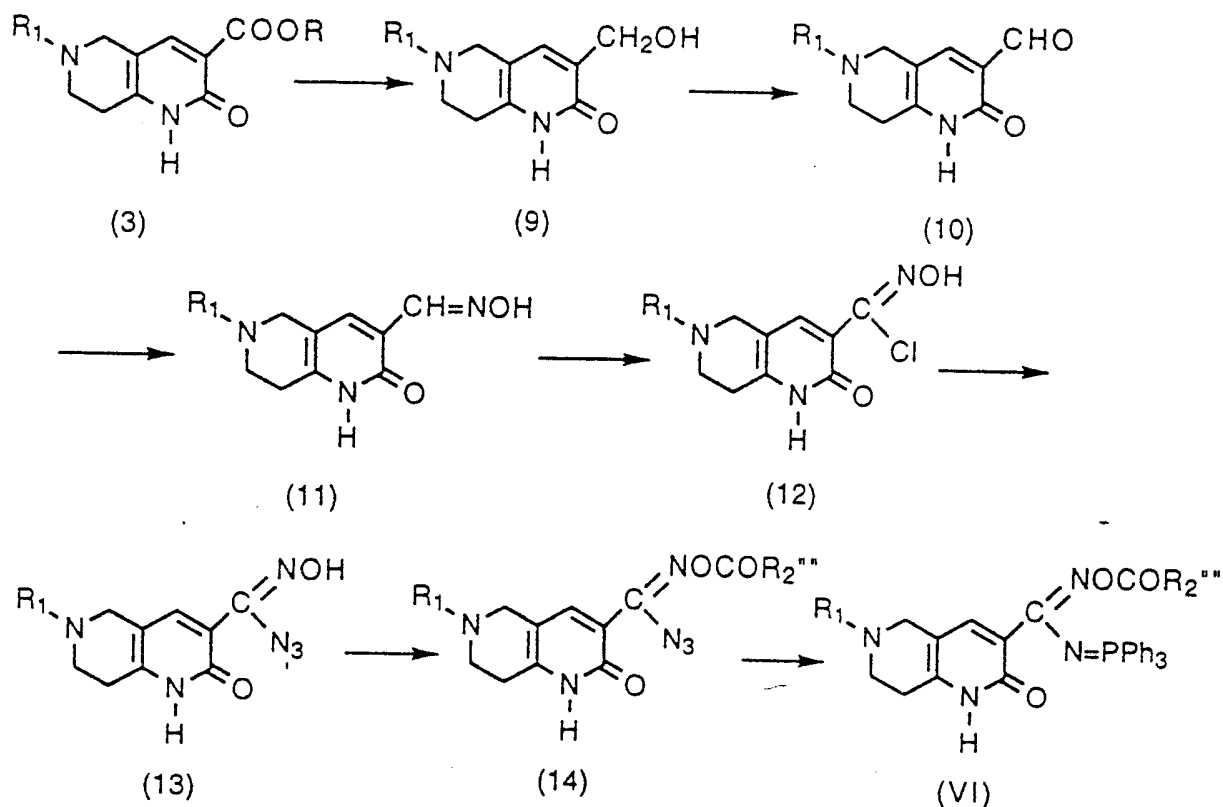
Sloučenina V použitá v postupu 4 je připravována postupem znázorněným následujícím schematem,



kde R_1 a R_2''' jsou tytéž skupiny jak bylo uvedeno shora.

Sloučenina 4 nebo reaktivní derivát její karboxylové skupiny je zreagována se sodnou solí nebo s amonnou solí thiokyanaté kyseliny ve vhodném rozpouštědle, čímž vzniká sloučenina (8), která je dále podrobena alkoholýze nebo reakci s nižším alkylthiolem nebo jeho alkalickou solí ve vhodném rozpouštědle, čímž vznikne sloučenina V. Je-li užita sloučenina 8, ve které je R_1 vodík, skupina R_1 může být chráněna chránicí skupinou, jak bylo zmíněno shora.

Sloučenina VI použitá v postupu 5 je připravována postupem znázorněným následujícím schematem,



kde R , R_1 a R_2 jsou tytéž skupiny jak bylo uvedeno dříve a Ph je fenylová skupina.

Sloučenina 3 je redukována pomocí redukčního činidla jako je tetrahydroboritan sodný, tetrahydroboritan tetrabutylamonuia nebo hydrid lithno-hlinitý ve vhodném rozpouštědle, které neovlivňuje reakci a jejímž produktem je sloučenina 9, která je dále podrobována oxidací aktivním oxidem manganatým ve vhodném rozpouštědle, čímž vzniká sloučenina 10.

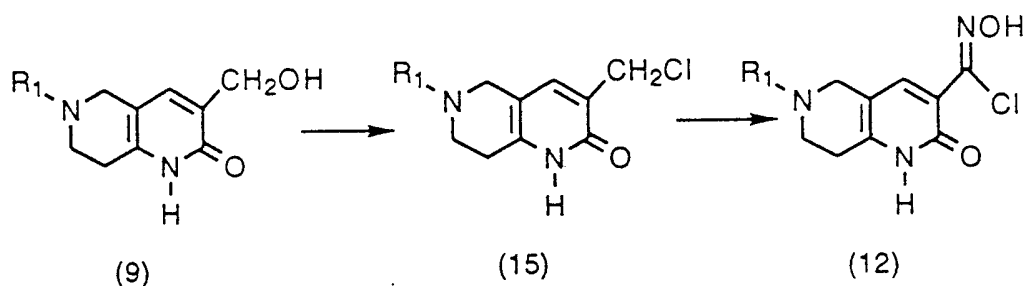
Sloučenina 10 je zreagována s hydroxylaminem za obvyklých podmínek reakce vzniku oximů, čímž vzniká sloučenina 11, která je

podrobována reakci s N-chlorsukcinimidem podle metody popsané v Journal of Organic Chemistry sv. 45, str. 3916 (1980) za vzniku sloučeniny 12.

Sloučenina 12 je ^{už} ~~je~~ zreagována s azidem sodným ve vhodném rozpouštědle podle metody uvedené v Synthesis, str. 102 (1979), čímž vzniká sloučenina 13.

Sloučenina 13 je podrobena reakci s esterem kyseliny halogenmravenčí nebo s reaktivním derivátem esteru S-alkylthiokarboxylové kyseliny s nižším alkylem, čímž vzniká sloučenina 14, která dále reaguje s trifenyfosfinem za vzniku sloučeniny VI.

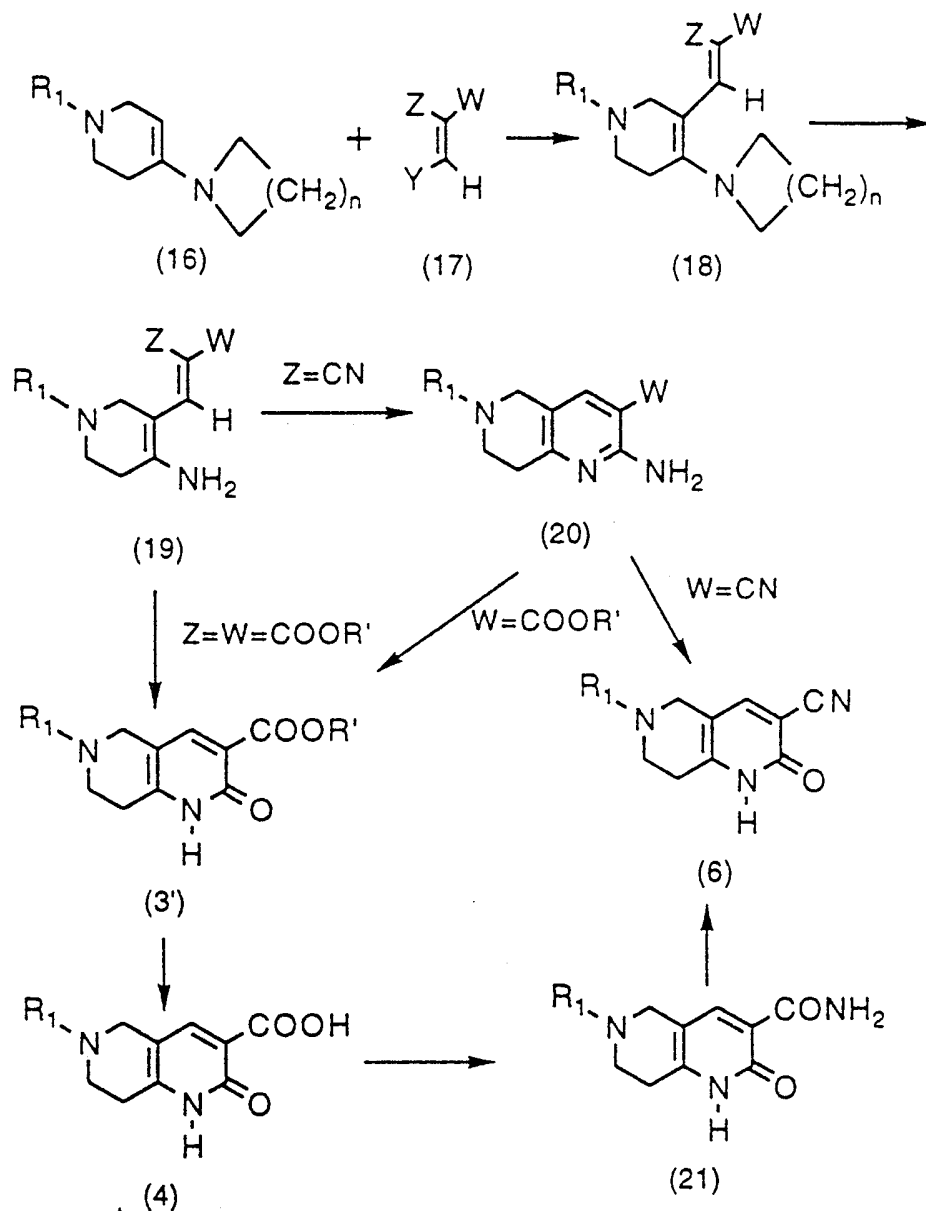
Sloučenina 12 může být rovněž připravena podle metody popsané v Synthesis str. 102 (1979), která je znázorněna následujícím reakčním schématem,



kde R₁ má tentýž význam jak bylo uvedeno dříve.

Sloučenina 9 je zreagována s fosforitou sloučeninou (např. s chloridem fosforitým, oxychloridem fosforitým atd.), nebo s thionylchloridem ve vhodném rozpouštědle, čímž vzniká sloučenina 15, která dále reaguje s alkylnitritem v přítomnosti vhodné kyseliny za vzniku sloučeniny 12.

Sloučenina 3, sloučenina 4 a sloučenina 6, ze kterých vznikají sloučeniny II až VI jsou připravovány postupem popsáním v Arkiv foer Kemi 26 (41), str. 489 až 495 (1967) [Chemical Abstract sv. 67, 32611z (1967)], nebo postupem znázorněným v následujícím reakčním schématu,



kde Y je halogen, nižší alkoxy skupina nebo dialkylaminoskupina s nižšími alkyly, W a Z tytéž nebo různé kyanoskupiny nebo akoxyskupiny, R' je nižší alkylová skupina, n je celé číslo 1 až 3 a R₁ má tentýž význam jak bylo uvedeno dříve.

Výchozí látka 16 shora uvedeného reakčního schématu může být připravena podle postupu popsání v Journal of American Chemical Society, sv. 85, str. 207 (1963). Sloučenina 16 připravená tímto způsobem je podrobena reakci se sloučeninou 17 v rozpouštědle jako alkoholy (např. methanol, ethanol atd.), étery (např. tetrahydrofuran, dioxan atd.), aromatické uhlovodíky (např. benzen, toluen atd.) při teplotách od 0 °C do 120 °C za vzniku sloučeniny 18, která je dále zreagována s amoniakem nebo s amonnou solí (např. s octanem amonným a pod.) v rozpouštědle jako jsou alkoholy (např. methanol, ethanol atd.), étery (např.

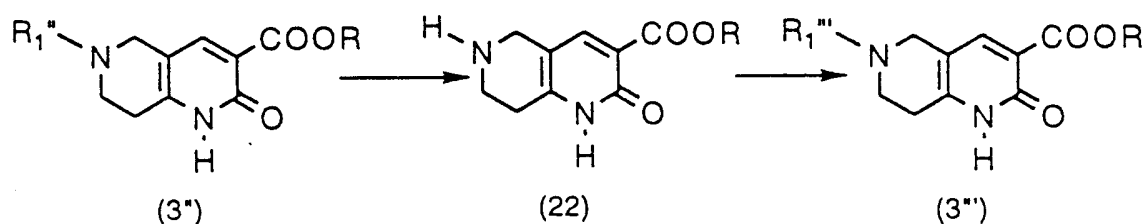
tetrahydrofuran, dioxan atd.) a acetonitril při teplotě od 0 °C do 100 °C za vzniku sloučeniny 19.

Pokud skupiny W a Z ve sloučenině 19 jsou nižší alkoxykarbonyly, zahřívá se sloučenina 19 v rozpouštědle jako jsou alkoholy (např. methanol, ethanol a pod.), étery (např. tetrahydrofuran, dioxan atd.) a aromatické uhlovodíky (např. benzen, toluen, xylén atd.) při teplotě od 50 °C do 120 °C za vzniku sloučeniny 3', která je dále hydrolyzována v kyselém nebo zásaditém prostředí za vzniku sloučeniny 4.

Pokud je skupina Z ve sloučenině 19 kyanoskupina, je sloučenina 19 zreagována ve vhodném rozpouštědle jako v alkoholech (např. methanol, ethanol atd.) v éterech (např. tetrahydrofuran, dioxan atd.) a podobně za přítomnosti báze při teplotách 0 °C až 100 °C na sloučeninu 20, která je dále zreagována v kyselém prostředí s dusitanem sodným, např. v 5 až 10 % vodné kyselině chlorovodíkové nebo v 5 až 20 % vodné kyselině sírové při teplotách od 0 °C do 20 °C za vzniku sloučeniny 3' v případě, že W ve sloučenině 20 je esterová skupina, nebo sloučenina 6, je-li W ve sloučenině 20 kyanoskupina.

Sloučenina 6 je připravována reakcí sloučeniny 21 s dehydratačním činidlem (např. s thionylchloridem, chloridem fosforečným, oxychloridem fosforečným, polyfosforečnou kyselinou atd.) v rozpouštědle jako v éterech (např. tetrahydrofuran, dioxan atd.), v aromatických uhlovodících (např. v benzenu, toluenu atd.), v halogenovaných rozpouštědlech (např. v dichlormethanu, chloroformu, 1,2-dichlorethanu atd.). Zmíněná sloučenina 21 je připravována obvyklým způsobem reakcí reaktivního derivátu karboxylové skupiny sloučeniny 4 s amoniakem.

Sloučenina 3 může být rovněž připravována způsobem znázorněným na následujícím reakčním schématu:



kde R_1'' je nižší alkylová skupina, benzylová skupiny, nižší alkoxykarbonylová skupiny nebo benzyloxykarbonylová skupina, R_1''' je skupina R_1 s výjimkou vodíkového atomu a acylové skupiny a R jsou tytéž jak bylo definováno dříve. Substituent R_1'' ve sloučenině 3'' a substituent R_1''' ve sloučenině 3''' mohou být vzájemně zaměněny reakcemi probíhajícími přes sloučeninu 22. Sloučenina 3'', ve které R_1'' je nižší alkylová skupina nebo benzylová skupina je přeměňována na sloučeninu 22 působením 1-chlorethylchlorkarboxylátu a pod., podle metody popsané v Journal of Organic Chemistry, sv. 49, str. 2081 (1984).

Sloučenina 3'', ve které R_1'' je benzylová skupina nebo benzyloxykarbonylová skupina je přeměňována na sloučeninu 22 působením vodíku v přítomnosti katalyzátoru (např. Raneyova niklu, paladia na uhlíkovém nosiči atd.) za atmosférického tlaku nebo za zvýšeného tlaku při teplotách od 25 °C do 80 °C ve vhodném rozpouštědle jako je voda, methanol, ethanol, kyselina octová, dioxan etylacetát a podobně.

Sloučenina 3'' ve které R_1'' je nižší alkoxykarbonylová skupina nebo benzyloxykarbonylová skupina je rovněž přeměňována na sloučeninu 22, působením kyseliny nebo zásady ve vhodném rozpouštědle. Například sloučenina 3'' ve které R_1'' je terc.-butylkarbonylová skupina přechází působením trifluoroctové kyseliny v rozpouštědlech jako je dichlormethan, chloroform a podobně a při teplotách od 25 °C do 80 °C, na sloučeninu 22.

Tímto způsobem získaná sloučenina 22 je poté přeměněna na sloučeninu 3''' reakcí sloučeniny 22 s alkylačním činidlem odpovídajícím skupině R_1''' , přičemž R_1''' je například nižší alkyl, allyl, propargyl, benzyl, naftalénmetyl nebo heteroaromatická methylová skupina, v přítomnosti bazických sloučenin jako jsou anorganické soli, např. alkalické hydroxidy (hydroxid sodný, hydroxid draselný atd.), uhličitany alkalických kovů, (uhličitan sodný, uhličitan draselný atd.) a alkalické hydrogenuhlčitany (hydrogenuhlčitan sodný, hydrogenuhlčitan draselný atd.), nebo organické báze jako například pyridin, triethylamin, tributylamin atd., ve vhodném rozpouštědle jako je aceton, methylethylketon, diethylketon, dimethylformamid, benzen, toluen, acetonitril a podobně a při teplotách od 25 °C do 100 °C. Zmíněnými alkylačními činidly mohou být obvyklá alkylační činidla jako jsou alkylhalogenidy.

Farmakologické vlastnosti sloučenin sloučenin I podle tohoto vynálezu jsou ilustrovány následujícími pokusy s typickými sloučeninami.

Pokus 1 - Stanovení vazby na benzodiazepinový receptor

Vazba na benzodiazepinový receptor byla stanovena metodou popsanou v Life Science sv. 20, str. 2101 (1977).

Surová frakce synaptosomových membrán, připravená z mozků krys kmene Wistar (věk 7 až 8 týdnů) byla suspendována v pufru tris-HCl (pH = 7,4) o koncentraci 15 mmol/l, obsahujícím chlorid sodný o koncentraci 118 mmol/l, chlorid draselný o koncentraci 4,8 mmol/l, chlorid vápenatý o koncentraci 1,28 mmol/l a síran hořečnatý o koncentraci 1,2 mmol/l, v poměru 1g mozku (vlhká váha) na 20 ml pufru, čímž byl získán zdroj receptorové membrány. Jako značený ligand byl použit [³H]-diazepam.

Ve zkumavce byla připravena směs testované látky (známé množství), [³H]-diazepamu (konečná koncentrace 1,5 nmol/l), receptorové membrány a shora zmíněného pufru tak, že konečný objem této směsi byl 1 ml. Reakce byla zahájena přidávkou receptorové membrány. Obsah zkumavky byl inkubován při 0 °C po dobu 20 min. a reakce byla ukončena rychlou filtrací přes filtr Whattman GF/B ze skleněných vláken, připojený na zařízení na izolaci buněk (Cell-harvester, výrobce Brandell). Ihned poté byla oddělená receptorová membrána s navázaným značeným ligandem trojnásobně promyta ledem ochlazeným puforem tris-HCl o koncentraci 50 mmol/l (pH = 7,7, pokaždé 5 ml). Radioaktivita na filtru byla změřena pomocí kapalinového scintilátoru a tím bylo zjištěno množství [³H]-diazepamu vázaného na receptorovou membránu (celkové vázané množství). Odděleně byl zopakován tentýž postup, avšak s tím rozdílem, že bylo přidán 1 μmol diazepamu, čímž bylo zjištěno množství [³H]-diazepamu nespecificky vázaného na receptorovou membránu. Nespecificky vázané množství bylo odečteno od celkově vázaného množství a tím bylo zjištěno specificky vázané množství. Na základě takto zjištěného specificky vázaného množství byla probitovou metodou vypočtena inhibiční aktivita (IC₅₀). IC₅₀ znamená koncentraci testované látky, která je nutná pro snížení specifické vazby značeného

ligandu o 50 %. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1

Stanovení vazby na benzodiazepinový receptor

příkl. č.	IC ₅₀	příkl. č.	IC ₅₀
6	9,91	7	13,5
10	6,95	26	14,1
29	5,46	32	2,49
38	4,55	52	19,3
55	3,91	56	35,1
58	14,6	60	1,58
61	6,25	62	13,8
64	4,09	66	10,1
81	5,17	82	8,98
86	7,91	88	4,52
91	23,1	115	50,3
119	1,29	120	4,40
121	62,4	122	5,96
123	12,5	124	5,40
125	8,63	141	22,8
142	3,24	143	2,19
145	8,64	146	9,11
147	2,50	152	4,90
153	3,51	154	11,0
155	6,08	156	6,68
157	2,71	158	3,73
159	8,15	160	3,75

Pokus 2 Účinnost působení proti klonickým křečím vyvolaným pentylentetrazolem (účinnost proti PTZ)

Účinnost testované látky při tlumení klonické křeče vyvolávané pentylentetrazolem byla určována metodou podle E.A.Swinyarda (viz Anticonvulsant Drugs., Mercier, J., ed., str. 47 - 65, Pergamon Press, New York (1973)). V tomto testu vykazují dobré výsledky

antiepileptika pro léčení malých epileptických záchvatů a většina benzodiazepinových léčiv.

Testovaná látka byla podávána Std-ddY myším samcům (hmotnost 20 až 25 g, pět myší ve skupině). Dvě hodiny poté byl myším podkožně injikován pentylentetrazol (85 mg/kg) a ihned potom byly myši umístěny do klece z plastu a po dobu 30 minut byl pozorován výskyt klonických křečí. Pokud nebyly pozorovány žádné klonické křeče, bylo stanoveno, že zkoušená látka působí proti klonickým křečím. Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce 2.

Tabulka 2 Účinnost proti PTZ

pří- klad č.	dávka testo- vané látky	počet myší bez klonických kře- čí/celkový po- čet myší	pří- klad č.	dávka testo- vané látky	počet myší bez klonických kře- čí/celkový po- čet myší
6	50	5/5	7	50	5/5
10	20	5/5	13	20	5/5
17	20	3/5	23	10	4/5
26	2	3/5	33	10	4/5
35	2	5/5	36	2	5/5
38	2	4/5	52	10	5/5
55	50	5/5	56	50	4/5
60	50	5/5	66	50	5/5
80	50	4/5	83	50	5/5
85	50	4/5	89	50	5/5
91	50	5/5	111	50	5/5
119	10	5/5	120	10	9/10
122	10	10/10	124	10	3/5
142	10	4/5	143	10	3/5

Jak ukázují shora uvedené výsledky, sloučeniny podle tohoto vynálezu vykazují výraznou afinitu k benzodiazepinovému receptoru a mají rovněž vynikající účinnost při tlumení klonických křečí způsobených pentylentetrazolem. Proto jsou sloučeniny podle tohoto vynálezu použitelné jako agonisté benzodiazepinového receptoru, například jako anxiolytika, antiepileptika nebo hypnotika.

Farmaceutické použití sloučenin podle tohoto vynálezu

Pokud jsou sloučeniny podle tohoto vynálezu používány jako agonisté benzodiazepinového receptoru, mohou být aplikovány

orálně, parenterálně nebo intrarektálně, perorální aplikaci je však dávana přednost. Dávkování těchto sloučenin je různé podle způsobu aplikace, podmínek a věku pacientů nebo typu léčby (např. podle toho zda se provádí léčba či prevence) a podobně, obvykle se však pohybují v rozmezí od 0,01 až 10 mg/kg/den, s výhodou v rozmezí 0,02 až 5 mg/kg/den.

Tyto sloučeniny jsou aplikovány jako obvyklé lékové formy, ve směsi s obvyklým farmaceuticky přijatelným nosičem nebo zředovadlem. Farmaceuticky přijatelným nosičem nebo zředovadlem může být jakákoliv látka tohoto druhu používaná v příslušné oblasti, která nereaguje s danou sloučeninou, například laktóza, glukóza, manitol, dextran, škrob, rafinovaný cukr, křemičitan hořečnatohlinitý, syntetický křemičitan hlinitý, krystalická celulóza, sodná sůl karboxymethylcelulózy, vápenatá sůl karboxymethylcelulózy, iontoměničové pryskyřice, methylcelulóza, želatina, arabská guma, hydroxypropylcelulóza s nižším stupněm substituce, hydroxypropylmethylcelulóza, polyvinylpyrrolidon, polyvinylalkohol, pyrogenní oxid křemičitý, stearát hořečnatý, mastek, kyselina polyakrylová (carboxyvinylpolymer), oxid titaničitý, estery sorbitolu s vyššími mastnými kyselinami, sodná sůl dodecylsulfátu, glycerol, estery glycerolu s vyššími mastnými kyselinami, přečištěný lanolin, glyceroželatina, reakční produkt sorbitolu s polyethylenglykolem, polyethylenglykol, rostlinné oleje, vosky, kapalný parafin, bílá vazelina, neionogenní surfaktant, propylenglykol, voda a podobně.

Lékovými formami jsou tablety, kapsle, granule, prášky, sirupy, suspenze, čípky, gely, injekce a podobně. Tyto lékové formy jsou připravovány obvyklými způsoby. Pokud je připravována kapalná léková forma, může být nejprve ve formě pevného přípravku, který je před použitím rozpouštěn nebo suspendován ve vodě nebo v rozpouštědle. Mimo to mohou být tablety nebo granule pozahovány obvyklou metodou a injekční roztoky jsou připravovány rozpouštěním sloučenin podle tohoto vynálezu nebo jejich solí v destilované vodě pro injekce nebo ve fyziologickém roztoku, případně, je-li zapotřebí rozpuštěním v isotonickém roztoku a následujícím přidáním přípravku upravujícího pH, pufru nebo konzervačního činidla.

Tyto lékové formy mohou obsahovat tyto sloučeniny v množstvích více než 0,01 hmot.%, s výhodou 0,05 až 70 hmot.%

a mohou obsahovat další farmakologicky aktivní sloučeniny.

Tento vynález je podrobněji ilustrován následujícími příklady a odkazy, avšak není jimi omezen.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava ethylesteru 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-6-naftyridin-3-karboxylové kyseliny:

(1) Roztok 1-benzyl-4-piperidonu (19 g, 0,1 molu) a pyrrolidinu (10,7g, 0,15 molu) v toluenu (200 ml) se refluxuje po dobu 5 hodin, během které se voda odstraní odpařením. Reakční roztok se odpaří do sucha za sníženého tlaku a k odparku se přidá bezvodý toluen (200 ml). K této směsi se postupně přidá roztok ethyl(ethoxymethylen)kyanoakrylátu (17 g, 0,1 mol) v bezvodém toluenu (50 ml) za chlazení vodou. Směs se zahřeje na teplotu místnosti a míchá se přes noc, potom se do ní po kapkách přidává koncentrovaná kyselina chlorovodíková (13 ml) za chlazení ledem. Takto získaný hydrochlorid se oddělí filtrací a promyje ethylacetátem a isopropyléterem. Hydrochlorid se rozpustí v ethanolu (300 ml) a přivádí se do něj za chlazení ledem plynný amoniak až do nasycení. Směs se zahřeje na teplotu místnosti a ponechá stát přes noc a potom se odpaří za sníženého tlaku. K odparku se přidá isopropanol a vysrážené krystaly se oddělí filtrací a vysuší, čímž se získá surový krystalický produkt (10g).

Zmíněný surový krystalický produkt se rozpustí v ethanolu (100 ml) a k tomuto roztoku se po kapkách přidá 10% vodný hydroxid sodný za chlazení ledem. Směs se zahřeje na teplotu místnosti a míchá po dobu 30 minut a poté se přidá voda (100 ml) za chlazení ledem. Vysrážené krystaly se oddělí filtrací, promyjí vodou a rekrystalují z isopropanolu za vzniku ethylesteru 2-amino-

6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (8,5g) ve formě bezbarvé pevné látky.

výtěžek: 27,3 %

t.t. 141 až 143 °C

(2) K roztoku shora zmíněného esteru (10g, 32 mmol) v 10% vodné kyselině sírové (100ml) se postupně po kapkách přidává roztok dusitanu sodného (4,5g, 65 mmol) ve vodě (20 ml) za chlazení ledem. Po dokončení přidávání se směs míchá 2 hodiny. Směs se alkalizuje 20% vodným hydroxidem sodným za míchání a chlazení ledem a extrahuje se chloroformem. Extrakt se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a odpařením za sníženého tlaku se odstraní rozpouštědlo. Vzniklé krystaly se rekrystalizují z isopropanolu za vzniku bezbarvé pevné látky (6,8 g)

výtěžek: 68%

t.t. 168 až 170 °C

Příklad 2

Příprava hydrochloridu 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-karboxylové kyseliny:

(1) Směs ethyesteru 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (6,8 g, 22 mmol) a 20% vodné kyseliny chlorovodíkové (70 ml) se refluxuje po dobu 3 hodin. Po ochlazení se vysrážené krystaly oddělí filtrací, promyjí se vodou a rekrystalizují ze směsi methanol - voda za vzniku žádané sloučeniny (7,0 g) jako bezbarvé pevné látky.

výtěžek: 99,2%

t.t. 260 až 263 °C

(2) Roztok 1-benzyl-4-piperidonu (100 g, 0,53 molu) a pyrrolidinu (70 ml, 0,795 mol) v toluenu (1,5 litru) je refluxován po dobu 5 hodin za oddestilování vody. Směs se odpaří do sucha za sníženého tlaku a k odparku se přidá dioxan (1 litr). Do takto vzniklé směsi se přidá ethoxymethylendiethylmalonát (126 g, 0,58 mol) za chazení ledem a směs je refluxována po dobu 6 hodin. Směs je ochlazená na teplotu místnosti přidá se k ní octan amonný (82 g, 1,06 mol) a refluxuje se zamíchání po dobu 1 hodiny. Reakční směs se odpaří do sucha za sníženého tlaku za vzniku ethylesteru 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-karboxylové kyseliny, která se použije pro další reakční krok bez izolace a čištění.

Ke shora zmíněnému ethylesteru se přidá 20 % vodný roztok

kyseliny chlorovodíkové (600 ml) a směs se refluxuje po dobu 3 hodin. Po ochlazení se vysrážené krystaly oddělí filtrací, promyjí vodou a rekrystalizují ze směsi methanol-voda za vzniku žádané sloučeniny jako bezbarvé pevné látky,

výtěžek: 61,9 %
t.t. 260 až 263 °C

Příklad 3

Příprava acetátu ethylesteru 5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-karboxylové kyseliny:

K roztoku ethylesteru 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (8g) v ledové kyselině octové (360 ml) se přidá desetiprocentní hydrogenační paladiový katalyzátor na uhlíkovém nosiči (200 mg) a provádí se katalytická hydrogenace při teplotě místnosti plyným vodíkem. Po spotřebování teoretického množství vodíku se katalyzátor odfiltruje. Filtrát se odpaří do sucha za sníženého tlaku. K odparku se přidá ethanol a vysrážená krystalická látka se odfiltruje a rekrystalizuje ze směsi ethanol-voda, čímž se získá bezbarvá látka (6,8 g)

výtěžek: 94%
t.t. 125 až 130 °C

Příklad 4

Ethylester 6-(3-fluorobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-karboxylové kyseliny:

Suspenze acetátu ethylesteru 5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (2,0 g, 7,1 mmol) 3-fluorobenzylbromidu (1,7 g, 9 mmol) a hydrogenuhlíčitanu sodného (2,0 g, 24 mmol) v 2-butanonu (100 ml) se refluxuje po dobu 16 hodin. Nerozpuštěné látky se odstraní filtrací a filtrát se odpaří do sucha za sníženého tlaku. Odparek se čistí za použití středotlaké chromatografické kolony s náplní Diaion CHP-20P (vysoce porézní polystyrenová pryskyřice, vyráběná Mitsubishi Kasei Corporation, Japonsko) (mobilní fáze acetonitril a voda, s koncentračním gradientem), a rekrystalizuje se

z ethanolu za vzniku bezbarvé pevné látky (1,91 g).

výtěžek: 81,4 %

t.t. 276 až 280 °C

Příklad 5

Příprava hydrochloridu 6-(2-fluorobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-karboxylové kyseliny:

(1) Ethylester 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (1 g, 3,2 mmol) se za teploty místnosti přidá k dichlorfenylfosfinu (1 ml) a směs se při 150 °C míchá po dobu jedné hodiny. Po ochlazení se do směsi přidá diisopropyléter a vysražená krystalická látka se oddělí filtrací. Krystaly jsou suspendovány ve chloroformu a takto získaná směs se za míchání a chlazení ledem alkalizuje postupným přidáním 28 % vodného roztoku amoniaku. Organická vrstva se oddělí, vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní odpařením za sníženého tlaku. Vzniklý olejovitý produkt se čistí chromatograficky za použití silikagelové náplně (mobilní fáze - chloroform : methanol 200 : 1), čímž vzniká ethylester 6-benzyl-2-chlor-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (0,7 g) jako bezbarvý olej.

výtěžek: 66,1 %

(2) K roztoku shora uvedeného esteru (20,0 g, 60 mmol) v methylenchloridu (200 ml) se za teploty místnosti po kapkách přidává 1-chlorethylchloroformát (10,4 g, 72 mmol) a směs se refluxuje po dobu 20 hodin. Směs se za sníženého tlaku odpaří do sucha a k odparku se přidá methanol (200 ml). Směs se zahřívá za míchání na 40 °C po dobu 2 hodin. Poté se odpaří do sucha za sníženého tlaku a k odparku se přidá isopropyléter. Vysrážené krystaly se oddělí filtrací a rekrystalizují se z ethanolu za vzniku hydrochloridu ethylesteru 2-chloro-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-3-karboxylové kyseliny jako bezbarvé pevné látky (21,2 g).

výtěžek: 85,8%

t.t. 153 až 156 °C

(3) K roztoku shora uvedeného hydrochloridu (5,0 g, 18 mmol) a triethylaminu (4,0 g, 40 mmol) v N,N-dimethylformamidu (DMF)

(50 ml) se přidá 2-fluorbenzalbromid (3,1g, 21 mmol) a směs se zahřívá za míchání na 60 °C po dobu 15 hodin. Reakční směs se za sníženého tlaku odpaří do sucha a odparek se rozpustí v chloroformu. Poté se získaný roztok vytřepává desetiprocentním roztokem uhličitanu draselného. Organická vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní odpařením za sníženého tlaku. Vzniklý olejovitý produkt se čistí chromatograficky za použití silikagelové náplně (mobilní fáze chloroform - methanol 100 : 1) za vzniku 2-chlor-6-(2-fluorbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (4,6 g) jako bezbarvého oleje.

výtěžek: 73,3 %

(4) Roztok shora uvedeného esteru (4,6 g, 13 mmol) se refluxuje ve 20 % vodné kyselině chlorovodíkové (80 ml) po dobu 24 hodin. Po ochlazení se vysrážená krystalická látka oddělí filtrací, promyje a rekrystaluje z ethanolu, čímž vzniká žádaná sloučenina (3,4g) jako bezbarvá pevná látka.

výtěžek: 77,2 %

t.t. 273 až 276 °C

Příklad 6

Příprava 6-benzyl-3-(5-methoxy-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-1,6-naftyridin-2(1H)-onu:

(1) Roztok hydrochloridu 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (3,0 g, 9,4 mmol) a N,N'-karbonyldiimidazolu (2,3 g, 14 mmol) v DMF (50 ml) se za míchání zahřívá na 70 °C po dobu 3 hodin. Do tohoto roztoku se přidá methoxykarbonylhydrazin (1,0 g, 11 mmol) a směs se při této teplotě míchá po dobu 2 hodin. Reakční roztok se za sníženého tlaku odpaří do sucha a k odparku se přidají isopropanol a triethylamin. Vysrážené krystaly se izolují filtrací a rekrystalizují z methanolu, čímž se získá N'-methoxykarbonyl-6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-karbophydrazid (2,4 g) ve formě bezbarvé pevné látky.

výtěžek: 71,6 %

t.t. 240 až 242 °C

(2) K roztoku shora zmíněného produktu (2,0 g, 5,6 mmol), trifenylyfosfinu (3,0 g, 11 mmol) a triethylaminu (2,0 g, 20 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (THF) (50 ml) je za míchání a za chlazení ledem po kapkách přidáván roztok diisopropylazodikarboxylátu (2,2 g, 11 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (10 ml). Směs je míchána při teplotě místnosti po dobu jedné hodiny a poté je přidáno malé množství vody a směs je odpařena do sucha za sníženého tlaku. K odparku se přidá isopropanol a vysrážená krystalická látka je izolována filtrací a rekrystalizována z acetonitrilu, čímž se získá žádaná sloučenina (0,8 g) jako bezbarvá pevná látka.

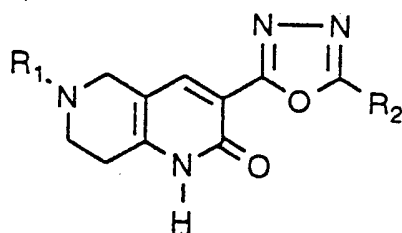
výtěžek: 43 %

t.t. 176 až 178 °C

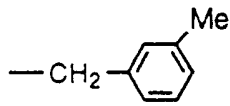
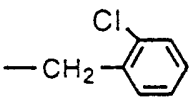
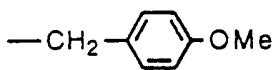
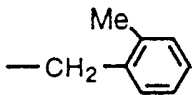
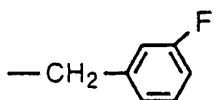
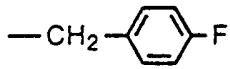
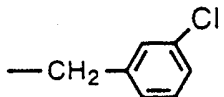
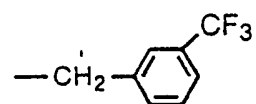
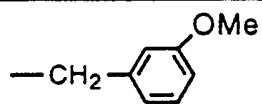
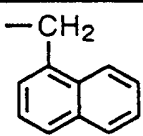
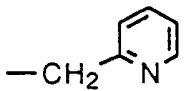
Příklady 7 až 54

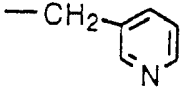
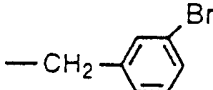
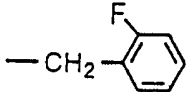
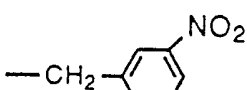
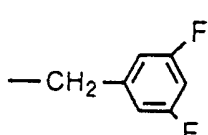
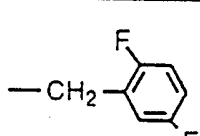
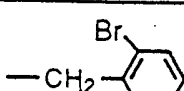
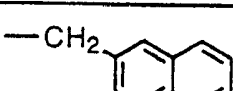
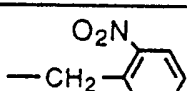
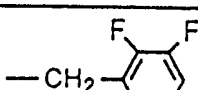
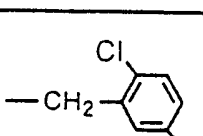
Stejným způsobem jako v příkladu 6 se připraví sloučeniny uvedené dále v Tab. 3.

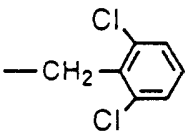
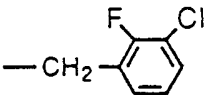
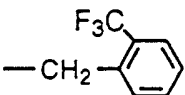
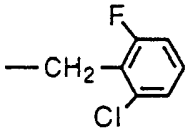
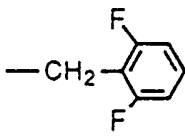
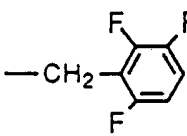
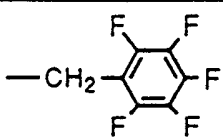
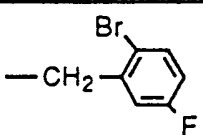
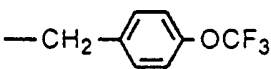
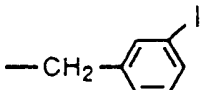
Tabulka 3

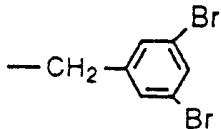
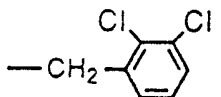
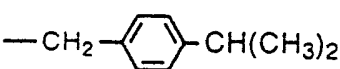
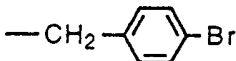
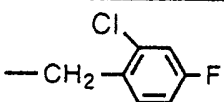
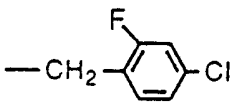
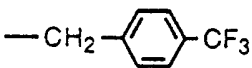
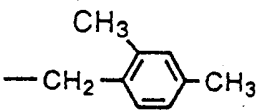
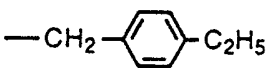
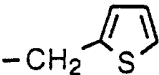
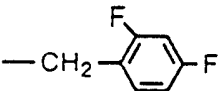


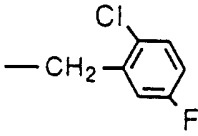
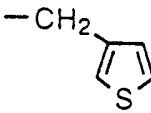
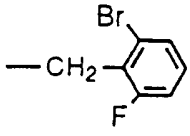
příkl. č.	R ₁	R ₂	t.t.(°C)	rozpouštědlo pro rekrystalizaci
7	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	$-\text{OCH}_3$	182-184	ethanol
8	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Me}$	$-\text{OCH}_3$	183-185	ethanol

9		-OCH ₃	187-189	ethanol
10		-OCH ₃	189-191	ethanol
11		-OCH ₃	183-185	ethanol
12		-OCH ₃	179-181	ethanol
13		-OCH ₃	184-186	ethanol
14		-OCH ₃	203-205	ethanol
15		-OCH ₃	184-185	ethanol
16		-OCH ₃	192-194	methanol
17		-OCH ₃	178-180	ethanol
18		-OCH ₃	178-180	ethanol
19		-OCH ₃	171-173	a etonitril

20		-OCH ₃	167-169	acetonitril
21		-OCH ₃	185-187	ethanol
22		-OCH ₃	174-176	ethanol
23		-OCH ₃	185-187	ethanol
24		-OCH ₃	206-208	ethanol
25		-OCH ₃	202-204	ethanol
26		-OCH ₃	191-193	ethanol
27		-OCH ₃	203-205	methanol
28		-OCH ₃	194-196	methanol
29		-OCH ₃	195-197	ethanol
30		-OCH ₃	193-195	methanol

31		-OCH ₃	199-201	methanol
32		-OCH ₃	177-179	ethanol
33		-OCH ₃	189-191	methanol
34		-OCH ₃	187-189	ethanol
35		-OCH ₃	186-188	ethanol
36		-OCH ₃	199-201	ethanol
37		-OCH ₃	210-212	methanol
38		-OCH ₃	208-210	methanol
39		-OCH ₃	213-215	ethanol
40		-OCH ₃	185-187	ethanol

41		-OCH ₃	219-221	methanol
42		-OCH ₃	193-195	methanol
43		-OCH ₃	195-197	acetonitril
44		-OCH ₃	191-193	ethanol
45		-OCH ₃	194-196	ethanol
46		-OCH ₃	190-192	ethanol
47		-OCH ₃	207-209	ethanol
48		-OCH ₃	181-183	ethanol
49		-OCH ₃	181-183	acetonitril
50		-OCH ₃	153-155	acetonitril
51		-OCH ₃	196-198	ethanol

52		-OCH ₃	209-211	ethanol
53		-OCH ₃	156-158	acetonitril
54		-OCH ₃	187-189	ethanol

Příklad 55

Příprava 6-benzyl-3-(5-cyklopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-onu:

(1) Roztok hydrochloridu 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (1,5 g, 4,7 mmol) a N,N'-karbonyldiimidazolu (1,14 g, 7 mmol) v DMF (30 ml) je za míchání zahříván na 70 °C po dobu 3 hodin. K roztoku je přidán cyklopropankarbohydrazid (0,51 g, 5,2 mmol) a směs je míchána při téže teplotě po dobu 2 hodin. Reakční směs je odpařena do sucha za sníženého tlaku a k odparku je přidán isopropanol a triethylamin. Vysrážená krystalická látka se oddělí filtrací a rekrystalizuje se v methanolu, čímž se získá N'-cyklopropankarbonyl-6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-karbohydrazid (1,2 g) jako bezbarvá pevná látka.

výtěžek: 66,1 %

t.t. 256 až 258 °C

(2) K roztoku shora zmíněného produktu (1,1 g, 2,9 mmol), trifenylofosfinu (1,62 g, 6,2 mmol) a triethylaminu (1,05 g, 10 mmol) a bezvodém THF (75 ml) se za míchání přikapává roztok diethylazodikarboxylátu (1,05 g, 6 mmol) v bezvodém THF (5 ml) za chlazení ledem. Směs se zahřeje za míchání na 60 °C po dobu 2 hodin, přidá se k ní malé množství vody a odpaří se do sucha. Odparek se přečistí za použití středotlaké chromatografické

kolony s náplní Diaion CHP-20P (mobilní fáze acetonitril a voda, s koncentračním gradientem), a rekrystalizuje se z acetonitrilu za vzniku bezbarvé pevné látky (0,31 g).

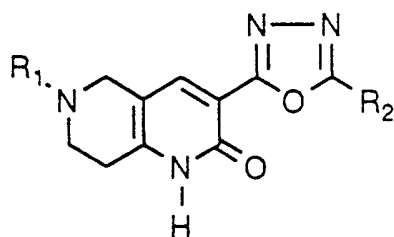
výtěžek: 44,5 %

t.t. 212 až 214 °C

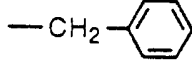
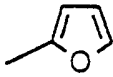
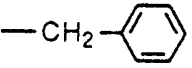
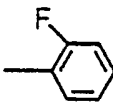
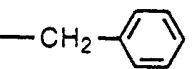
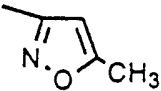
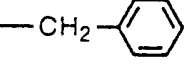
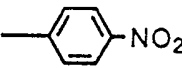
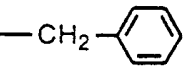
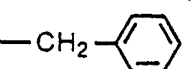
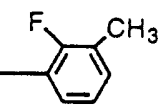
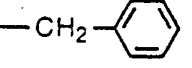
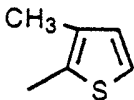
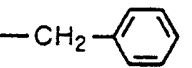
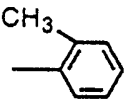
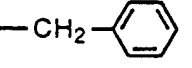
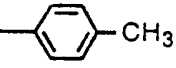
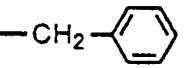
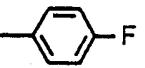
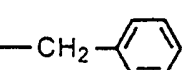
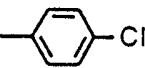
Příklady 56 až 110

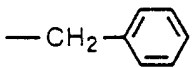
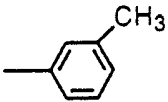
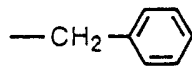
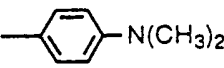
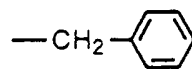
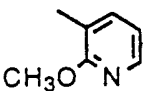
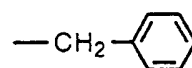
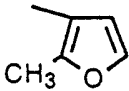
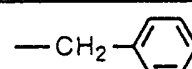
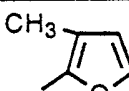
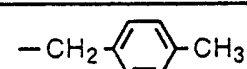
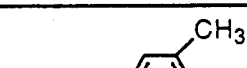
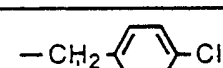
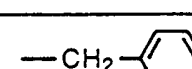
Sloučeniny uvedené v tabulce 4 se připraví stejným postupem jako v příkladu 55.

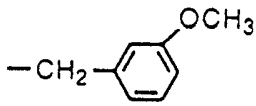
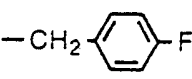
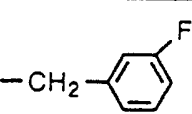
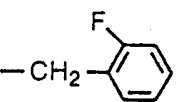
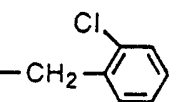
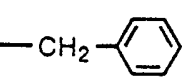
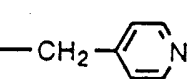
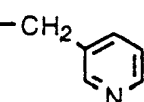
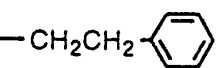
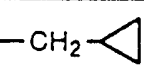
Tabulka 4

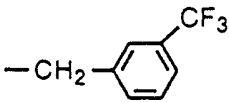
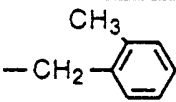
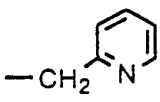
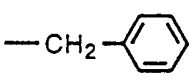
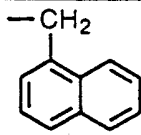
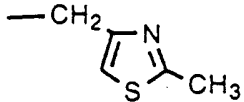
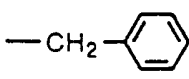
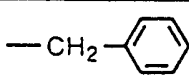
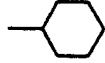


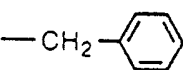
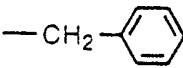
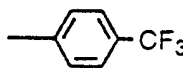
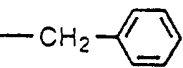
příkl. č.	R ₁	R ₂	t.t.(°C)	rozp. pro rekrytalizaci
56		-CH(CH ₃) ₂	246-250	methanol
57		-OC ₂ H ₅	211-213	ethanol
58			258-260	methanol
59			252-255	methanol
60			239-242	ethanol
61			227-230	methanol
62		-(CH ₂) ₂ CH ₃	219-221	ethanol
63			221-224	methanol

64			224-227	ethanol
65			229-231	methanol
66			247-250	methanol
67			224-226	THF
68			207-209	acetonitril
69			232-234	THF
70			234-236	methanol
71			231-233	methanol
72			239-241	methanol
73			230-232	methanol
74			241-243	THF

75			258-260	chloroform
76			224-226	methanol
77			216-218	methanol
78			259-261	methanol
79			228-230	methanol
80			214-216	acetonitril
81			224-226	ethanol
82			222-224	acetonitril
83			221-223	acetonitril
84		-CH ₃	226-228	ethanol
85			184-186	acetonitril

86			212-214	acetonitril
87			212-214	acetonitril
88			219-221	ethanol
89			210-212	acetonitril
90			225-227	ethanol
91		-C ₂ H ₅	213-215	ethanol
92			230-232	acetonitril
93			209-211	acetonitril
94	-CH ₂ CH=CH ₂		205-207	acetonitril
95			214-216	acetonitril
96			206-208	acetonitril

97			220-222	acetonitril
98			192-194	acetonitril
99			213-215	ethanol
100	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$		197-199	acetonitril
101		$-\text{CH}_2\text{OCH}_3$	187-189	acetonitril
102			218-220	acetonitril
103			197-199	acetonitril
104	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		201-203	acetonitril
105	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		223-225	acetonitril
106		$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	195-197	ethanol
107			253-256	methanol

108			242-244	
109			254-256	
110		-CH ₂ CH ₂ CF ₃	224-226	

Příklad 111

Příprava 6-benzyl-3-(5-isopropenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-onu:

(1) K roztoku 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-karbohydrazidu (1,49 g, 5 mmol) v pyridinu (20 ml) se za míchání a chlazení ledem přidá methakroylchlorid (0,57 g, 5,5 ml) za chlazení ledem. Směs se zahřeje na teplotu místnosti, míchá se po dobu 2 hodin, a odpaří se do sucha za sníženého tlaku. K odparku se přidá 10 % vodný roztok uhličitanu draselného a takto vzniklá směs se extrahuje chloroformem. Organická vrstva se vysuší nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se z ní odstraní odpařením za sníženého tlaku. K odparku se přidá isopropanol a vysrážená krystalická látka se oddělí filtrací a rekrystalizuje z metanolu za vzniku N'-methacryloyl 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-karbohydrazidu (1,21 g) jako bezbarvé pevné látky.

výtěžek: 66 %

t.t. 245 až 248 °C

(1) K roztoku shora zmíněného produktu (0,92 g, 2,5 mmol), trifenylofosfinu (1,35 g, 5 mmol) a triethylaminu (0,87 g, 8,6 mmol) v bezvodém THF (50 ml) se za míchání a za chlazení ledem přikapává roztok diethylazodikarboxylátu (0,87 g, 5 mmol) v bezvodém THF (5 ml). Směs se za míchání zahřívá po dobu 2 hodin na 60 °C a poté se k ní přidá malé množství vody a odpaří se do sucha za sníženého tlaku. K odparku se přidá isopropanol

a vysrážené krystaly se odfiltrují a rekrystalizují z acetonitrilu za vzniku bezbarvé pevné látky.

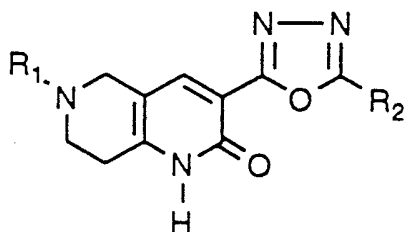
výtěžek: 44,8 %

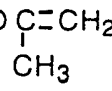
t.t. 221 až 223 °C

Příklady 112 až 116

Stejným způsobem jako v příkladu 111 se připraví sloučeniny uvedené v tabulce 5

Tabulka 5



příkl. č.	R ₁	R ₂	t.t.(°C)	rozp. pro rekrystalizaci
112	—CH ₂ — 	—CH=CHCH ₃	210-212	acetonitril
113	—CH ₂ — 	—OCH(CH ₃) ₂	209-211	ethanol
114	—CH ₂ — 	—O— 	230-232	methanol
115	—CH ₂ — 	—CF ₃	230-232	acetonitril
116	—CH ₂ — 	—O— 	190-192	acetonitril

Příklad 117

Příprava 6-benzyl-3-(5-methylthio-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-onu:

(1) K roztoku 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-karbohydrazidu (1,49 g, 5 mmol) v ethanolu (20 ml) se přidá roztok hydroxidu draselného (0,29 g) ve vodě (1 ml), dále se za míchání a chlazení ledem přidá sirouhlík (0,46 g, 6 mmol) a tato směs se refluxuje po dobu 7 hodin. Po ochlazení se vysrážené krystaly odfiltrují za vzniku draselné soli 2-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-5-thiolu (1,88 g) jako bezbarvé pevné látky.

výtěžek: 99 %

(2) K roztoku shora uvedeného produktu (1,14 g, 3 mmol) v methanolu (500 ml) se přidá methyljodid (0,51 g, 3,6 mmol) a vzniklá směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Reakční roztok se odpaří do sucha za sníženého tlaku a k odparku se přidá isopropanol. Vysrážené krystaly se odfiltrují a rekrystalují z ethanolu za vzniku žádané sloučeniny (0,59 g) jako bezbarvé pevné látky.

výtěžek: 55,5 %

t.t. 215 až 217 °C

Příklad 118

Příprava 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-karbonitrilu:

(1) Roztok 1-benzyl-4-piperidonu (26,8 g, 0,14 mol) a pyrrolidonu (20 g, 0,28 mol) v toluenu (300 ml) se refluxuje 4 hodiny za oddestilování vody. Reakční roztok se odpaří do sucha za sníženého tlaku a k odparku se přidá bezvodý dioxan (300 ml). Ke směsi se po kapkách za míchání a chlazení ledem přidává roztok ethoxymethylenmalonitrilu (19 g, 0,16 mol) v bezvodém dioxanu (40 ml). Směs se zahřeje na teplotu místnosti a míchá se po dobu jedné hodiny. Ke směsi se přidá octan amonný (22 g, 0,29 mol), míchá se při 70 °C přes noc a odpaří se do sucha za sníženého tlaku. K odparku se přidá isopropanol a vysrážené krystaly se oddělí filtrací, promyjí se vodou a vysuší se, čímž se získá

2-amino-6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-3-karbonitril (18,3 g, výtěžek 49 %), který se v následující reakci použije bez dalšího čištění.

(2) K roztoku shora uvedeného produktu (15 g, 56,7 mmol) v 10 % kyselině sírové (150 ml) se po kapkách za míchání a za chlazení ledem přidá dusitan sodný (7,83 g, 113 mmol) a směs je dále míchána po dobu 2 hodin. Směs se zalkalizuje přidáním 20 % vodného roztoku hydroxidu sodného za míchání a chlazení ledem. Směs se extrahuje chloroformem a extrakt se vysuší nad bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní odpařením za sníženého tlaku. K odparku se přidá isopropanol a vysrážené krystaly se odfiltrují a rekrystalizují z acetonitrilu za vzniku žádané sloučeniny (10 g) jako bezbarvé pevné látky.

výtěžek : 66 %

t.t. 230 až 233 °C

Příklad 119

Příprava 6-benzyl-3-(5-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-onu:

(1) K roztoku 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-karbonitrilu (1,6 g, 6 mmol) v ethanolu (30 ml) se přidá hydrochlorid hydroxylaminu (0,52 g, 7,5 mmol) a uhličitan sodný (0,8 g, 7,5 mmol) a směs se za míchání refluxuje přes noc. Reakční roztok se odpaří do sucha a k odparku se přidá voda. Vysrážená krystalická látka se odfiltruje, promyje se isopropanolem a vysuší, čímž se získá amidoxim (1,4 g) jako bezbarvá pevná látka, která se použije bez dalšího čištění v následující reakci.

(2) K suspenzi shora zmíněného produktu (1,19 g, 4 mmol) a uhličitanu draselného (0,66 g, 4,2 mmol) v 2-butanonu (50 ml) se po kapkách za míchání a chlazení ledem přidává roztok cyklopropankarbonylchloridu (0,44 g, 4,2 mmol) ve 2-butanonu (3 ml). Směs se zahřeje na teplotu místnosti a míchá po dobu 2 hodin. Reakční roztok se odpaří do sucha za sníženého tlaku a k odparku se přidá voda. Vysrážená krystalická látka se odfiltruje a promyje se postupně vodou a isopropanolem. Směs takto získaných krystalů a toluenu (50 ml) je refluxována po dobu 24 hodin a odpařena do sucha za sníženého tlaku. Odparek se chromatograficky přečistí na koloně plněné silikagelem (mobilní

fáze chloroform : methanol = 100 : 3) a rekrystalizuje se z acetonitrilu za vzniku žádané sloučeniny (0,93 g) jako bezbarvé pevné látky.

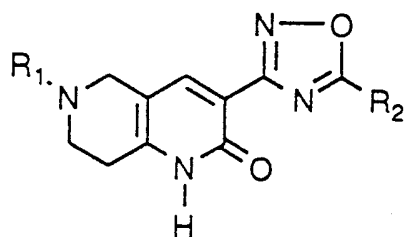
výtěžek: 66,7 %

t.t. 187 až 190 °C

Příklady 120 až 140

Stejným způsobem jako v příkladu 119 se připraví sloučeniny uvedené v tabulce 6.

Tabulka 6

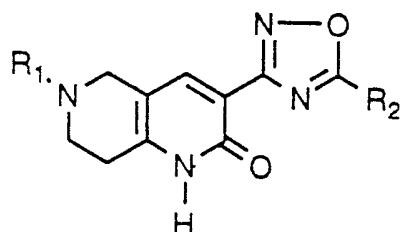


příkl. č.	R ₁	R ₂	t.t. (°C)	rozp. pro rekrystalizaci
120		-C ₂ H ₅	230-232	acetonitril
121			239-241	ethanol
122		-CH ₃	232-235	ethanol
123			230-233	chloroform/ ethanol
124		-CH(CH ₃) ₂	191-194	ethanol
125		-(CH ₂) ₂ CH ₃	175-177	ethanol

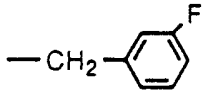
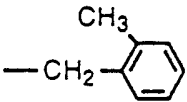
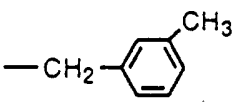
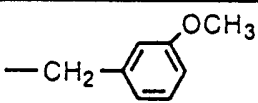
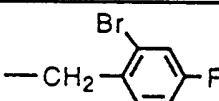
Příklady 126 až 140

Za použití vhodných výchozích sloučenin se opakuje postup popsany v příkladu 119 a se připraví se sloučeniny uvedené v tabulce 7.

Tabulka 7



příkl. č.	R ₁	R ₂
126		$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$
127		$-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}=\text{CH}_2$
128		$-\text{CH}=\text{CHCH}_3$
129		
130		
131		
132		
133		
134		
135		

136		
137		
138		
139		
140		

Příklad 141

Příprava 6-benzyl-3-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-onu:

(1) K suspenzi hydrochloridu 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (1,6 g, 5 mmol) v 1,2-dichlorethanu (50 ml) se přidá N,N'-karbonyldiimidazol (1,22 g, 7,5 mmol) a tato směs se za míchání zahřívá po dobu 3 hodin na 70 °C. Směs se ochladí na teplotu místnosti, přidá se k ní benzamidoxim (0,82 g, 6 mmol) a míchá se po dobu 2 hodin. Reakční roztok se odpaří do sucha za sníženého tlaku a k odparku se přidá isopropanol. Vysrážená krystalická látka se odfiltruje, čímž se získá bezbarvá pevná látka (1,4 g, výtěžek 70 %), která je bez dalšího čištění použita pro následující reakci.

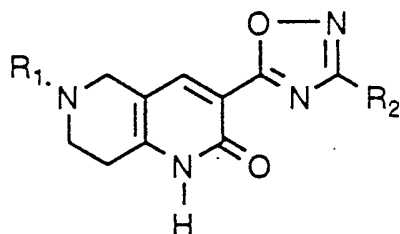
(2) Roztok shora zmíněného produktu (1,4 g) v toluenu (50 ml) se refluxuje přes noc. Reakční roztok se odpaří do sucha za sníženého tlaku a odparek se chromatograficky přečistí na koloně plněné silikagelem (mobilní fáze chloroform : methanol = 100 : 3) a rekrystalizuje se ze směsi chloroformu a methanolu za vzniku žádané sloučeniny (0,91 g) jako bezbarvé pevné látky. výtěžek: 68 %

t. t. 231 až 233 °C

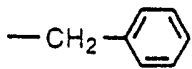
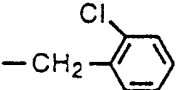
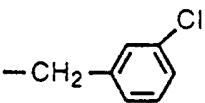
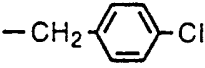
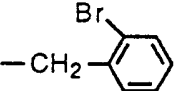
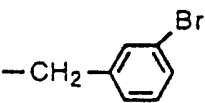
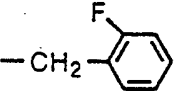
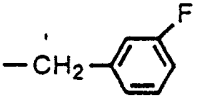
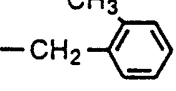
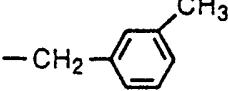
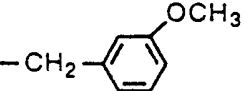
Příklady 142 až 167

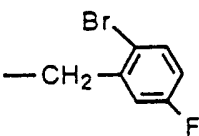
Za použití odpovídajících výchozích látek se opakuje postup popsany v příkladu 141, čímž vznikají sloučeniny uvedené v tabulce 8.

Tabulka 8



příkl. č.	R ₁	R ₂	t.t. (°C)	rozp. pro rekrytalizaci
142		-C ₂ H ₅	232-235	methanol
143			198-235	ethanol
144		-CH ₃	231-234	methanol
145			226-229	methanol
146		-CH(CH ₃) ₂	206-208	ethanol
147		-(CH ₂) ₂ CH ₃	185-187	ethanol
148		-CH ₂ CH=CH ₂		
149				
150		-CH=CHCH ₃		

151				
152			226-228	ethanol
153			224-226	ethanol
154			239-241	ethanol
155			229-231	ethanol
156			219-221	ethanol
157			205-207	ethanol
158			200-202	ethanol
159			232-234	ethanol
160			226-229	ethanol
161				

162				
-----	---	---	--	--

Příklad 163

Příprava 6-benzyl-3-(5-methoxy-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-onu:

(1) Ke směsi O-methoxykarbonyl 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-azidoximu (3,8 g, 10 mmol) a dichlormethanu (40 ml) je za míchání a chlazení ledem přikapáván roztok trifenylofosfinu (2,7 g, 10 mmol) v dichlometanu (20 ml). Reakční roztok se přes noc ponechá v chladničce a odpaří se do sucha za sníženého tlaku. Získaná krystalická látka se použije pro následující reakci bez dalšího čištění.

(2) Zmíněný produkt se rozpustí v bezvodém toluenu (40 ml) a směs se refluxuje po dobu 15 hodin. Reakční roztok se odpaří do sucha za sníženého tlaku a k odparku se přidá isopropanol. Vysrážená krystalická látka se odfiltruje a rekrystalizuje z methanolu, čímž se získá žádaná sloučenina jako bezbarvá pevná látka.

Za použití odpovídajících výchozích látek se opakováním postupu uvedeného v příkladu 163 získají sloučeniny, které jsou předmětem příkladů 164 a 165.

Příklad 164

6-benzyl-3-(5-ethoxy-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on

Příklad 165

6-benzyl-3-(5-isopropoxy-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on

Příklad 166

Příprava 6-benzyl-3-(3-methoxy-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-onu:

Suspenze N-methoxythiokarbonyl 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-karboxyamidu (3,6 g, 10 mmol) a hydrochloridu hydroxylaminu (1,4 g, 20 mmol) v pyridinu (20 ml) je refluxována přes noc. Reakční roztok se odpaří do sucha za sníženého tlaku a k odparku se přidá voda. Vysrážená krystalická látka se odfiltruje a rekrystalizuje se z methanolu, čímž se získá bezbarvá pevná látka.

Za použití odpovídajících výchozích látek se opakováním postupu uvedeného v příkladu 166 získají sloučeniny, které jsou předmětem následujících příkladů 167 a 168.

Příklad 167

6-benzyl-3-(3-ethoxy-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on

Příklad 168

6-benzyl-3-(3-isopropoxy-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on

Odkazový příklad 1

Příprava 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-karbohydrazidu:

Roztok ethylesteru 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-

-1,6-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (5,6 g, 18 mmol) a hydrazinmonohydrátu (2,7 g, 54 mmol) v ethanolu (300 ml) se refluxuje 3 hodiny. Po ochlazení se vysrážené krystaly oddělí filtrací a rekrystalizují z ethanolu za vzniku bezbarvé pevné látky (5,2 g).

výtěžek: 96,8 %

t.t. 218 až 220 °C

Odkazový příklad 2

Příprava 1-methyl-1-cyklopropankarbohydrazidu:

Směs ethylesteru kyseliny 1-methyl-1-cyklopropankarboxylové (10 g, 7,8 mmol) a monohydrátu hydrazinu (5,1 g, 0,1 mol) se za míchání zahřívá na 100 °C po dobu 4 hodin. K reakční směsi se přidá toluen (50 ml) a směs se refluxuje po dobu 3 hodin za současného oddestilování vody. Po ochlazení se vysrážené krystaly oddělí filtrací a promyje diisopropyléterem za vzniku žádané sloučeniny (8,9 g) ve formě bezbarvé krystalické látky.

výtěžek: 99 %

t.t. 85 až 87 °C

Odkazový příklad 3

Příprava 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-methanolu:

Směs ethylesteru 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-karboxylové kyseliny (20 g, 64 mmol), tetramethylamoniumborohydridu (25 g, 97 mmol) a 1,2-dichlorethanu (200 ml) se refluxuje po dobu 4 hodin. Reakční směs se odpaří do sucha za sníženého tlaku. K odparku se přidá voda a takto vzniklá směs se refluxuje přes noc a poté ochladí ledem. Vysrážené krystaly se oddělí filtrací a vysuší za vzniku žádané sloučeniny.

Odkazový příklad 4

Příprava 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-karbaldehydu:

K roztoku 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-methanolu (2,7 g, 10 mmol) v chloroformu (100 ml) se přidá aktivní oxid manganičitý (13,5 g) a vzniklá směs se refluxuje po dobu 5 hodin. Po ochlazení se pevná fáze odfiltruje a filtrát se odpaří do sucha za sníženého tlaku. Odparek se přečistí za použití středotlaké chromatografické kolony s náplní Diaion CHP-20P (mobilní fáze acetonitril a voda, s koncentračním gradientem) za vzniku žádané látky.

Odkazový příklad 5

Příprava 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-aldoximu:

Roztok 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-karbaldehydu (5,4 g, 20 mmol) v ethanolu (50 ml) se refluxuje po dobu 3 hodin. Po ochlazení se vysrážené krystaly odfiltrují a suší za vzniku žádané látky.

Odkazový příklad 6

Příprava 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-hydroxyiminoylchloridu:

K roztoku 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-aldoximu (2,8 g, 10 mmolů) v DMF (30 ml) se za teploty místnosti po dávkách přidá N-chlorsukcinimid (1,4 g, 10 mmol) a směs se míchá po dobu 5 hodin. Reakční směs se vleje do směsi ledu a vody, vysrážené krystaly se odfiltrují a vysuší za vzniku žádané sloučeniny.

Odkazový příklad 7

Příprava 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6--naftyri-

din-3-azidoximu:

Směs 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-hydroxyiminoylchloridu (3,2 g, 10 mmol), azidu sodného (0,65 g, 10 mmol) a DMF (30 ml) se míchá za teploty místnosti po dobu 6 hodin. Reakční směs se vleje do směsi ledu a vody, vysrážené krystaly se odfiltrují a vysuší za vzniku žádané sloučeniny.

Odkazový příklad 8

Příprava O-methoxykarbonyl 5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-azidoximu:

K roztoku 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-azidoximu (3,2 g, 10 mmol) a triethylaminu (1,1 g, 10 mmol) v dichlormethanu (60 ml) se za míchání a chlazení ledem přikapává roztok chloromravenčanu methylnatého (1,0 g, 10 mmol) v dichlormethanu (5 ml). Směs se zahřeje na teplotu místnosti a míchá po dobu 3 hodin. Reakční roztok se odpaří do sucha za sníženého tlaku a k odparku se přidá voda. Vysrážená krystalická látka se odfiltruje a vysuší, čímž se získá žádaná sloučenina.

Odkazový příklad 9

Příprava 6'-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6--naftyridin-3-karboisothiokyanátu:

(1) K roztoku hydrochloridu 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6--naftyridin-3-karboxylové kyseliny (3,2 g, 10 mmol) a triethylaminu (3,1 g, 30 mmol) v dichlormethanu (50 ml) se za chlazení ledem přikapává roztok thionylchloridu (1,3 g, 10 mmol) v dichlormethanu (5 ml). Po ukončení této operace se směs zahřeje na teplotu místnosti, míchá po dobu jedné hodiny a odpaří za sníženého tlaku, čímž vznikne chlorid kyseliny ve formě oleje.

(2) K roztoku zmíněného olejovitého produktu ve 2N vodném roztoku hydroxidu sodného (25 ml) se přidá thiokyanát draselný (1,5 g, 15 mmol) a směs se míchá za teploty místnosti po dobu 20 hodin. Směs je extrahována chloroformem a extrakt se suší nad bezvodou kyselinou sírovou a odpaří do sucha za sníženého tlaku. Odparek se chromatograficky přečistí za užití silikagelu (mobilní

fáze chloroform : methanol = 5 : 1), čímž se získá žádaná sloučenina jako bezbarvá pevná látka.

Odkazový příklad 10

Příprava N-methoxythiokarbonyl 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-karboxamidu:

K roztoku 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,6-naftyridin-3-karboisothiokyanátu (3,3 g, 10 mmol) v absolutním methanolu (30 ml) se přidá methanolát sodný (1,1 g, 20 mmol) a směs se refluxuje po dobu 20 hodin. Reakční roztok se odpaří za sníženého tlaku a k odparku se přidá ethanol. Vysrážené krystaly se odfiltrují a suší, čímž se získá žádaná sloučenina.

Předpis pro přípravu lékové formy 1

Kapsle:

6-benzyl-3-(3-methoxy-1,3,4-oxadiazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on	5 g
kukuřičný škrob	57 g
laktóza	10 g
krystalická celulóza	25 g
pyrogenní oxid křemičitý	0,5 g
stearát hořečnatý	0,5 g

Kapsle byla připraveny tak, že smísením a prohnětením uvedených složek provedeným obvyklým způsobem vznikly granule, které byly dále zabaleny do 1000 kapslí po 100 mg.

Předpis pro přípravu lékové formy 2

Tablety:

6-benzyl-3-(3-methoxy-1,3,4-oxadiazol-5-yl)- -5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on	5 g
kukuřičný škrob	20 g
laktóza	30 g
hydroxypropylcelulóza	5 g
hydroxypropylcelulóza s nízkým stupněm substituce	10 g

Uvedené složky byly smíseny a prohněteny obvyklým způsobem, poté byl přidán pyrogenní oxid křemičitý a stearát hořečnatý a směs byla tabletována obvyklým způsobem, čímž byly připraveny tablety obsahující 10 mg aktivní látky v každé tabletě.

Předpis pro přípravu lékové formy 3

Přášek:

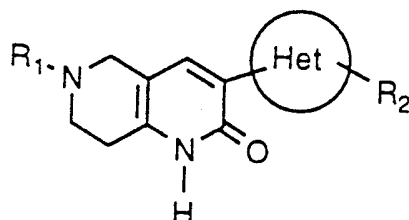
6-benzyl-3-(3-methoxy-1,3,4-oxadiazol-5-yl)- -5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on	5 g
kukuřičný škrob	173 g
laktóza	300 g
hydroxypropylcelulóza	20 g

Uvedené složky se obvyklým způsobem smísí, prohnětou, rozemelou a přidá se pyrogenní oxid křemičitý (q.s.), čímž vznikne triturance 50.

PV 1807-93
9070

P A T E N T O V Ě N Á R O K Y

1. Derivát 3-oxadiazolyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridinu obecného vzorce I,



(I)

ve kterém Het je oxadiazolový cyklus, R_1 je vodík, acylová skupina, nižší alkylová skupina, nebo skupina $-\text{CH}_2\text{R}_1'$, ve které R_1' je nižší cyklická alkylová skupina, nižší alkenylová skupina, nižší alkinylová skupina, benzylová skupina, arylová skupina nebo heteroaromatická skupina, R_2 je nižší alkylová skupina, nižší cyklická alkylová skupina, nižší alkenylová skupina, nižší alkinylová skupina, arylová skupina, heteroaromatická skupina, nižší halogenalkylová skupina, nižší alkoxyalkylová skupina, nižší alkoxy skupina, nižší alkenyloxy skupina, fenoxyskupina nebo nižší alkylthioskupina nebo farmaceuticky přijatelná sůl tohoto derivátu vzniklá jeho adicí s kyselinou.

2. Sloučenina podle nároku 1, ve které R_1 je skupina o obecném vzorci $-\text{CH}_2\text{R}_1'$, kde R_1' je fenylová skupina, substituovaná fenylová skupiny nebo pětičlenná heteroaromatická skupina, R_2 je nižší alkylová skupina, nižší cyklická alkylová skupina, nižší alkenylová skupina, fenylová skupin nebo substituovaná fenylová skupina, pětičlenná heteroaromatická skupina nebo nižší alkoxylová skupina nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny, vzniklá její adicí s kyselinou.

3. Sloučenina podle nároku 2, ve které R_2 je alkylová skupina s jedním až třemi uhlíkovými atomy, cyklopropylová skupina nebo alkoxy skupina s jedním až třemi uhlíkovými atomy nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny vzniklá její adicí s kyselinou.

4. Sloučenina podle nároku 3, ve které Het je 1,3,4-oxadiazolový

cyklus nebo nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny vzniklá její adicí s kyselinou.

5. Sloučenina podle nároku 3, ve které Het je 1,2,4-oxadiazolový cyklus nebo nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny vzniklá její adicí s kyselinou.

6. Sloučenina podle nároku 4, kterou je 6-benzyl-3-(5-methoxy-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny vzniklá její adicí s kyselinou.

7. Sloučenina podle nároku 4, kterou je 6-(2-chlorbenzyl)-3-(5-methoxy-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny vzniklá její adicí s kyselinou.

8. Sloučenina podle nároku 4, kterou je 6-(4-chlorbenzyl)-3-(5-methoxy-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny vzniklá její adicí s kyselinou.

9. Sloučenina podle nároku 4, kterou je 6-(2-brombenzyl)-3-(5-methoxy-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny vzniklá její adicí s kyselinou.

10. Sloučenina podle nároku 4, kterou je 6-(2-chlor-5-fluorbenzyl)-3-(5-methoxy-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny vzniklá její adicí s kyselinou.

11. Sloučenina podle nároku 4, kterou je 6-(2-brom-5-fluorbenzyl)-3-(5-methoxy-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny vzniklá její adicí s kyselinou.

12. Sloučenina podle nároku 4, kterou je 6-benzyl-3-(5-cyklopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-

2(1H)-on nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny vzniklá její adicí s kyselinou.

13. Sloučenina podle nároku 4, kterou je 6-benzyl-3-(5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny vzniklá její adicí s kyselinou.

14. Sloučenina podle nároku 4, kterou je 6-benzyl-3-(5-isopropyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny vzniklá její adicí s kyselinou.

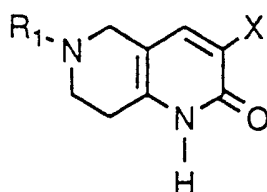
15. Sloučenina podle nároku 5, kterou je 6-benzyl-3-(5-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny vzniklá její adicí s kyselinou.

16. Sloučenina podle nároku 5, kterou je 6-benzyl-3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny vzniklá její adicí s kyselinou.

17. Sloučenina podle nároku 5, kterou je 6-benzyl-3-(5-ethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny vzniklá její adicí s kyselinou.

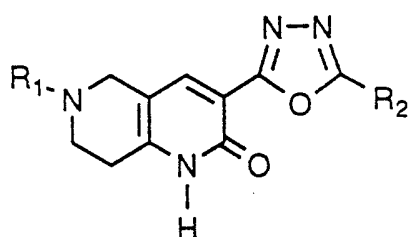
18. Sloučenina podle nároku 5, kterou je 6-benzyl-3-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny vzniklá její adicí s kyselinou.

19. Derivát 5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridinu o obecném vzorci



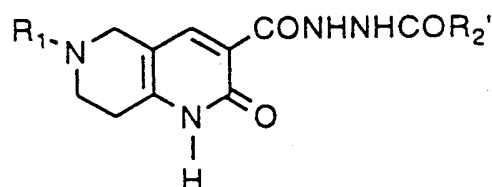
ve kterém R_1 je vodík, acylová skupina, nižší alkylová skupina, nebo skupina o obecném vzorci $-CH_2R_1'$, ve které R_1' je nižší cyklická alkylová skupina, nižší alkenylová skupina, nižší alkinylová skupina, benzylová skupina, arylová skupina nebo heteroaromatická skupina, X je karboxylová skupina, nižší alkoxykarbonylová skupina, benzyloxykarbonylová skupina nebo nitrilová skupina, za předpokladu, že R_1 není methyl, nebo sůl tohoto derivátu.

20. Způsob přípravy derivátu 1,6-naftyridinu nebo jeho soli o obecném vzorci Ia,



(Ia)

ve kterém význam R_1 a R_2 je tentýž jak bylo uvedeno dříve, vyznačující se tím, že sloučenina o obecném vzorci II,



(II)

ve kterém význam R_1 je tentýž jak bylo uvedeno dříve a R_2' jsou tytéž skupiny jako R_2 s výjimkou alkylthioskupiny, se podrobí cyklodehydrataci.