

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

94079

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 15.05.74 (P. 186640)

Pierwszeństwo: 14.03.74 dla zastrz. nr 2 i 3
Francja

Zgłoszenie ogłoszono: 16.05.75

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1977

MKP

C07d 57/24

C07d 51/76

Int. Cl.²

C07D 471/04

C07D 295/16

CZYTELNIA

Urzedu Patentowego
Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Rhone - Poulenc S.A.,
Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych naftyrydyny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych naftyrydyny o ogólnym wzorze 1 i ich soli addycyjnych z kwasami.

Symbole o ogólnym wzorze 1 mają następujące znaczenie: jeden z symboli =x- oznacza =N- i każdy z pozostałych trzech symboli x oznacza grupę $\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{y} \end{array}$, w której y oznacza atom wodoru lub chlorowca albo grupę

alkilową o 1-4 atomach węgla, grupę alkoksylową, w której grupa alkilowa ma 1-4 atomy węgla, cyjanową lub nitrową, przy czym symbol y w trzech grupach $\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{y} \end{array}$ może mieć takie same lub różne znaczenie; symbole =A-

i =A₁ - oznaczają grupę =CH- lub =N-; symbole Z oznaczają takie same lub różne atomy lub grupy, to jest atomy wodoru lub chlorowca i grupy alkilowe o 1-4 atomach węgla, alkoksylowe, w których grupa alkilowa zawiera 1-4 atomy węgla, grupy nitrowe i R oznacza grupę alkilową o 1-4 atomach węgla lub hydroksyalkilową, w której grupa alkilowa zawiera 1-4 atomów węgla lub grupę fenyłową.

Sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1 wytwarza się przez utlenienie związku o ogólnym wzorze 1', w którym X, A, A₁, Z i R mają wyżej określone znaczenie, przy użyciu nadkwasu organicznego E wybranego spośród: kwasu 3-chloronadbenzoesowego lub 4-nitronadbenzoesowego w środowisku rozpuszczalnika organicznego na przykład chloroformu i w temperaturze bliskiej 20°C.

Związki o wzorze ogólnym 1' można wytwarzać działaniem chlorokarbonylopiperazyny o wzorze ogólnym 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie na pochodne naftyrydyny o wzorze ogólnym 3, w którym X, A, A₁ i Z mają wyżej określone znaczenie.

Na ogół związek o ogólnym wzorze 2 poddaje się reakcji z solą alkaliczną, ewentualnie otrzymywaną in situ, związku o ogólnym wzorze 3, w bezwodnym rozpuszczalniku organicznym, takim jak dwumetyloformamid lub tetrahydrofuran, w temperaturze 60°C. Reakcję tę można również przeprowadzać działając solą związku o ogólnym wzorze 2, najlepiej chlorowodorkiem, na związek o ogólnym wzorze 3, w pirydynie i ewentualnie w obecności trzeciorzędowej aminy, takiej jak trójetyloamina, która uwalnia związek o ogólnym wzorze 2 z jego soli.

Pochodną naftyrydyny o ogólnym wzorze 3 otrzymuje się na drodze częściowej redukcji imidu o ogólnym wzorze 4, w którym symbole X, A, A₁ i Z mają uprzednio podane znaczenie. Redukcję przeprowadza się zazwyczaj przy użyciu borowodoru metalu alkalicznego w roztworze organicznego lub hydroorganicznego rozpuszczalnika, takiego jak mieszanina dioksanu i metanolu, dioksanu i wody, metanolu i wody lub etanolu i wody.

Częściową redukcję związku o ogólnym wzorze 4 można przeprowadzać z uzyskaniem izomerów, które można rozdzielać metodami fizykochemicznymi, takimi jak krystalizacja frakcjonowana lub chromatografia.

Imid o ogólnym wzorze 4 otrzymuje się działając 2-aminonaftyrydyną o ogólnym wzorze 5, w którym X ma uprzednio podane znaczenie, na bezwodnik o ogólnym wzorze 6, w którym A, A₁ i Z mają uprzednio podane znaczenia, przy czym przechodzi się ewentualnie przez produkt pośredni o ogólnym wzorze 7, w którym X, A, A₁ i Z mają uprzednio podane znaczenia.

Reakcję 2-aminonaftyrydyny o ogólnym wzorze 5 z bezwodnikiem o ogólnym wzorze 6 przeprowadza się na ogół przez ogrzewanie w rozpuszczalniku organicznym, takim jak kwas octowy, dwumetyloformamid, acetonitryl lub eter dwufenylowy.

Cyklizację związku o ogólnym wzorze 7 do związku o ogólnym wzorze 4 zazwyczaj przeprowadza się przez ogrzewanie z chlorkiem acetylu w kwasie octowym lub bezwodnikiem octowym, przez działanie środka kondensacyjnego, takiego jak N,N'-dwucykloheksylokarbodwuimid w dwumetyloformamidzie w temperaturze około 20°C.

Związki o wzorze ogólnym 1' można wytwarzać również, działając piperazyną o wzorze ogólnym 8, w którym R ma wyżej podane znaczenie na węglan mieszany o ogólnym wzorze 9, w którym X, A, A₁ i Z mają uprzednio podane znaczenia, Ar oznacza grupę fenyłową ewentualnie podstawioną grupę alkilową o 1–4 atomach węgla lub grupę nitrową. Reakcję prowadzi się w bezwodnym rozpuszczalniku organicznym takim jak na przykład acetonitryl lub dwumetyloformamid w temperaturze bliskiej 20°C.

Węglan mieszany o ogólnym wzorze 9 otrzymuje się działając chloromrówczanem o ogólnym wzorze 10, w którym Ar ma uprzednio podane znaczenie, na związek o wzorze ogólnym 3, w którym X, A, A₁ i Z mają wyżej podane znaczenie. Reakcję prowadzi się zazwyczaj w zasadowym rozpuszczalniku organicznym, takim jak pirydyna, w temperaturze 0–20°C.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 można ewentualnie oczyszczać metodami fizycznymi takimi jak destylacja, krystalizacja, chromatografia lub chemicznymi takimi jak utworzenie soli, jej krystalizacja a następnie rozkład w środowisku alkalicznym, przy czym charakter anionu soli nie ma tu znaczenia i jedynym warunkiem jest łatwe tworzenie soli i jej krystalizacja.

Nowe związki wytworzone według sposobu tego wynalazku można przeprowadzać w sole addycyjne z kwasami. Sole addycyjne można wytwarzać działając tymi nowymi związkami na kwasy w odpowiednich rozpuszczalnikach. Jako organiczne rozpuszczalniki stosuje się tu na przykład alkohole, eter, ketony lub rozpuszczalniki chlorowane. Utworzona sól wytrąca się po ewentualnym zatężeniu roztworu i jest wydzielana przez odsączenie lub dekantację.

Otrzymywane sposobem tego wynalazku nowe związki i ich sole addycyjne mają interesujące właściwości farmakologiczne. Są one szczególnie aktywne jako środki uspakajające i przeciwkonwulsyjne. Związki te działają aktywnie na zwierzęta (myszy) w dawkach 0,1–100 mg/kg ciężaru ciała, co przede wszystkim wykazują następujące testy:

— wstrząsy elektryczne wywoływane metodą podobną do opisanej przez Tedeschi'ego i in, J.Pharmacol., 125, 28 (1959),

— drgawki wywołane pentetrazolem metodą podobną do opisanej przez Everett'a, J.Pharmacol., 81, 402 (1944),

— silny elektroszok wywołany metodą opisaną przez Swinyard'a i in, J.Pharmacol., 106, 319 (1952) i działanie lokomotoryczne według metody Courvoisier'a, *Congres des Medecins Alienistes et Neurologistes*, Tours, 8–13 czerwca 1959 oraz Julou, *Bulletin de la Societe de Pharmacie de Lille* nr 2, str. 7, styczeń 1967. Z drugiej strony związki te wykazują jedynie słabą toksyczność, ich dawka śmiertelna (DL₅₀) wynosi zazwyczaj powyżej 300 mg/kg ciężaru ciała (u myszy).

Szczególnie interesujące są związki o ogólnym wzorze 10, w którym symbole Y są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub chlorowca albo grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, alkoksyłową, w której grupa alkilowa zawiera 1–4 atomów węgla, albo cyjanową, =A– i =A₁– oznacza grupę =CH– lub =N–, przy czym jeśli =A– oznacza =CH– to =A₁– oznacza =CH– lub =N–, a jeśli =A– oznacza =N– to A₁ oznacza =N–, R oznacza grupę jak również sole addycyjne tych związków z kwasami.

W zastosowaniach farmakologicznych nowe te związki wykorzystuje się w formie zasad i w formie dopuszczalnych w farmacji soli addycyjnych, to znaczy nie toksycznych w stosowanych dawkach. Jako przykłady

dopuszczalnych w farmacji soli addycyjnych można wymienić sole kwasów mineralnych, takie jak chlorowodoroki, siarczany, azotany, fosforany lub kwasów organicznych, takie jak octany, propioniany, bursztyniany, benzoesany, fumarany, maleiniany, teofilinooctany, salicyniany, ftaleiniany, metyleno bis- β -oksynaftoesany, albo sole z pochodnymi takich kwasów.

Przykład. Do roztworu 2,7 g 6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-5-/4-metylopiperazyńnylo-1/karbonyloksy-7-keto-6,7-dwuhydro-5H-pirol-3,4-b/pirazyńny w 45 cm³ chloroformu dodaje się roztwór 1,77 g kwasu 3-chloronadbenzoesowego w 60 cm³ chloroformu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze około 20°C, po czym dodaje się 40 cm³ wodnego, nasyconego roztworu kwaśnego węgla sodowego i 50 cm³ chlorku metylenu. Warstwę wodną dekantuje się i przemywa 2 porcjami po 50 cm³ chlorku metylenu. Warstwy organiczne łączy się, przemywa 2 porcjami po 30 cm³ wody, suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i zatęża się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 50 cm³ chlorku metylenu i uzyskany roztwór przesącza się przez kolumnę o średnicy 1,8 cm wypełnioną 25 g silikażelu.

Eluuje się kolejno 620 cm³ mieszaniny chlorku metylenu i metanolu w stosunku objętościowym 94:6 i 190 cm³ mieszaniny chlorku metylenu i metanolu w stosunku objętościowym 90:10. Eluaty te odrzuca się. Następnie eluuje się 140 cm³ mieszaniny chlorku metylenu i metanolu w stosunku objętościowym 90:10, 330 cm³ mieszaniny chlorku metylenu i metanolu w stosunku objętościowym 85:15 i 330 cm³ mieszaniny chlorku metylenu i metanolu w stosunku objętościowym 80:20. Odpowiednie eluaty łączy się i zatęża do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje się z 20 cm³ metanolu i otrzymuje się 0,6 g 1-metylo-1-keto-6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-7-keto-6,7-dwuhydro-5H-pirol-3,4-b/pirazyńnylo-5/karbonyloksy piperazyńny o temperaturze topnienia 245°C (rozkład).

6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-5-/4-metylo-piperazyńnylo-1/karbonyloksy-7-keto-6,7-dwuhydro-5H-pirol-3,4-b/pirazyńny można otrzymywać w następujący sposób:

Przykład XXIV. Do zawiesiny 5 g 6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-7-keto-5-fenoksykarbonylo-6,7-dwuhydro-5H-pirol-3,4-b/pirazyńny w 31 cm³ acetonitrylu dodaje się 5,75 cm³ 1-metylopiperazyńny. Miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze około 20°C i dodaje się 50 cm³ tlenu izopropylu. Uzyskaną zawiesinę wylewa się do 300 cm³ tlenu izopropylu i nierozpuszczalny produkt odsącza się oraz przemywa 40 cm³ tlenu izopropylu. Po wysuszeniu otrzymuje się 3,6 g produktu o temperaturze topnienia 185°C, który rozpuszcza się w 150 cm³ chlorku metylenu. Roztwór ten przesącza się przez kolumnę o średnicy 3,2 cm wypełnioną 95 g silikażelu.

Eluuje się kolejno 1000 cm³ chlorku metylenu, 500 cm³ mieszaniny chlorku metylenu i octanu etylu w stosunku objętościowym 75:25, 300 cm³ mieszaniny chlorku metylenu i octanu etylu w stosunku objętościowym 50:50 i 1500 cm³ czystego octanu etylu. Eluaty te odrzuca się. Następnie eluuje się 1750 cm³ mieszaniny octanu etylu i metanolu w stosunku objętościowym 90:10, odpowiednie eluaty zatęża się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje się z 38 cm³ acetonitrylu i otrzymuje się 1,3 g 6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-5-/4-metylopiperazyńnylo-1/karboksyńnylo-7-keto-6,7-dwuhydro-5H-pirol-3,4-b/pirazyńny o temperaturze topnienia 245°C.

6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-7-oksy-5-fenoksyoksykarbonylo-6,7-dwuhydro-5H-pirol-3,4-b/pirazyńny można otrzymywać, dodając w temperaturze około 5°C i mieszając 9,4 g chloromrówczanu fenylu do zawiesiny 6,3 g 6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-5-hydroksy-7-keto-6,7-dwuhydro-5H-pirol-3,4-b/pirazyńny w 63 cm³ bezwodnej pirydyny. Po zakończeniu dodawania mieszaninę reakcyjną ogrzewa się stopniowo do temperatury 60°C i utrzymuje się w tej temperaturze w ciągu 1 godziny. Mieszaninę reakcyjną oziębia się następnie przez wylanie do 350 cm³ wody destylowanej w temperaturze około 10°C. Nierozpuszczalny produkt odsącza się, przemywa kolejno 120 cm³ wody, 40 cm³ acetonitrylu i 40 cm³ tlenu izopropylu. Po wysuszeniu otrzymuje się 7,2 g 6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-7-keto-5-fenoksyoksykarbonylo-6,7-dwuhydro-5H-pirol-3,4-b/pirazyńny o temperaturze topnienia 270°C.

6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-5-hydroksy-7-keto-6,7-dwuhydro-5H-pirol-3,4-b/pirazyńny można otrzymywać dodając w temperaturze około 3°C i mieszając 0,97 g borowodoru potasowego do zawiesiny 7,45 g 6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-5,7-dwuketo-6,7-dwuhydro-5H-pirol-3,4-b/pirazyńny w 288 cm³ mieszaniny dioksanu i metanolu w stosunku objętościowym 50:50. Miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze około 3°C i nierozpuszczalny produkt odsącza się, przemywa kolejno 24 cm³ mieszaniny dioksanu i metanolu w stosunku objętościowym 50:50, 24 cm³ wody, 24 cm³ mieszaniny dioksanu i metanolu w stosunku objętościowym 50:50 i 12 cm³ tlenu izopropylu. Po wysuszeniu otrzymuje się 5,3 g 6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-5-hydroksy-7-keto-6,7-dwuhydro-5H-pirol-3,4-b/pirazyńny o temperaturze topnienia 270°C (rozkład).

6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-5,7-dwuketo-6,7-dwuhydro-5H-pirol-3,4-b/pirazyńny można otrzymywać dodając kolejno w temperaturze około 15°C 32 g 6-/7-hydroksy-1,8-naftyrydynylo-2/-5,7-dwuketo-6,7-dwuhydro-5H-pirol-3,4-b/pirazyńny do roztworu 3,8 cm³ dwumetyloformamidu w 128 cm³ oksychlorku fos-

foru. Po zakończeniu dodawania mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 0,5 godziny w temperaturze wrzenia, po czym oziębia się i wylewa małymi porcjami na 1,3 kg kawałków lodu. Nierozpuszczalny produkt odsąca się i przemywa wodą do chwili aż wartość pH popłuczyn wynosi 5. Po wysuszeniu otrzymuje się 21,3 g 6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-5,7-dwuketo-6,7-dwuhydro-5H-pirololo-/3,4-b/pirazyny o temperaturze topnienia około 340°C (rozkład).

6-/7-hydroksy-1,8-naftyrydynylo-2/-5,7-dwuketo-6,7-dwuhydro-5H-3,4-b/pirazynę można otrzymywać przez ogrzewanie w temperaturze wrzenia zawiesiny 22,4 g 2-amino-7-hydroksy-1,8-naftyrydyny i 23 g bezwodnika kwasu pirazynodwukarboksylowego-2,3 w 280 cm³ kwasu octowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 1 godziny w temperaturze wrzenia, oziębia się do temperatury około 30°C i dodaje się do niej 280 cm³ bezwodnika octowego. Mieszaninę ogrzewa się jeszcze w ciągu 10 minut w temperaturze wrzenia, po czym oziębia się do temperatury około 20°C. Nierozpuszczalny produkt odsąca się i przemywa 40 cm³ kwasu octowego w 200 cm³ tlenu izopropylu. Po wysuszeniu otrzymuje się 32,1 g 6-/7-hydroksy-1,8-naftyrydynylo-2/-5,7-dwuketo-6,7-dwuhydro-5H-pirololo-/3,4-b/pirazyny o temperaturze topnienia 373°C.

2-amino-7-hydroksy-1,8-naftyrydynę można otrzymywać sposobem opisanym przez S. Carboni'ego i in., Gazz. Chim. Ital., 95, 1498 (1965).

Postępując jak wyżej, lecz wychodząc z odpowiedniego surowca można wytworzyć tlenek 4-[2/7-chloro-2-naftyrydylo-1,8/3-keto-1-izindolinylo]oksykarbonylo-1-metylopiperazyny o temperaturze topnienia 200°C (z rozkładem).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych naftyrydyny o wzorze ogólnym 1, w którym jeden z symboli =x- oznacza =N- a każdy z pozostałych 3 symboli x oznacza grupę $\text{--}\underset{\text{y}}{\text{C}}\text{--}$, w której y takie samo lub różne

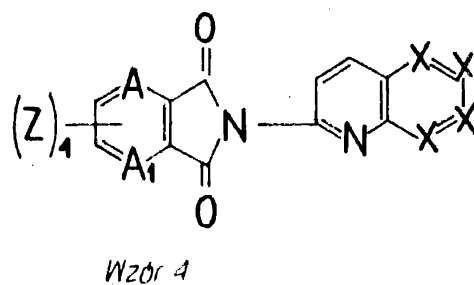
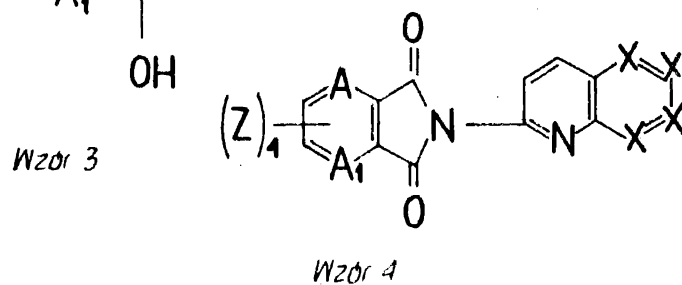
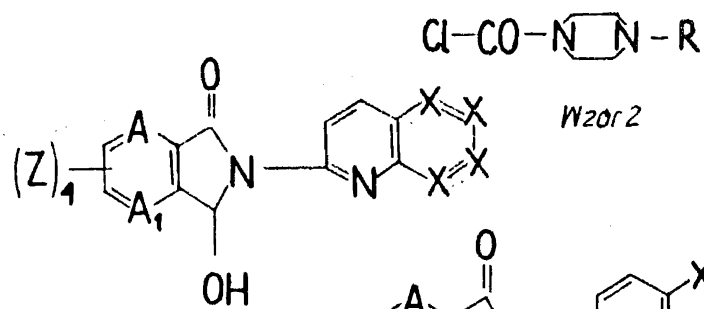
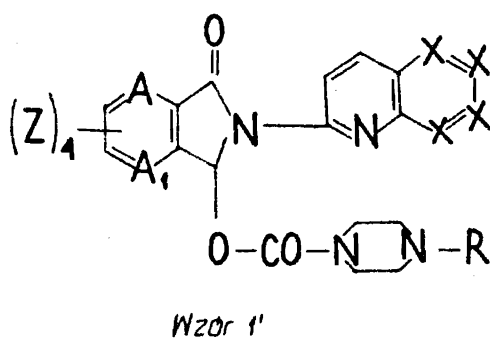
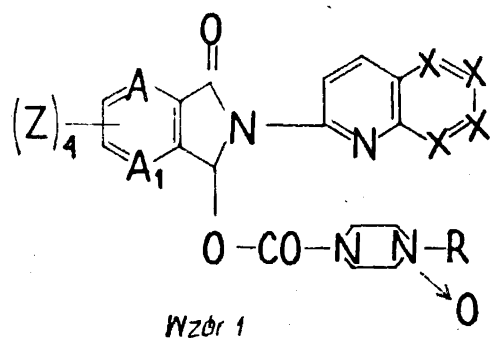
oznacza atom wodoru lub chlorowca lub grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, grupę alkoksylową, w której grupa alkilowa ma 1-4 atomy węgla grupę cyjanową lub nitrową, symbol =A- oznacza grupę =CH- lub =N- i symbol =A₁- oznacza grupę =CH- lub =N-; symbole Z oznaczają takie same lub różne atomy lub grupy, to jest atomy wodoru lub chlorowca i grupy alkilowe o 1-4 atomach węgla, grupy alkoksylowe, w których grupa alkilowa zawiera 1-4 atomów węgla, grupy nitrowe oraz n oznacza 1, R oznacza grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, grupę hydroksyalkilową, w której grupa alkilowa zawiera 1-4 atomów węgla lub grupę fenyłową, z n a m i e n n y t y m, że utlenia się związek o wzorze ogólnym 1', w których X, A, A₁, Z i R mają wyżej określone znaczenia, a n równe jest zeru, nadkwasem organicznym w temperaturze około 20°C, po czym uzyskany produkt przekształca się ewentualnie w jego sól addycyjną z kwasem.

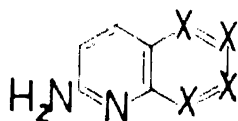
2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych naftyrydyny o wzorze ogólnym 1, w którym jeden z symboli =x- oznacza =N-, a każdy z pozostałych symboli x oznacza grupę $\text{--}\underset{\text{y}}{\text{C}}\text{--}$, w której y takie samo lub różne

oznacza atom wodoru lub chlorowca lub grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, grupę alkoksylową, w której grupa alkilowa ma 1-4 atomy węgla, grupę cyjanową lub nitrową, symbol =A- oznacza grupę =CH- i =A₁- również oznacza grupę =CH-; symbole Z takie same lub różne oznaczają atomy wodoru lub chlorowca lub grupy alkilowe o 1-4 atomach węgla, grupy alkoksylowe, w których grupa alkilowa zawiera 1-4 atomów węgla, grupy nitrowe oraz n oznacza 1, R oznacza grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, grupę hydroksyalkilową, w której grupa alkilowa zawiera 1-4 atomów węgla lub grupę fenyłową, z n a m i e n n y t y m, że utlenia się związek o wzorze ogólnym 1', w którym X, A, A₁, Z i R mają wyżej określone znaczenie, a n równe jest zeru, nadkwasem organicznym w temperaturze około 20°C, po czym uzyskany związek przeprowadza się ewentualnie w jego sól addycyjną z kwasem.

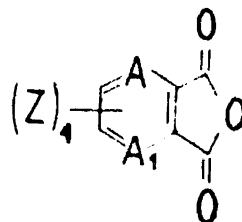
3. Sposób wytwarzania nowych pochodnych naftyrydyny o ogólnym wzorze 1, w którym jeden z symboli =x- oznacza =N-, a każdy z pozostałych symboli x oznacza grupę $\text{--}\underset{\text{y}}{\text{C}}\text{--}$, w której y takie samo lub różne

oznacza atom wodoru lub chlorowca lub grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, grupę alkoksylową, w której grupa alkilowa ma 1-4 atomów węgla, grupę cyjanową lub nitrową, symbol =A- oznacza =N- lub grupę =CH-; symbol =A₁- oznacza =N-; symbole Z takie same lub różne oznaczają atomy wodoru lub chlorowca lub grupy alkilowe o 1-4 atomach węgla grupy alkoksylowe, w których grupa alkilowa zawiera 1-4 atomów węgla, grupy nitrowe oraz n oznacza 1; R oznacza grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, grupę hydroksyalkilową, w której grupa alkilowa zawiera 1-4 atomów węgla lub grupę fenyłową, z n a m i e n n y t y m, że utlenia się związek o wzorze ogólnym 1', w którym X, A, A₁, Z i R mają wyżej określone znaczenie, a n równe jest zeru nadkwasem organicznym w temperaturze około 20°C, po czym uzyskany związek przeprowadza się ewentualnie w jego sól addycyjną z kwasem.

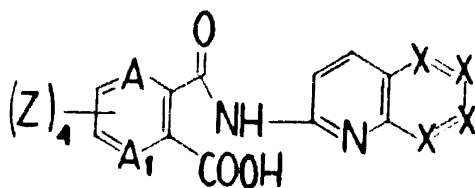




Wzór 5



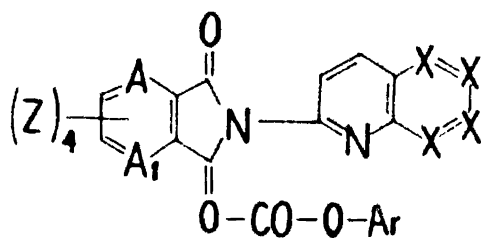
Wzór 6



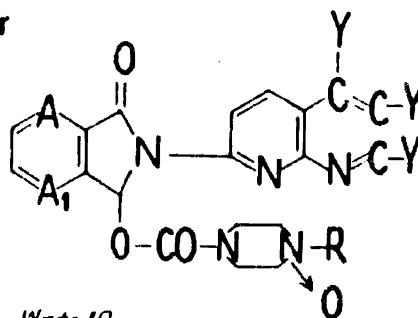
Wzór 7



Wzór 8



Wzór 9



Wzór 10