

PATENTSCHRIFT 144 263

Ausschlusspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

		Int. Cl. ³		
(11)	144 263	(44)	08.10.80	3(51) C 07 D 491/14
(21)	AP C 07 D / 213 492	(22)	08.06.79	
(31)	69685/78	(32)	09.06.78	(33) JP

(71) siehe (73)

(72) Tanaka, Yoshiaki; Hayakawa, Isao, JP

(73) Daiichi Seiyaku Co. Ltd., Tokyo, JP

(74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin,
Wallstraße 23/24

(54) Verfahren zur Herstellung von Furonaphthyridinverbindungen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 2,3,5,8-Tetrahydrofuro- und 5,8-Dihydrofuro-[3,2-b]-1,8-naphthyridinverbindungen. Ziel der Erfindung ist die Schaffung eines Verfahrens der genannten Art, das zu neuen und pharmazeutisch brauchbaren Verbindungen führt. Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen sind auf Grund ihrer antibakteriellen Wirksamkeit gegenüber gram-negativen und gram-positiven Bakterien bei nur sehr geringer Toxizität brauchbar.



Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2,3,5,8-Tetrahydrofuro- und 5,8-Dihydrofuro[3,2-b]-1,8-naphthyridin-Verbindungen. Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen sind aufgrund ihrer antibakteriellen Wirksamkeit gegenüber gram-negativen und gram-positiven Bakterien pharmazeutisch wertvoll.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

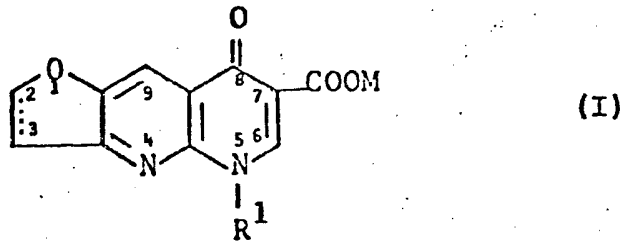
Bekannt ist die Oxolinsäure (5-Äthyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5-g]-chinolin-7-carbonsäure), die als antibakteriell wirksame Substanz verwendet wird. Diese Verbindung läßt jedoch hinsichtlich ihrer Wirksamkeit gegenüber bestimmten Mikroorganismen und hinsichtlich ihrer Toxizität zu wünschen übrig.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Schaffung eines neuen Verfahrens zur Herstellung neuer 2,3,5,8-Tetrahydrofuro- und 5,8-Dihydrofuro[3,2-b]-1,8-naphthyridin-Verbindungen, die im eingangs genannten Sinne wirksam sind.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel I:



worin R^1 für eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen steht und M ein Wasserstoffatom, ein Alkalimetall oder ein Erdalkalimetall bedeutet.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen gegenüber gram-negativen und gram-positiven Bakterien eine ausgezeichnete antibakterielle Wirksamkeit.

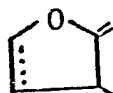
Die Wirksamkeit der erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen ist der von Oxolinsäure (5-Äthyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5-g]-chinolin-7-carbonsäure) überlegen. Die Oxolinsäure hat eine chemische Struktur, die den erfindungsgemäßen Verbindungen vergleichbar ist. Sie ist als ausgezeichnetes antibakterielles Mittel bekannt und in der japanischen Patentanmeldung Nr. 5666/1967 und in J.Med.Chem. 11, 160 (1968) beschrieben. Es wird angenommen, daß die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen größer ist als die der 5-Äthyl-2,3,5,8-tetrahydro-8-oxofuro[2,3-g]-chinolin-7-carbonsäure, von der bekannt ist, daß sie eine der Oxolinsäure äquivalente antibakterielle Wirksamkeit besitzt. Die zuletzt genannte Verbindung ist in Chemical Abstracts, 76, p. 72499, in der

US-Patentschrift 3 773 769, in der DE-OS 2 030 899 und der japanischen Patentanmeldung (OPI) Nr. 1081/1972 beschrieben.

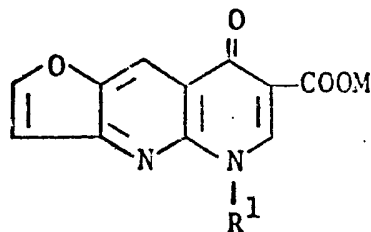
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein neues antibakterielles Mittel zu schaffen, das eine sehr niedrige Toxizität aufweist. Es soll ein antibakterielles Mittel geschaffen werden, das gegen gram-positive und gram-negative Bakterien und insbesondere gegen *Pseudomonas aeruginosa* wirksam ist. Das antibakterielle Mittel soll eine stärkere antibakterielle Wirkung als bekannte Mittel, beispielsweise die 5-Äthyl-2,3,5,8-tetrahydro-8-oxofuro[2,3-g]-chinolin-7-carbonsäure und die Oxolinsäure, aufweisen.

Diese Aufgabe wird durch die Schaffung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gelöst. Die Einzelheiten sind nachstehend näher erläutert.

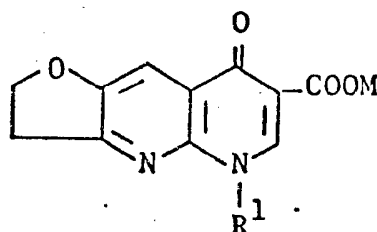
In der allgemeinen Formel I steht die in der Furanringeinheit gebrauchte gestrichelte Linie:



für eine einfache Bindung oder für zwei Wasserstoffatome. Somit umfassen die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I die 5,8-Dihydrofuro[3,2-b]-1,8-naphthyridine der Formel Ia und die 2,3,5,8-Tetrahydrofuro[3,2-b]-1,8-naphthyridine der Formel Ib:



(Ia).

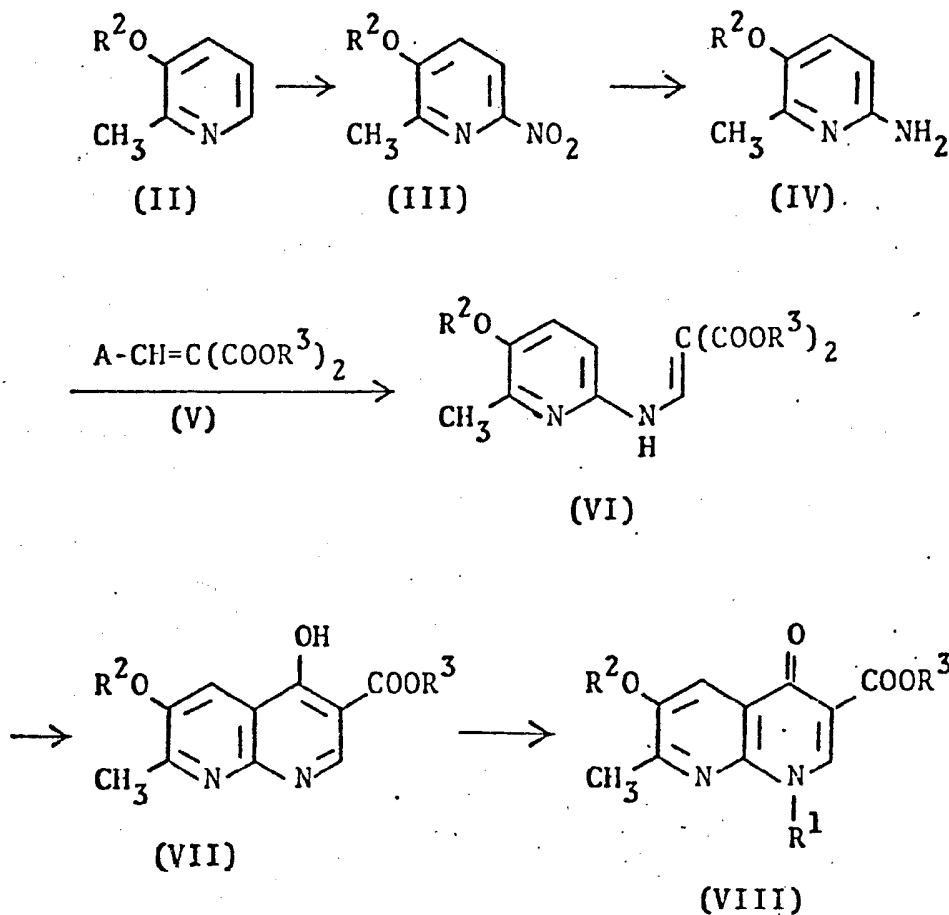


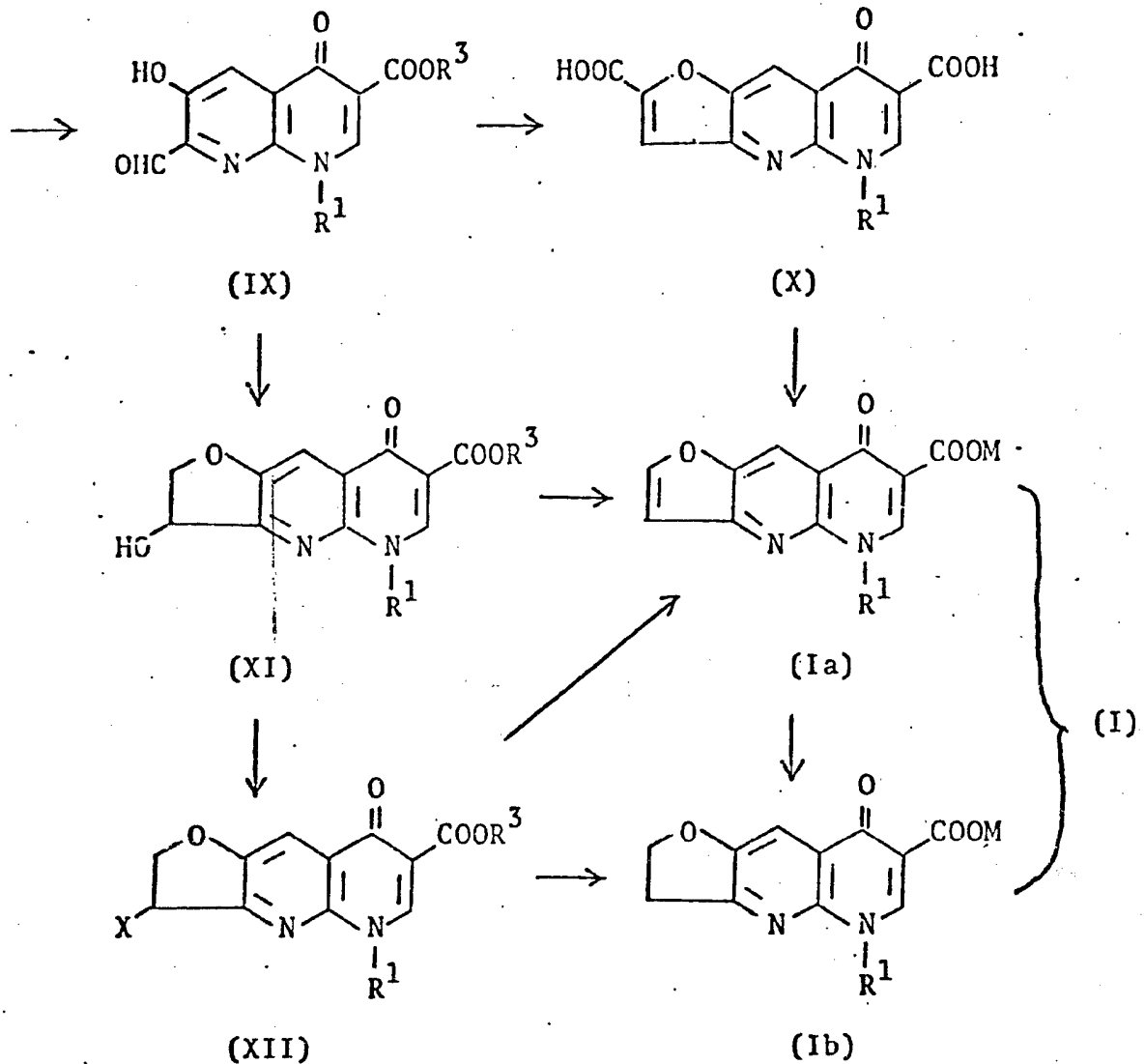
(Ib)

wobei die Reste R^1 und M die vorstehenden Definitionen besitzen.

Im Hinblick auf die antibakterielle Wirksamkeit sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel Ia gegenüber den Verbindungen der Formel Ib bevorzugt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach dem folgenden Reaktionsschema hergestellt werden:





In den vorstehenden Formeln stehen die Reste R^1 , R^2 und R^3 jeweils für eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, beispielsweise für eine Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropyl- oder n-Butylgruppe. X steht für ein Halogenatom, beispielsweise für ein Chlor-, Brom- oder Jodat. A bedeutet eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, beispielsweise eine Äthoxygruppe oder eine Dialkylaminogruppe, worin jede der Alkylgruppen 1 bis 6 Koh-

lenstoffatome aufweist, beispielsweise für eine Dimethylamino-
gruppe oder Diäthylaminogruppe. M steht für ein Wasserstoff-
atom oder ein Alkali- oder Erdalkalimetallatom, beispiels-
weise für ein Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Magnesium-
atom, vorzugsweise für ein Natriumatom.

Bei den vorstehenden Verfahren wird ein 3-Alkoxy-2-methyl-
pyridin der allgemeinen Formel II zuerst nitriert. Hierbei
erhält man ein 3-Alkoxy-2-methyl-6-nitropyridin der Formel
III, das dann zu einem 3-Alkoxy-2-methyl-6-aminopyridin der
Formel IV reduziert wird. Die Nitrierung kann auf übliche
Weise durchgeführt werden, beispielsweise unter Verwendung
von rauchender Salpetersäure in Gegenwart von Schwefelsäure
bei einer Temperatur von ungefähr 0°C bis ungefähr 40°C ,
vorzugsweise bei Raumtemperatur (ungefähr 15 bis 30°C), wo-
bei man rührt. Die Reduktion kann ausgeführt werden, indem
man einen Katalysator, beispielsweise Palladium-Mohr, Raney-
Nickel, und dergleichen in einem Lösungsmittel, beispiels-
weise einem Alkohol, z.B. Methanol, Äthanol und dergleichen,
einsetzt.

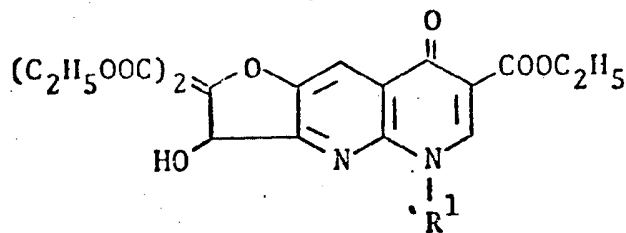
Die erhaltene Verbindung der Formel IV und ein Alkoxy-methy-
lenmalonsäureester oder ein Dialkylaminomethylenmalonsäure-
ester der Formel V werden dann in Gegenwart oder Abwesenheit
eines organischen Lösungsmittels, beispielsweise eines
Alkohols, wie z.B. Methanol, Äthanol und dergleichen, oder
in Gegenwart von Chloroform, vorzugsweise in Gegenwart eines
Alkohols, auf ungefähr 50 bis ungefähr 150°C erhitzt. Hier-
bei erhält man ein 3-Alkoxy-2-methyl-6-(2,2-Dialkoxy-carbonyl-
äthenyl)aminopyridin der Formel VI, das dann in einem nicht-
polaren Lösungsmittel mit hohem Siedepunkt zwischen ungefähr
 200°C und ungefähr 300°C , beispielsweise Diphenyläther,
Biphenyl und dergleichen, auf ungefähr 200 bis ungefähr 260°C
erhitzt wird. Hierbei erhält man einen 6-Alkoxy-7-methyl-4-
hydroxy-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureester der Formel VII.

Die erhaltene Verbindung der Formel VII wird auf übliche Weise alkyliert, beispielsweise durch Erhitzen der Verbindung der Formel VII mit einem Alkylhalogenid, beispielsweise Äthyljodid, in Gegenwart eines Halogenwasserstoffakzeptors, beispielsweise Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, ein tertiäres Amin, beispielsweise Triäthylamin, oder durch Alkylieren mit Dialkylschwefelsäure. Hierbei erhält man einen 1,4-Dihydro-1-alkyl-4-oxo-6-alkoxy-7-methyl-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureester der Formel VIII, der durch eine Kombination von zwei Reaktionen, d.h. Oxidation und Hydrolyse in dieser Reihenfolge oder in umgekehrter Reihenfolge, vorzugsweise in der Reihenfolge einer ersten Oxidation und anschließenden Hydrolyse, in einen 1,4-Dihydro-1-alkyl-4-oxo-6-hydroxy-7-formyl-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureester (IX) überführt wird.

Die Oxidation der 7-Methylgruppe durch ein Oxidationsmittel, beispielsweise Selendioxid und dergleichen, führt zu einer Formylgruppe an der 7-Position. Die Hydrolyse der 6-Alkoxygruppe mit Lewis-Säure, beispielsweise Aluminiumhalogenid, Borbromid und dergleichen, ergibt eine Hydroxylgruppe an der 6-Position. Die Oxidation kann ausgeführt werden, indem man die Verbindung der Formel VIII in Gegenwart oder Abwesenheit eines Lösungsmittels, vorzugsweise in Gegenwart eines Lösungsmittels, wie Sulfolan, Dimethylsulfon und dergleichen, erhitzt. Die Hydrolyse kann man in Methylenchlorid oder Schwefelkohlenstoff durchführen, vorzugsweise in Methylenchlorid bei Raumtemperatur.

Dann unterwirft man die Verbindung der Formel IX auf übliche Weise einer Ringschlußreaktion, beispielsweise der Weis'schen Reaktion, wie sie in J. Heterocyclic Chem., 15 29 (1978) beschrieben ist. Hierzu erhitzt man die Verbindung in Gegenwart eines Brommalonsäureesters in einem Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Methyläthylketon, Di-

chloräthan, und dergleichen, vorzugsweise in Dichloräthan, in Gegenwart eines Halogenwasserstoffakzeptors, wie Triäthylamin, Kaliumcarbonat und dergleichen und behandelt dann mit einer Säure, beispielsweise mit verdünnter Schwefelsäure und dergleichen, oder einem Alkali, beispielsweise Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid und dergleichen, vorzugsweise mit verdünnter Schwefelsäure, am bevorzugtesten mit einer 20 Vol/Vol-%igen wäßrigen Schwefelsäure, wobei man durch Hydrolyse, Decarboxylierung und Dehydratisierung des Zwischenprodukts



eine 5,8-Dihydro-5-alkyl-8-oxofuro[3,2-b]-1,8-naphthyridin-2,7-dicarbonsäure der Formel X erhält.

Die erhaltene Verbindung der Formel X wird dann durch Erhitzen der Verbindung unter Rückfluß in einem Lösungsmittel, wie Dimethylacetamid, Chinolin, Dimethylformamid, in Gegenwart von Kupferpulver, Kupfer-I-Oxid oder Kupfer-II-Oxid, vorzugsweise in Dimethylacetamid in Gegenwart von Kupfer-I-Oxid decarboxyliert. Hierbei erhält man eine 5,8-Dihydro-5-alkyl-8-oxofuro[3,2-b]-1,8-naphthyridin-7-carbonsäure der Formel Ia.

Man kann die Verbindung IX auch mit Trimethylsulfoxoniumjodid $[(\text{CH}_3)_3\text{S}=\text{O}]^+\text{I}^-$ nach der Holt'schen Methode, so wie sie in Tetrahedron Lett., 683 (1966) beschrieben ist, beispielsweise in Dimethylsulfoxid bei Raumtemperatur unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre behandeln. Hierbei erhält

man einen 5-Alkyl-3-hydroxy-8-oxo-2,3,5,8-tetrahydrofuro[3,2-b]-1,8-naphthyridin-7-carbonsäureester der Formel XI, der dann erhitzt wird, um den Furanring zu dehydratisieren und die Estergruppe zu hydrolysieren. Hierzu verwendet man vorzugsweise eine Säure, und man erhält die Verbindung Ia.

Wenn die Verbindung XI durch Behandlung mit einem Halogenierungsmittel, beispielsweise einem Thionylhalogenid, wie beispielsweise Thionylchlorid, in einem nicht-polaren Lösungsmittel, beispielsweise Chloroform in eine 3-Halogenverbindung XII überführt wird und die Verbindung XII in Gegenwart von Palladium-Mohr oder Raney-Nickel katalytisch reduziert wird und durch Erhitzen in Gegenwart einer Säure, wie Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, und dergleichen oder eines Alkalis, wie Natriumhydroxid, hydrolysiert wird, oder wenn die Verbindung Ia katalytisch auf dieselbe Weise wie zuvor beschrieben reduziert wird, ist die 2,3,5,8-Tetrahydroverbindung, d.h. die 5-Alkyl-8-oxo-2,3,5,8-tetrahydrofuro[3,2-b]-1,8-naphthyridin-7-carbonsäure der Formel Ib zugänglich.

Wenn man die 3-Halogenverbindung XII in Gegenwart eines Halogenwasserstoffakzeptors, wie 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]-7-undecen oder Triäthylamin, dehydrohalogeniert und durch Erhitzen in Gegenwart einer Säure, wie Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, und dergleichen hydrolysiert, läßt sich die Verbindung Ia herstellen. Die Verbindungen Ia und Ib können auf übliche Weise in das Alkalimetallsalz oder das Erdalkalimetallsalz überführt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen eine ausgezeichnete antibakterielle Wirksamkeit auf und sind gleichzeitig nur sehr wenig toxisch. Somit sind die Verbindungen als äußerst brauchbare antibakterielle Mittel anzusehen. Die antibakterielle Wirksamkeit (in vitro) und die akute Toxizität (LD_{50})

der erfindungsgemäßen Verbindungen sind in der nachfolgenden Tabelle im Vergleich zur bekannten Oxolinsäure aufgeführt.

TABELLE

Minimale Hemmkonzentrationen (MIC, $\mu\text{g/ml}$)^{*}

<u>Testorganismen</u>	<u>Verbindung Ia</u> $R^1 = C_2H_5$	<u>Verbindung Ib</u> $R^1 = C_2H_5$	<u>Oxolin- säure</u>
E. coli NIHJ	≤ 0.2	≤ 0.2	≤ 0.2
Pr. mirabilis	≤ 0.2	≤ 0.2	
Pr. vulgaris	≤ 0.2	≤ 0.2	
K. pneumoniae, Typ 1	1.6	0.8	3.1
Ser. marcescens 13014	0.4	≤ 0.2	0.8
Ent. cloacae 12001	0.4	≤ 0.2	0.8
Ps. aeruginosa 2063	3.1	6.3	25
S. aureus	3.1	3.1	3.1
LD ₅₀ (Mäuse i.v. mg/kg)	221.3	375.8	

* Bestimmt nach der Standardmethode der Japan Society of Chemotherapy: Verdünnungsmethode auf Plattenkultur (Heart-Infusionsagarkultur), 10^6 /ml Bakterien wurden gesät und 18 Stunden lang bei 37°C inkubiert.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur weiteren Erläuterung der Erfindung. Falls nicht anders angegeben, sind alle Teile, Prozentangaben, Verhältnisse, und dergleichen in Gewichtsmengen angegeben.

Beispiel 1

Zu einer Lösung von 70 g 3-Äthoxy-2-methylpyridin (Verbindung II, worin $R^2 = C_2H_5$) gelöst in 280 ml Schwefelsäure gibt man unter Eiskühlung eine gemischte Lösung aus 42 ml rauchender Salpetersäure und 50 ml konzentrierter Schwefelsäure tropfenweise unter Rühren zu, wobei man die Innentemperatur bei 0 bis $3^\circ C$ hält. Nach weiterem 30-minütigem Rühren bei derselben Temperatur gießt man die Reaktionsmischung in Eiswasser und extrahiert mit Chloroform. Man wäscht den Extrakt mit Wasser, trocknet über wasserfreiem Natriumsulfat und konzentriert, wobei man 85 g 3-Äthoxy-2-methyl-6-nitropyridin (Verbindung III, worin $R^2 = C_2H_5$) mit Schmelzpunkt 90 bis $92^\circ C$ erhält.

Analyse für $C_8H_{10}N_2O_3$:

	C	H	N
ber.:	52,74	5,53	15,38 %
gef.:	52,53	5,47	15,21 %

18,2 g der wie zuvor beschrieben erhaltenen Nitroverbindung werden in 300 ml Äthanol suspendiert und über 2 g 5 % Palladium-Mohr unter Atmosphärendruck reduziert. Nach der Reaktion wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Man kristallisiert den Rückstand aus Benzol, wobei man 13,8 g 3-Äthoxy-2-methyl-6-aminopyridin (Verbindung IV, worin $R^2 = C_2H_5$) mit Schmelzpunkt 98 bis $99^\circ C$ erhält.

Analyse für $C_8H_{12}N_2O$:

	C	H	N
ber.:	63,13	7,95	18,41 %
gef.:	63,38	8,04	18,27 %

Eine Lösung von 10,6 g der wie oben beschrieben erhaltenen Amino-
verbindung und 15,9 g Diäthyläthoxymethylenmalonat (Verbindung V,
worin $A = C_2H_5O$ und $R^3 = C_2H_5$), gelöst in 30 ml Äthanol werden
1 Stunde lang am Rückfluß gehalten und abkühlen gelassen. Durch
Zugabe von Isopropyläther werden Kristalle ausgefällt und durch
Filtrieren gesammelt. Man erhält 19,0 g 3-Äthoxy-2-methyl-6-
(2,2-diäthoxycarbonyläthenyl)aminopyridin (Verbindung VI, worin
 $R^2 = R^3 = C_2H_5$), das nach Umkristallisation aus Äthanol einen
Schmelzpunkt von 137 bis 138°C aufweist.

Analyse für $C_{16}H_{22}N_2O_5$:

	C	H	N	
ber.:	59,61	6,88	8,69	%
gef.:	59,92	6,71	8,63	%

16,1 g der wie zuvor beschrieben erhaltenen Verbindung VI wer-
den zu 160 ml kochendem Dowtherm (von der Dow Chemical Co. her-
gestellt) gegeben und 1 Stunde am Rückfluß gehalten. Nach dem
Abkühlen sammelt man die ausgefallenen Kristalle durch Filtrie-
ren. Hierbei erhält man 11,8 g rohe Kristalle, die dann aus
Dimethylformamid umkristallisiert werden. Hierbei erhält man
das Äthyl-6-äthoxy-4-hydroxy-7-methyl-1,8-naphthyridin-3-carboxy-
lat (Verbindung VII, worin $R^2 = R^3 = C_2H_5$) mit Schmelzpunkt
279 bis 282°C (Zersetzung).

Analyse für $C_{14}H_{16}N_2O_4$:

	C	H	N	
ber.:	60,86	5,84	10,14	%
gef.:	60,67	5,98	9,97	%

Eine Mischung von 11,0 g der wie zuvor beschrieben erhaltenen
Verbindung VII und 6,6 g Kaliumcarbonat in 110 ml Dimethyl-
formamid wird 10 Minuten auf 90 bis 100°C erhitzt. Dann gibt

man tropfenweise 7,5 g Äthyljodid zu.

Die erhaltene Mischung wird eine weitere Stunde bei derselben Temperatur gerührt. Nach dem Abfiltrieren des unlöslichen Materials wird das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Zum erhaltenen Rückstand gibt man Wasser und Chloroform zu. Die Chloroformschicht wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann konzentriert. Auf diese Weise erhält man 10,5 g rohe Kristalle. Durch Umkristallisation aus Äthanol erhält man das Äthyl-1,4-dihydro-6-äthoxy-1-äthyl-7-methyl-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat (Verbindung VIII, worin $R^1 = R^2 = R^3 = C_2H_5$) mit Schmelzpunkt 163 bis 164°C.

Analyse für $C_{16}H_{20}N_2O_4$:

	C	H	N	
ber.:	63,14	6,62	9,21	%
gef.:	62,93	6,59	9,36	%

20,2 g der wie zuvor beschrieben erhaltenen Verbindung VIII werden unter einem Stickstoffstrom auf 175 bis 185°C erhitzt, wobei die Verbindung schmilzt, und 10 g Selendioxid werden in mehreren Anteilen zugesetzt. Unter einem Stickstoffstrom wird die Mischung unter denselben Bedingungen 20 Minuten lang reagieren gelassen. Nachdem man hat abkühlen lassen, gibt man Chloroform zur Reaktionsmischung zu und entfernt unlösliche Materialien durch Filtrieren. Das Filtrat wird im Vakuum konzentriert. Man kristallisiert den erhaltenen Rückstand aus Äthanol um. Hierbei erhält man 13,2 g Äthyl-1,4-dihydro-6-äthoxy-1-äthyl-7-formyl-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat mit Schmelzpunkt 169 bis 170°C.

Analyse für $C_{16}H_{18}N_2O_5$:

	C	H	N	
ber.:	60,37	5,70	8,80	%
gef.:	60,58	5,44	8,91	%

Zu einer Lösung von 20,5 g Aluminiumbromid in 450 ml Schwefelkohlenstoff gibt man unter Eiskühlung 3,95 g der wie zuvor beschrieben erhaltenen Verbindung und hält die Mischung dann 1 Stunde lang am Rückfluß. Zur Reaktionslösung gibt man 500 ml Wasser zu und rührt. Zur Extraktion gibt man Chloroform zur Lösung. Die Chloroformschicht wird abgetrennt und mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird im Vakuum verdampft. Den erhaltenen Rückstand kristallisiert man aus Äthanol um. Hierbei erhält man 3,13 g Äthyl-1,4-dihydro-1-äthyl-7-formyl-6-hydroxy-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat (Verbindung IX, worin $R^1 = R^3 = C_2H_5$) mit Schmelzpunkt 243 bis 245°C.

Analyse für $C_{14}H_{14}N_2O_5$:

	C	H	N	
ber.:	57,93	4,86	9,65	%
gef.:	58,04	4,82	9,57	%

Zu 300 ml Methyläthylketon gibt man 6,0 g der obigen Verbindung, sowie 5,6 g Diäthylbrommalonat und 4,5 g Kaliumcarbonat und hält die Mischung 9 Stunden lang am Rückfluß. Die erhaltenen unlöslichen Materialien werden abfiltriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck konzentriert.

Man reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie auf Silikagel. Eluieren mit Chloroform, gefolgt von Entfernung des Lösungsmittels ergibt 6,1 g Triäthyl-5-äthyl-3-hydroxy-8-oxo-2,3,5,8-tetrahydrofuro[3,2-b]-1,8-naphthyridin-2,2,7-

tricarboxylat mit Schmelzpunkt 193°C .

Analyse für $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_9$:

	C	H	N	
ber.:	56,24	5,39	6,25	%
gef.:	55,80	5,32	6,21	%

1,2 g der obigen Verbindung und 0,48 g Kaliumcarbonat werden zu einer gemischten Lösung aus Wasser (4 ml) und Äthanol (14 ml) gegeben. Man hält die Lösung 30 Minuten am Rückfluß und gibt dann 5 ml 2n wäßrige Natriumhydroxidlösung zu und läßt die Mischung weitere 30 Minuten lang reagieren.

Die Reaktionsmischung wird mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert und die ausgefallenen Kristalle werden durch Filtrieren gesammelt. Das Rohprodukt kristallisiert man aus Dimethylformamid um. Hierbei erhält man 0,52 g 5,8-Dihydro-5-äthyl-8-oxofuro-[3,2-b]-1,8-naphthyridin-2,7-dicarbonensäure (Verbindung X, worin $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5$) mit Schmelzpunkt $>300^{\circ}\text{C}$.

Analyse für $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_6$:

	C	H	N	
ber.:	55,63	3,34	9,27	%
gef.:	55,91	3,42	9,35	%

Man erhitzt eine Mischung aus 525 mg Kupferpulver und 20 ml Chinolin auf 160°C und gibt 1,9 g Verbindung X unter einem Stickstoffstrom zu. Man läßt die Innentemperatur der erhaltenen Mischung auf 195°C ansteigen und setzt weitere 15 Minuten lang bei derselben Temperatur das heftige Rühren fort.

Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung zu 200 ml Chloroform zugegeben und filtriert, um unlösliche Materialien zu

entfernen. Dann wird das Filtrat mehrmals mit 5 %-iger Chlorwasserstoffsäure gewaschen, um das Chinolin zu entfernen. Darüber hinaus wird die Chloroformschicht mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft.

Mit dem erhaltenen Rückstand führt man eine Säulenchromatographie auf Silikagel durch. Eluieren mit einer Mischung aus Chloroform und Methanol (97:3), gefolgt von Entfernung des Lösungsmittels ergibt Rohkristalle. Das Rohprodukt wird aus Dimethylformamid umkristallisiert. Hierbei erhält man 1,1 g 5,8-Dihydro-5-äthyl-8-oxofuro[3,2-b]-1,8-naphthyridin-7-carbonsäure (Verbindung Ia, worin $R^1 = C_2H_5$) mit Schmelzpunkt $>260^\circ C$.

Analyse für $C_{13}H_{10}N_2O_4$:

	C	H	N	
ber.:	60,46	4,26	10,88	%
gef.:	60,79	3,90	10,85	%

Beispiel 2

Zu einer Mischung von 342 mg 50 %-igem Natriumhydrid und 12 mg wasserfreiem Dimethylsulfoxid gibt man unter Rühren unter einem Stickstoffstrom bei Raumtemperatur 1,59 g Trimethylsulfoxoniumjodid.

Nach 30-minütigem Rühren gibt man eine Lösung von 1,74 g Äthyl-1,4-dihydro-1-äthyl-7-formyl-6-hydroxy-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat (Verbindung IX, worin $R^1 = R^3 = C_2H_5$), gelöst in 20 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid tropfenweise zur Mischung und rührt dann noch 1 Stunde bei Raumtemperatur.

Die Reaktionsmischung wird in Eiswasser gegossen und mit Chloroform extrahiert. Den Extrakt wäscht man mit Wasser, trocknet über wasserfreiem Natriumsulfat und verdampft das Lösungsmittel im Vakuum. Hierbei erhält man 1,2 g Äthyl-5-äthyl-3-hydroxy-8-oxo-2,3,5,8-tetrahydrofuro[3,2-b]-1,8-naphthyridin-7-carboxylat (Verbindung XI, worin $R^1 = R^3 = C_2H_5$).

Wenn man 35 mg der wie zuvor beschrieben erhaltenen Verbindung in 2 ml Dimethylsulfoxid 20 Stunden lang auf 180 bis 190°C erhitzt, erfolgt die Dehydratisierung. Man erhält das Äthyl-5,8-dihydro-5-äthyl-8-oxofuro[3,2-b]-1,8-naphthyridin-7-carboxylat. Die wie zuvor beschrieben erhaltene Verbindung wird in 10 %-iger wässriger Natriumhydroxidlösung erhitzt, um die entsprechende Carbonsäure zu erhalten (Verbindung Ia, worin $R^1 = C_2H_5$).

Beispiel 3

Zu einer Lösung von 280 mg des wie in Beispiel 2 beschrieben erhaltenen Äthyl-5-äthyl-3-hydroxy-8-oxo-2,3,5,8-tetrahydrofuro[3,2-b]-1,8-naphthyridin-7-carboxylats (Verbindung XI, worin $R^1 = R^3 = C_2H_5$), gelöst in 5 ml wasserfreiem Chloroform, gibt man bei einer Temperatur unterhalb 10°C tropfenweise 100 mg Thionylchlorid zu. Nach 40-minütigem Rühren wird die Reaktionsmischung in Eiswasser gegossen und mit Natriumbicarbonat neutralisiert. Dann wird die Chloroformschicht abgetrennt und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft.

Man löst 300 mg des wie zuvor beschrieben erhaltenen, rohen Äthyl-3-chlor-5-äthyl-8-oxo-2,3,5,8-tetrahydrofuro[3,2-b]-1,8-naphthyridin-7-carboxylats (Verbindung XII, worin $R^1 = R^3 = C_2H_5$) in 30 ml Methanol und reduziert dann über 5 % Palladium-Mohr (200 mg) unter Atmosphärendruck. Nach der Reaktion wird

der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Hierbei erhält man 240 mg rohes Äthyl-5-äthyl-8-oxo-2,3,5,8-tetrahydrofuro[3,2-b]-1,8-naphthyridin-7-carboxylat.

Das erhaltene Produkt wird zu 5 ml 10 %-iger wäßriger Natriumhydroxidlösung zugegeben und die Mischung wird 1 Stunde auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Die ausgefallenen Kristalle werden durch Filtrieren gesammelt, und aus Chloroform/Äthanol umkristallisiert. Hierbei erhält man die 5-Äthyl-8-oxo-2,3,5,8-tetrahydrofuro[3,2-b]-1,8-naphthyridin-7-carbonsäure (Verbindung Ib, worin $R^1 = C_2H_5$) mit Schmelzpunkt 292°C.

Analyse für $C_{13}H_{12}N_2O_4$:

	C	H	N	
ber.:	59,99	4,65	10,77	%
gef.:	59,77	4,72	10,59	%

Beispiel 4

100 mg der wie zuvor beschrieben hergestellten 5,8-Dihydro-5-äthyl-8-oxofuro[3,2-b]-1,8-naphthyridin-7-carbonsäure (Verbindung Ia, worin $R^1 = C_2H_5$) werden in 50 ml Methanol aufgelöst und über 5 % Palladium-Mohr (100 mg) in einem Wasserstoffstrom bei einem Anfangsdruck von 4 Atmosphären reduziert.

Durch die vorstehend beschriebene Behandlung erhält man ebenso wie im Beispiel 3 die 5-Äthyl-8-oxo-2,3,5,8-tetrahydrofuro[3,2-b]-1,8-naphthyridin-7-carbonsäure (Verbindung Ib, worin $R^1 = C_2H_5$).

Beispiel 5

Man rührt eine Mischung aus 30,4 g Äthyl-1,4-dihydro-6-äthoxy-1-äthyl-7-methyl-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat (Verbindung VIII, worin $R^1 = R^2 = R^3 = C_2H_5$) und 100 ml Sulfolan bei 140 bis 145°C und gibt in kleinen Anteilen 22 g Selendioxid zu. Nachdem man die Mischung unter denselben Bedingungen 5 Stunden lang hat reagieren lassen, läßt man abkühlen und gibt Chloroform zu. Die unlöslichen Materialien werden durch Filtrieren entfernt. Man wäscht das Filtrat nacheinander mit 3 %-iger Natriumcarbonatlösung und mit Wasser, trocknet über wasserfreiem Natriumsulfat und dampft ein. Zum Rückstand gibt man Isopropanol und sammelt die ausgefällten Kristalle durch Filtrieren. Hierbei erhält man 22,0 g Äthyl-1,4-dihydro-6-äthoxy-1-äthyl-7-formyl-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat mit Schmelzpunkt 169 bis 170°C.

Zu 500 ml Methylenchlorid gibt man 53 g gepulvertes Aluminiumchlorid und rührt 1 Stunde lang bei Raumtemperatur. Zur obigen Mischung gibt man eine Lösung von 25,0 g Äthyl-1,4-dihydro-6-äthoxy-1-äthyl-7-formyl-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat, gelöst in 200 ml Methylenchlorid langsam tropfenweise zu. Nach 3-stündigem Rühren der erhaltenen Mischung bei Raumtemperatur gibt man Eiswasser zu und läßt in zwei Schichten auftrennen. Die wäßrige Schicht wird mit Chloroform extrahiert, und der Chloroformextrakt und die organische Schicht werden vereinigt. Man wäscht mit Wasser, trocknet und verdampft im Vakuum. Auf diese Weise erhält man 21,8 g Äthyl-1,4-dihydro-1-äthyl-7-formyl-6-hydroxy-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylat (Verbindung IX, worin $R^1 = R^3 = C_2H_5$) mit Schmelzpunkt 243 bis 245°C.

Beispiel 6

Zu einer Lösung von 3,2 g Äthyl-3-chlor-5-äthyl-8-oxo-2,3,5,8-tetrahydrofuro[3,2-b]-1,8-naphthyridin-7-carboxylat (Verbindung XII, worin $R^1 = R^3 = C_2H_5$; $X = Cl$), gelöst in 50 ml Dimethylformamid gibt man 3,2 g 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]-7-undecen langsam tropfenweise zu und rührt dann die Mischung 1 Stunde lang bei 40 bis 45°C. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels löst man den Rückstand in verdünnter Chlorwasserstoffsäure auf und extrahiert mit Chloroform. Die abgetrennte Chloroformschicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum verdampft. Hierbei erhält man 2,3 g Äthyl-5,8-dihydro-5-äthyl-8-oxofuro[3,2-b]-1,8-naphthyridin-7-carboxylat.

Analyse für $C_{15}H_{14}N_2O_4$:

	C	H	N	
ber.:	62,93	4,93	9,79	%
gef.:	62,75	5,06	9,67	%

Zu 30 ml einer 1n Chlorwasserstoffsäurelösung, die Essigsäure in einer Konzentration von 90 % enthält, gibt man 2,86 g der wie oben beschrieben erhaltenen Verbindung und hält 2 Stunden lang am Rückfluß. Nach dem Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle durch Filtrieren gesammelt. Auf diese Weise erhält man 1,85 g 5,8-Dihydro-5-äthyl-8-oxofuro[3,2-b]-1,8-naphthyridin-7-carbonsäure (Verbindung Ia, worin $R^1 = C_2H_5$) mit Schmelzpunkt 305 bis 307°C (Zersetzung).

NMR-Spektrum (CF_3COOH): γ (ppm)

1,85	(3H, t, CH_2CH_3)
5,30	(1H, q, $CH_2\overline{CH_3}$)
7,45	(1H, d-d, $\overline{C_3}$ -H)
8,65	(1H, d, C_2 -H)

9,15 (1H, d, C₉-H)9,70 (1H, s, C₆-H)

IR-Spektrum (KBr): cm⁻¹ (in der Reihenfolge der Absorptionsintensität

1715, 1480, 1390, 1600

1420, 1620, 1440, 800

1350, 1270

Zu einer Suspension von 25,8 g der wie vorstehend beschrieben erhaltenen Verbindung in 250 ml Wasser gibt man ungefähr 100 ml einer 1n wäßrigen Natriumhydroxidlösung langsam tropfenweise unter heftigem Rühren zu. Man filtriert die Mischung, um etwas unlösliches Material zu entfernen. Durch allmählichen Zusatz von Äthanol zum Filtrat fällt man die Natriumsalze aus. Nach dem Abkühlen in Eis sammelt man die ausgefällten Kristalle durch Filtrieren. Man erhält 26,7 g Natrium-5,8-dihydro-5-äthyl-8-oxofuro[3,2-b]-1,8-naphthyridin-7-carboxylat-Monohydrat mit Schmelzpunkt >300°C.

Analyse für C₁₃H₉N₂O₄Na·H₂O:

	C	H	N	
ber.:	52,35	3,72	9,40	%
gef.:	52,18	3,84	9,27	%

Beispiel 7

Man gibt 5,0 g Triäthyl-5-äthyl-3-hydroxy-8-oxo-2,3,5,8-tetrahydrofuro[3,2-b]-1,8-naphthyridin-2,2,7-tricarboxylat zu 80 ml 20 %-iger Schwefelsäure und rührt 2 Stunden lang bei 100°C. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung in Eiswasser gegossen. Die ausgefällten Kristalle werden durch

M/20 151

Filtrieren gesammelt und aus Dimethylformamid umkristallisiert. Man erhält 2,61 g 5,8-Dihydro-5-äthyl-8-oxofuro[3,2-b]-1,8-naphthyridin-2,7-dicarbonensäure (Verbindung X, worin $R^1 = C_2H_5$) mit Schmelzpunkt $>300^\circ C$.

Eine Mischung von 10,0 g der wie zuvor beschrieben erhaltenen Verbindung und 120 mg Kupfer-I-Oxid in 300ml Dimethylacetamid wird 3 Stunden am Rückfluß gehalten, und die heiße Reaktionsmischung wird filtriert, um das unlösliche Material zu entfernen. Man konzentriert das Filtrat und sammelt die ausgefallenen Kristalle durch Filtrieren. Die rohen Kristalle werden in Essigsäure aufgelöst, mit Aktivkohle behandelt und filtriert. Man konzentriert das Filtrat, bis Kristalle ausfallen und läßt dann abkühlen. Die ausgefallenen Kristalle werden durch Filtrieren gesammelt, mit Äther gewaschen und getrocknet. Man erhält 5,7 g 5,8-Dihydro-5-äthyl-8-oxofuro[3,2-b]-1,8-naphthyridin-7-carbonsäure (Verbindung Ia, worin $R^1 = C_2H_5$).

Beispiel 8

Eine Mischung von 270 g 5,8-Dihydro-5-äthyl-8-oxofuro[3,2-b]-1,8-naphthyridin-2,7-dicarbonensäure (Verbindung X, worin $R^1 = C_2H_5$) und 3,24 g Kupfer-I-Oxid in 4 l Dimethylacetamid wird 2,5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Man konzentriert die Reaktionsmischung zur Trockne und wäscht den Rückstand mit Chloroform. Man erhält 203 g einer ersten Fraktion. Die Chloroformlösung wird zur Trockne konzentriert, wobei man 12 g einer zweiten Fraktion erhält.

Die wie zuvor beschrieben erhaltenen Rohprodukte werden vereinigt und gepulvert. Man erhitzt das Pulver mit Chloroform unter Rückfluß bis zur Auflösung. Nach dem Entfernen von Verunreinigungen durch Filtrieren behandelt man das Filtrat mit

21,5 g Aktivkohle, um zu entfärben. Die erhaltene Chloroformlösung wird auf eine Silikagelsäule (500 g) aufgegeben, und das Produkt wird mit 20 l Chloroform eluiert. Man konzentriert das Eluat im Vakuum auf ein Volumen von ungefähr 900 ml. Die ausgefallenen Kristalle werden durch Filtrieren gesammelt, mit 800 ml Chloroform gewaschen und getrocknet. Man erhält 126,4 g 5,8-Dihydro-5-äthyl-8-oxofuro[3,2-b]-1,8-naphthyridin-7-carbonsäure (Verbindung Ia, worin $R^1 = C_2H_5$).

Beispiel 9

Eine Mischung von 9,5 g 5,8-Dihydro-5-äthyl-8-oxofuro[3,2-b]-1,8-naphthyridin-2,7-dicarbonensäure (Verbindung X, worin $R^1 = C_2H_5$), 0,8 g Kupferpulver und 250 ml Diäthylphthalat wird 25 Minuten lang auf 250 bis 260°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung abgetrennt, indem man zwischen Chloroform und einer wässrigen Kaliumcarbonatlösung verteilt. Die abgetrennte wässrige Schicht wird mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Man behandelt den Extrakt mit Aktivkohle, wäscht mit Wasser, trocknet und konzentriert. Die durch Zusatz von Äthanol ausgefallten Kristalle werden durch Filtrieren gesammelt. Man erhält 4,2 g 5,8-Dihydro-5-äthyl-8-oxofuro[3,2-b]-1,8-naphthyridin-7-carbonsäure (Verbindung Ia, worin $R^1 = C_2H_5$).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich oral an Menschen in einer Dosis von ungefähr 250 mg bis ungefähr 3000 mg pro Tag für Erwachsene verabreichen. Man kann die Verabreichung in aufgeteilten Dosen vornehmen, normalerweise 3mal täglich. Die Verbindungen können in üblicher Dosisform verabreicht werden, beispielsweise als Tabletten, Kapseln, Pulver oder Sirup, die bestimmte übliche Bindemittel, beispielsweise Hydroxymethylpropylcellulose, Carboxymethylcellulose und

dergleichen, oberflächenaktive Mittel, beispielsweise Polyoxy-
äthylenstearat (MYS-40), Bindemittel (Träger), beispielsweise
Stärke, Lactose, Glucose und dergleichen, die aus dem Stand
der Technik wohlbekannt sind, enthalten können.

Typische pharmazeutische Formulierungen sind nachstehend auf-
geführt. Es liegt jedoch auf der Hand, daß die erfindungsge-
mäßigen Verbindungen auch in anderen Dosisformen formuliert wer-
den können, die zur oralen Verabreichung geeignet sind und im
Stand der Technik bekannt sind.

Formulierung I (Kapsel)

Verbindung Ia ($R^1 = C_2H_5$)	250 mg
Maisstärke	37,5 mg
Hydroxymethylpropylcellulose	7,5 mg
Magnesiumstearat	2,5 mg
Polyoxyäthylenstearat	<u>2,5 mg</u>
Insgesamt	300 mg

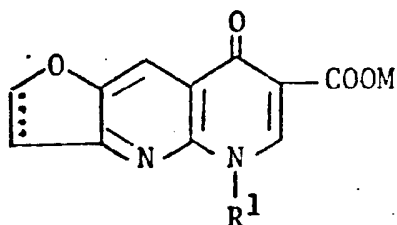
Formulierung II (Kapsel)

Verbindung Ia ($R^1 = C_2H_5$, Natrium- salz, Monohydrat)	289,7 mg
Maisstärke	30,3 mg
Hydroxymethylpropylcellulose	7,5 mg
Magnesiumstearat	<u>2,5 mg</u>
Insgesamt	330 mg

Die vorstehende Formulierung kann in Hartgelatine-kapseln abge-
füllt und oral verabreicht werden.

Erfindungsanspruch

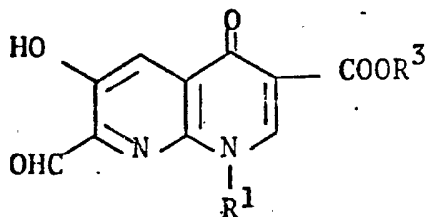
Verfahren zur Herstellung von 2,3,5,8-Tetrahydrofuro- und 5,8-Dihydrofuro-[3,2-b]-1,8-naphthyridinverbindungen der allgemeinen Formel I:



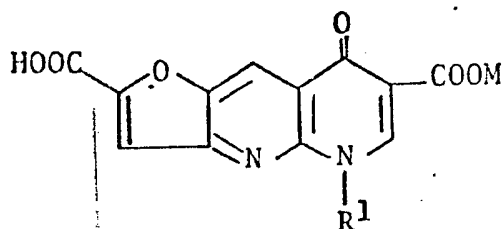
worin R^1 für eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen steht und M für ein Wasserstoffatom, ein Alkalimetall oder ein Erdalkalimetall steht,

dadurch gekennzeichnet, daß man

(a) entweder einen 1,4-Dihydro-1-alkyl-4-oxo-6-hydroxy-7-formyl-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureester der allgemeinen Formel IX:



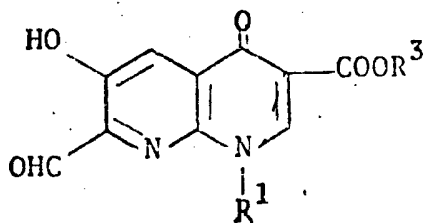
worin R^1 wie zuvor definiert ist und R^3 eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt, in Gegenwart eines Brommalonsäure-esters erhitzt und dann mit einer Säure oder einem Alkali behandelt, um eine 5,8-Dihydro-5-alkyl-8-oxo-furo-[3,2-b]-1,8-naphthyridin-2,7-dicarbonsäure der allgemeinen Formel X herzustellen:



(X)

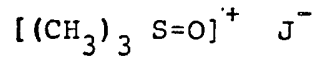
worin R^1 wie zuvor definiert ist, und die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel X decarboxyliert, und, gewünschtenfalls die erhaltene 5,8-Dihydrofuro-[3,2-b]-1,8-naphthyridinverbindung der allgemeinen Formel I in Form der freien Säure in ein entsprechendes Alkali- oder Erdalkalimetallcarboxylat überführt, oder

(b) einen 1,4-Dihydro-1-alkyl-4-oxo-6-hydroxy-7-formyl-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure-ester der allgemeinen Formel IX:

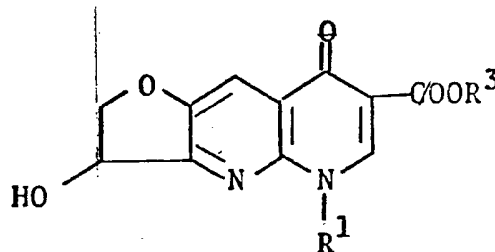


(IX)

worin R^1 wie zuvor definiert ist und R^3 für eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen steht, mit Trimethylsulfoxoniumjodid der Formel



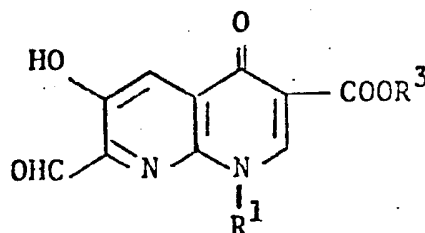
behandelt, um einen 5-Alkyl-3-hydroxy-8-oxo-2,3,5,8-tetrahydrofuro-[3,2-b]-1,8-naphthyridin-7-carbonsäureester der allgemeinen Formel XI zu bilden:



(XI)

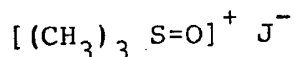
worin R^1 und R^3 wie zuvor definiert sind, den Furanring der erhaltenen Verbindung dehydratisiert und die Estergruppe abhydrolysiert, und, gewünschtenfalls die erhaltene 5,8-Dihydro-[3,2-b]-1,8-naphthyridinverbindung der allgemeinen Formel I in Form der freien Säure in ein entsprechendes Alkali- oder Erdalkalimetallcarboxylat überführt, oder

- (c) einen 1,4-Dihydro-1-alkyl-4-oxo-6-hydroxy-7-formyl-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureester der allgemeinen Formel IX:

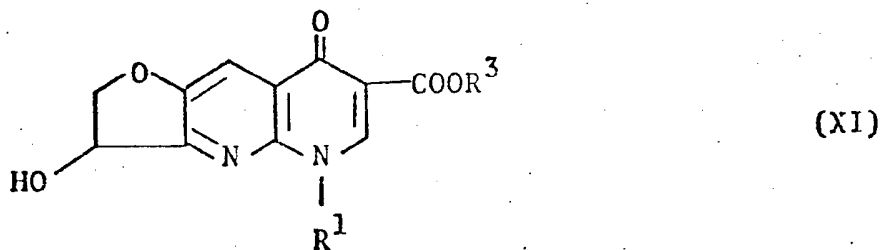


(IX)

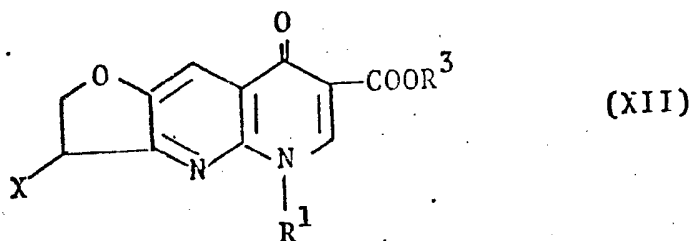
worin R^1 wie zuvor definiert ist und R^3 für eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen steht, mit Trimethylsulfoxoniumjodid der Formel:



behandelt, um einen 5-Alkyl-3-hydroxy-8-oxo-2,3,5,8-tetrahydrofuro-[3,2-b]-1,8-naphthyridin-7-carbonsäureester der allgemeinen Formel XI zu bilden:



worin R^1 und R^3 wie zuvor definiert sind, die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel XI mit einem Halogenierungsmittel behandelt, um eine entsprechende 3-Halogenverbindung der allgemeinen Formel XII zu erhalten:



worin R^1 und R^3 wie zuvor definiert sind und worin X für ein Halogenatom steht, die 3-Halogenverbindung

dehydrohalogeniert, anschließend die Estergruppe abhydrolysiert und, gewünschtenfalls, die erhaltene 5,8-Dihydro-furo-[3,2-b]-1,8-naphthyridinverbindung der allgemeinen Formel I in Form der freien Säure in ein entsprechendes Alkali- oder Erdalkalimetall-carboxylat überführt, und

gewünschtenfalls die erhaltenen 5,8-Dihydrofuro-[3,2-b]-1,8-naphthyridinverbindungen zur Herstellung der entsprechenden 2,3,5,8-Tetrahydrofuro-[3,2-b]-1,8-naphthyridinverbindungen der allgemeinen Formel I katalytisch hydriert, oder

(d) die 3-Halogenverbindung der obigen allgemeinen Formel XII katalytisch reduziert und das Reaktionsprodukt unter Bildung der entsprechenden 2,3,5,8-Tetrahydrofuro-[3,2-b]-1,8-naphthyridinverbindungen der allgemeinen Formel I hydrolysiert.