

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

90 061

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 15.05.74 (P. 171103)

Pierwszeństwo: 15.05.73 dla zastrz. 1;
14.03.74 dla zastrz. 2, 3
Francja

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.75

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1977

MKP C07d 39/10
C07d 57/24
C07d 51/76

Int. Cl.² C07D 471/04
C07D 487/04
C07D 295/16

CZYTELNICZNA

Urząd Patentowy
PRL

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 w ogólnym wzorze 1 mają następujące znaczenia: Jeden z symboli =X- oznacza =N- i każdy z pozostałych symboli X oznaczają grupę $=\overset{\text{C}}{\underset{\text{Y}}{\text{—}}}$, w której Y oznacza atom wodoru lub chlorowca albo grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, alkoksylową, w której grupa alkilowa ma 1–4 atomy węgla, cyjanową lub nitrową, przy czym symbol Y w trzech grupach $=\overset{\text{C}}{\underset{\text{Y}}{\text{—}}}$ może mieć takie same lub różne znaczenia, symbole =A– i =A₁– oznaczają grupę =CH– lub =N–, a jeśli A oznacza =N– to =A₁– oznacza =N–, symbole Z oznaczają takie same lub różne atomy albo grupy, to jest atomy wodoru lub chlorowca i grupy alkilowe o 1–4 atomach węgla, alkoksylowe, w których grupa alkilowa zawiera 1–4 atomów węgla, grupy nitrowe, R oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, alkenylową o 2–4 atomach węgla, alkinyłową o 2–4 atomach węgla, hydroksyalkilową w której grupa alkilowa zawiera 1–4 atomów węgla lub fenyłową.

Zgodnie ze sposobem tego wynalazku nowe produkty o ogólnym wzorze 1 otrzymuje się działając chlorokarbonylopiperazyną o ogólnym wzorze 2, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę alkilową, alkenylową, alkinyłową, hydroksyalkilową lub fenyłową, na pochodną naftyrydyny o ogólnym wzorze 3, w którym symbole X, A, A₁ i Z mają uprzednio podane 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 trójetiloamina, 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 znaczenia. Redukcję przeprowadza się

zazwyczaj przy użyciu borowodorku 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 fizyko-chemicznymi, 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 znaczenie.

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 bezwodniku octowym, przez działanie środka kondensacyjnego, takiego jak N,N'-dwucykloheksylokarbodwuimid w dwumetyloformamidzie w temperaturze około 20°C.

Nowe związki o ogólnym wzorze 1 można ewentualnie oczyszczać metodami fizycznymi takimi jak destylacja, krystalizacja (chromatografia) lub chemicznymi i takimi jak utworzenie soli, jej krystalizacja a następnie rozkład w środowisku alkalicznym, przy czym charakter anionu soli nie ma tu znaczenia i jednym 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 uspokajające 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 Tadeschi'ego i in., J. Pharmacol., 125, 28 (1959),
- drgawki wywołane pentetrazolem metodą podobną do opisanej przez Richards'a, J. Pharmacol., 81, 402 (1944),
- silny elektroszok wywoływany metodą opisaną przez Swinyard'a i in., J. Pharmacol., 106, 319 (1952),
- 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).

Szczególne interesujące są związki o ogólnym wzorze 8 w którym symbole Y są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub chlorowca albo grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, alkoksylową, w której grupa alkilowa zawiera 1–4 atomów węgla albo cyjanową, =A– i =A₁– oznaczają 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 alkilową o 1–4 atomach węgla, najlepiej metylową, alkenylową o 2–4 atomach węgla, alkinyłową o 2–4 atomach węgla lub hydroksyalkilową, w której grupa alkilowa zawiera 1–4 atomów węgla, 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 chlorowodorki, siarczany, azotany, fosforany, lub kwasów organicznych, takie jak octany, propioniany, bursztyniany, benzoesany, fumarany, maleiniany, teofilinooctany, salicylany, ftaleiniany, metyleno bis-β oksynaftoesany, albo sole z pochodnymi takich kwasów.

Następujące przykłady wskazują praktyczne zastosowanie sposobu tego wynalazku nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Do zawiesiny 12,4 g 2-7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-hydroksyizoindolinonu-1 w 125 cm³ bezwodnego dwumetyloformamidu dodaje się jednorazowo 2,1 g wodoru sodowego (w postaci

50%-owej mieszaniny w oleju mineralnym) i oziębia się w łaźni lodowej. Po zakończeniu wydzielania się gazów dodaje się, nadal chłodząc, roztwór 11,3 g chlorku kwasu 4-metylopiperazynokarboksylowego-1 w 110 cm³ bezwodnego dwumetyloformamidu. Mieszaninę reakcyjną miesza się następnie w ciągu 14 godzin w temperaturze 0°C, a potem w ciągu 6 godzin w temperaturze 22°C. Mieszaninę wylewa się następnie do 800 g lodu. Krystaliczny produkt odsącza się i przemywa 240 cm³ wody. Po wysuszeniu na powietrzu otrzymuje się 13 g surowego produktu o temperaturze topnienia około 210°C. Produkt ten krystalizuje się z 900 cm³ acetonitrylu i otrzymuje się 8,5 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-/1-oksykarbonylo-4-metylopiperazynylo-/izoindolinonu-1 o temperaturze topnienia 204°C.

2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-hydroksyizoindolinon-1 można otrzymywać dodając 1,72 g borowodoru potasowego do zawiesiny 17,7 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/ftalimidu w 87 cm³ dioksanu i 26,4 cm³ wodnego, nasyconego roztworu fosforanu dwusodowego oraz chłodząc w łaźni lodowej. Miesza się w ciągu 14 godzin i pozostawia się do ogrzania do temperatury około 20°C, miesza się jeszcze w ciągu 2 godzin i dodaje się 400 cm³ wodnego, nasyconego roztworu fosforanu dwusodowego. Uzyskany osad odsącza się i przemywa 225 cm³ zimnej wody. Po wysuszeniu na powietrzu otrzymuje się 17,5 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-hydroksyizoindolinonu-1 o temperaturze topnienia 248°C.

2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/ftalimid można otrzymywać ogrzewając w temperaturze wrzenia mieszaninę 2-/7-hydroksy-1,8-naftyrydynylo-2-/ftalimidu z 79 cm³ tlenochlorku fosforu i 3,5 cm³ dwumetyloformamidu aż do zakończenia odgazowania. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną wylewa się do 650 cm³ wody z lodem tak aby nie przekraczać temperatury 25°C. Produkt odsącza się, przemywa 150 cm³ wody i suszy do stałej masy. W ten sposób otrzymuje się 24,1 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/ftalimidu o temperaturze topnienia 268°C.

2-/7-hydroksy-1,8-naftyrydynylo-2-/ftalimid można otrzymywać ogrzewając w ciągu 3 godzin w temperaturze wrzenia mieszaninę 25 g 2-amino-7-hydroksy-1,8-naftyrydyny z 70 g bezwodnika ftalowego w 1400 cm³ kwasu octowego. Po oziębieniu nierozpuszczalne części odsącza się. Kryształy odsącza się i kolejno przemywa 60 cm³ eteru, 90 cm³ wody, 120 cm³ nasyconego roztworu kwaśnego węgla sodowego i 60 cm³ wody. Suszy się do stałej masy i otrzymuje się 17 g 2-/7-hydroksy-1,8-naftyrydynylo-2-/ftalimidu o temperaturze topnienia 370°C.

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

Przykład II. Do zawiesiny 3,12 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-hydroksyizoindolinonu-1 i 5,97 g chlorku kwasu 4-metylopiperazynokarboksylowego-1 w 50 cm³ chlorku metylenu dodaje się 5,6 cm³ trójetyleaminy, a następnie 25 cm³ bezwodnej pirydyny i utrzymuje się w temperaturze około 25°C. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 1 godziny w temperaturze około 50°C, po czym mieszając pozostawia się na okres 18 godzin w temperaturze około 20°C. Dodaje się 50 cm³ chlorku metylenu i 100 cm³ wody. Warstwę wodną dekantuje się i przemywa się 3 porcjami po 50 cm³ chlorku metylenu. Warstwy organiczne łączy się i przemywa 30 cm³ wody, suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje się ze 100 cm³ acetonitrylu i otrzymuje się 2,5 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-/1-oksykarbonylo-4-metylopiperazynylo-/izoindolinonu-1 o temperaturze topnienia 203°C.

Przykład III. Do zawiesiny 7 g 3-hydroksy-2-/1,5-naftyrydynylo-2-/izoindolinonu-1 w 410 cm³ bezwodnego dwumetyloformamidu dodaje się zawiesinę 1,48 g wodoru sodowego (w 50%-owej mieszaninie w oleju mineralnym) w 80 cm³ bezwodnego dwumetyloformamidu. Po zakończeniu wydzielania się gazów wkrapla się roztwór 4,8 g chlorku kwasu 4-metylopiperazynokarboksylowego-1 w 25 cm³ bezwodnego dwumetyloformamidu. Miesza się w ciągu 4 godzin i mieszaninę reakcyjną wylewa się do 3000 cm³ wody oziębionej do temperatury 13°C. Osad odsącza się, przemywa się 75 cm³ wody i suszy się. Otrzymuje się 5,7 g 2-/1,5-naftyrydynylo-2-/3-/1-oksykarbonylo-4-metylopiperazynylo-/izoindolinonu-1 o temperaturze topnienia 170–171°C. Po krystalizacji z 50 cm³ acetonitrylu temperatura topnienia produktu wynosi 173°C.

2-/1,5-naftyrydynylo-2-/3-hydroksyizoindolinon-1 można otrzymywać dodając 0,91 g borowodoru potasowego do zawiesiny 6,2 g 2-/1,5-naftyrydynylo-2-/ftalimidu w 57 cm³ dioksanu i 11,1 cm³ wodnego, nasyconego roztworu fosforanu dwusodowego w temperaturze 10°C. Mieszaninę pozostawia się następnie do ogrzania do temperatury około 20°C. Po upływie 2 godzin dodaje się 105 cm³ wodnego, nasyconego roztworu fosforanu dwusodowego. Osad odsącza się, przemywa 300 cm³ wody destylowanej i suszy się. Otrzymuje się 4,8 g 2-/1,5-naftyrydynylo-2-/3-hydroksyizoindolinonu-1 o temperaturze topnienia 208°C.

2-/1,5-naftyrydynylo-2-/ftalimid można otrzymywać ogrzewając w ciągu 40 minut w temperaturze 145°C 20 g 2-amino-1,5-naftyrydyny z 20,4 g bezwodnika ftalowego w 138 cm³ dwumetyloformamidu. Po oziębieniu dodaje się 550 cm³ wody destylowanej. Osad odsącza się i przemywa 150 cm³ wody. Otrzymuje się 17,5 g 2-/1,5-naftyrydynylo-2-/ftalimidu o temperaturze topnienia 206°C.

2-amino-1,5-naftyrydynę można otrzymywać sposobem opisanym przez W. Czuba'ę Rec. Trav. Chim., 82, 988 (1963).

Przykład IV. Do zawiesiny 4,63 g 2-/7-metoksy-1,8-naftyrydynylo-2-/3-hydroksyizoindolinonu-1 w 45 cm³ bezwodnego dwumetyloformamidu dodaje się, utrzymując temperaturę 18–20°C, 0,8 g wodoru sodowego (w postaci 50%-owej mieszaniny w oleju mineralnym). Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 4,5 godziny. Następnie, w ciągu 15 minut w temperaturze 20°C wprowadza się roztwór 2,7 g chlorku kwasu 4-metylopiperazynokarboksylowego-1 w 25 cm³ bezwodnego dwumetyloformamidu. Miesza się w ciągu 17 godzin w temperaturze około 20°C i dodaje się 7 cm³ bezwodnego heksametylofosforotrójamidu. Po upływie 15 minut mieszaninę reakcyjną wylewa się do 500 g lodowatej wody. Osad odsącza się i przemywa 45 cm³ wody. Otrzymuje się 6,1 g produktu, który krystalizuje się z 1500 cm³ tlenu izopropylu. Uzyskuje się 3 g 2-/7-metoksy-1,8-naftyrydynylo-2-/3-1-oksykarbonylo-4-metylopiperazylo/izoindolinonu-1 o temperaturze topnienia 191°C.

2-/7-metoksy-1,8-naftyrydynylo-2-/3-hydroksyizoindolinon-1 można otrzymywać następującym sposobem:

- otrzymywanie 2-acetyloamino-7-chloro-1,8-naftyrydyny (temperatura topnienia 252–253°C) według S. Carboni'ego i in., Gazz. Chim. It. 95, 1492 (1965).

- 1,0 g 2-amino-7-metoksy-1,8-naftyrydyny (temperatura topnienia 156°C) otrzymuje się ogrzewając w ciągu 45 minut w temperaturze wrzenia 1,8 g metanolanu sodowego i 2,2 g 2-acetyloamino-7-chloro-1,8-naftyrydyny w 40 cm³ bezwodnego metanolu.

- 20 g 2-/7-metoksy-1,8-naftyrydynylo-2-/3-ftalimidu (temperatura topnienia 295°C) otrzymuje się ogrzewając w ciągu 10 minut w temperaturze 160°C 10 g bezwodnika ftalowego i 12 g 2-amino-7-metoksy-1,8-naftyrydyny w 240 cm³ eteru dwufenylowego.

- 18,6 g 2-/7-metoksy-1,8-naftyrydynylo-2-/3-hydroksyizoindolinonu-1 (temperatura topnienia 218°C) otrzymuje się działając w ciągu 4 godzin w temperaturze około 20°C 3,55 g borowodoru potasowego na 20 g 2-/7-metoksy-1,8-naftyrydynylo-2-/3-ftalimidu w 200 cm³ dioksanu i 40 cm³ bezwodnego, nasyconego roztworu fosforanu dwusodowego.

Przykład V. Sposobem opisanym w przykładzie IV lecz wychodząc z 8 g 2-/7-bromo-1,8-naftyrydynylo-2-/3-hydroksyizoindolinonu w 240 cm³ bezwodnego dwumetyloformamidu, 1,2 g wodoru sodowego (w postaci 50%-owej mieszaniny w oleju mineralnym) i 4,1 g chlorku kwasu 4-metylopiperazynokarboksylowego-1 w 40 cm³ bezwodnego dwumetyloformamidu oraz prowadząc reakcję w ciągu 18 godzin w temperaturze 26°C otrzymuje się mieszaninę reakcyjną, którą wylewa się do 1500 cm³ lodowatej wody. Odsącza się 7,3 g części nierozpuszczalnej i rozpuszcza się je w 73 cm³ mieszaniny chlorku metylenu i octanu etylu w stosunku objętościowym 80 : 20. Uzyskany roztwór przepuszcza się przez kolumnę wypełnioną 73 g silikażelu. Eluuje się 5750 cm³ mieszaniny chlorku metylenu i octanu etylu w stosunku objętościowym 80 : 20 i odpowiednie eluaty odrzuca się. Następnie eluuje się 1250 cm³ octanu etylu, a potem 1250 cm³ mieszaniny octanu etylu i metanolu w stosunku objętościowym 50 : 50 oraz odpowiednie eluaty łączy się i zatęża do sucha. Otrzymuje się 3 g pozostałości, którą rozpuszcza się w 90 cm³ etanolu. Do uzyskanego roztworu dodaje się roztwór 0,53 g kwasu szczawowego w 10,5 cm³ etanolu. Miesza się w ciągu 1 godziny, następnie uzyskany osad odsącza się i przemywa 6 cm³ etanolu. Uzyskuje się 1,8 g produktu o temperaturze topnienia 260° i dodaje się do niego 50 cm³ nasyconego roztworu kwaśnego węglanu sodowego i 40 cm³ chlorku metylenu. Warstwę organiczną dekantuje się, suszy nad bezwodnym węglanem potasowym i zatęża do sucha. Otrzymuje się 1,2 g pozostałości, którą krystalizuje się z 80 cm³ etanolu. W ten sposób uzyskuje się 0,9 g 2-/7-bromo-1,8-naftyrydynylo-2-/3-1-oksykarbonylo-4-metylopiperazylo/izoindolinonu-1 o temperaturze topnienia 225–230°C.

2-/7-bromo-1,8-naftyrydynylo-2-/3-hydroksyizoindolinon-1 można otrzymać następującym sposobem:

- 23,6 g 2-/7-bromo-1,8-naftyrydynylo-2-/3-ftalimidu (temperatura topnienia 285°C) otrzymuje się ogrzewając w ciągu 1 godziny w temperaturze około 100°C mieszaninę 20,5 g 2-/7-hydroksy-1,8-naftyrydynylo-2-/3-ftalimidu i 30,3 g pięciobromku fosforu w 205 cm³ bromoformu i 7 cm³ dwumetyloformamidu.

- 8,2 g 2-/7-bromo-1,8-naftyrydynylo-2-/3-hydroksyizoindolinonu-1 (temperatura topnienia 264°C) otrzymuje się wychodząc z 10,6 g 2-/7-bromo-1,8-naftyrydynylo-2-/3-ftalimidu

- 1,2 g bromowodoru potasowego w 200 cm³ mieszaniny metanolu i dioksanu w stosunku objętościowym 50 : 50, prowadząc reakcję w temperaturze 20°C.

Przykład VI. Sposobem opisanym w przykładzie IV lecz wychodząc z 4,7 g 2-/7-cyano-1,8-naftyrydynylo-2-/3-hydroksyizoindolinonu-1, 1,5 g wodoru sodowego (w postaci 50%-owej mieszaniny w oleju mineralnym), 5,04 g chlorku kwasu 4-metylopiperazynokarboksylowego-1, 97 cm³ bezwodnego tetrahydrofuranu i 25 cm³ bezwodnego heksametylofosforotrójamidu otrzymuje się 5,7 g surowego produktu, który rozpuszcza się następnie w 100 cm³ chlorku metylenu. Uzyskany roztwór przepuszcza się przez kolumnę wypełnioną 57 g silikażelu. Eluuje się kolejno 2400 cm³ chlorku metylenu, 1400 cm³ octanu etylu, a następnie 200 cm³ mieszaniny octanu etylu i metanolu w stosunku objętościowym 50 : 50 i zbiera się frakcje po 200 cm³. Ośmiem ostatnich frakcji łączy się i zatęża do sucha. Otrzymuje się 3,4 g pozostałości, którą krystalizuje się z 250 cm³ acetonitrylu. W ten sposób uzyskuje się 2,6 g 2-/7-cyano-1,8-naftyrydynylo-2-/3-1-oksykarbonylo-4-metylopiperazylo/izoindolinonu-1 o temperaturze topnienia 266–268°C.

2-/7-cyano-1,8-naftyrydynylo-2/3-hydroksyizoindolinon-1 można otrzymywać następującym sposobem:

– 7,3 g 2-/7-cyano-1,8-naftyrydynylo-2/ftalimidu (temperatura topnienia 320°C) otrzymuje się ogrzewając w ciągu 1 godziny w temperaturze 160–165°C 17,7 g 2-/7-bromo-1,8-naftyrydynylo-2/ftalimidu i 9 g cyjanku miedziowego w 177 cm³ nitrobenzenu. Części nierozpuszczalne oddziela się na gorąco i przesącza oziębia się. Krystaliczny produkt odsącza się i krystalizuje z 70 cm³ dwumetyloformamidu.

– 4,7 g 2-/7-cyano-1,8-naftyrydynylo-2/3-hydroksyizoindolinonu-1 (temperatura topnienia 260°C) otrzymuje się na drodze reakcji 5,8 g 2-/7-cyano-1,8-naftyrydynylo-2/ftalamidu.

– 1,04 g bromowodorku sodowego w 290 cm³ metanolu w temperaturze 23–27°C.

Przykład VII. Sposobem opisanym w przykładzie IV lecz wychodząc z 1,7 g 2-/1,6-naftyrydynylo-2/-3-hydroksyizoindolinonu-1 w 17 cm³ bezwodnego tetrahydrofuranu, 0,58 g wodoru sodowego (w postaci 50% mieszaniny w oleju mineralnym), 0,5 g chlorku kwasu 4-metylopiperazynokarboksylowego-1 w 5 cm³ bezwodnego tetrahydrofuranu i 4,5 cm³ heksametylofosforotrójamidu otrzymuje się 1,3 g produktu o temperaturze topnienia 215°C. Produkt ten przemywa się 30 cm³ tlenu izopropylu i rozpuszcza się w 40 cm³ chlorku metylenu. Po przesączeniu roztwór zatęże się do sucha. Otrzymuje się 1 g 2-/1,8-naftyrydynylo-2/-3/-1-oksykarbono-4-metylopiperazynylo/izoindolinonu-1 o temperaturze topnienia 215°C.

Wyjściowy 2-/1,6-naftyrydynylo-2/-3-hydroksyizoindolinon-1 można otrzymywać następującym sposobem:

– 2-amino-1,6-naftyrydynę (temperatura topnienia 239°C) otrzymuje się sposobem opisanym przez E. M. Hawes'a i D.K.J. Gorecki'ego, J. Med. Chem., 16, 849 (1973).

– 2,7 g 2-/1,6-naftyrydynylo-2/ftalimidu (temperatura topnienia 265°C) otrzymuje się na drodze reakcji 1,45 g 2-amino-1,6-naftyrydyny i 1,48 g bezwodnika ftalowego w 30 cm³ eteru dwufenyłowego prowadzonej w ciągu 3 godzin w temperaturze 180°C.

– 1,5 g 2-/1,6-naftyrydynylo-2/-3-hydroksyizoindolinonu-1 (temperatura topnienia 239°C) otrzymuje się na drodze reakcji 2,45 g 2-/1,6-naftyrydynylo-2/ftalimidu w mieszaninie 24 cm³ metanolu i dioksanu w stosunku objętościowym 50 : 50 i 0,4 g borowodorku potasowego prowadzonej w ciągu 4 godzin w temperaturze 24°C.

Przykład VIII. Do zawiesiny 7,2 g 5-hydroksy-6/5-metylo-1,8-naftyrydynylo-2/-7-oksy-6,7-dwuhydro-5H-pirola/3,4-b/pirazyiny w 123 cm³ bezwodnej pirydyny dodaje się 12 g chlorku kwasu 4-metylopiperazynokarboksylowego-1. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie w temperaturze około 50°C w ciągu 2 godzin. Po oziębieniu uzyskaną zawiesinę wylewa się do mieszaniny 750 cm³ wody, 250 cm³ wodnego, nasyconego roztworu kwaśnego węgla sodowego i 250 cm³ chlorku metylenu. Warstwę wodną dekantuje się i 4 razy przemywa się 100 cm³ chlorku metylenu. Warstwy organiczne łączy się i przemywa 4 porcjami po 100 cm³ wody, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, przesącza się i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskaną pozostałość rozpuszcza się w 50 cm³ chlorku metylenu i roztwór ten przesącza się przez warstwę 200 g silikażu umieszczonego w kolumnie o średnicy 3,8 cm. Eluuje się 1000 cm³ chlorku metylenu, a następnie 800 cm³ mieszaniny chlorku metylenu i metanolu w stosunku objętościowym 95 : 5. Te eluaty odrzuca się. Następnie eluuje się 1200 cm³ mieszaniny chlorku metylenu i metanolu w stosunku objętościowym 95 : 5, odpowiedni eluat zatęże się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Po krystalizacji pozostałości z 40 cm³ acetonitrylu otrzymuje się 5,1 g 6/5-metylo-1,8-naftyrydynylo-2/5-oksykarbono-7-oksy-6,7-dwuhydro-5H-pirola/3,4-b/pirazyiny o temperaturze topnienia 184°C.

5-hydroksy-6/5-metylo-1,8-naftyrydynylo-2/-7-oksy-6,7-dwuhydro-5H-pirola/3,4-b/pirazyinę (temperatura topnienia 260°C, rozkład) można otrzymywać działając borowodorkiem potasowym na 6/5-metylo-1,8-naftyrydynylo-2/-5,7-dwuoksy-6,7-dwuhydro-5H-pirola/3,4-b/ 4-b/pirazyinę w mieszaninie dioksanu i wody w stosunku objętościowym 97 : 3 w temperaturze około 20°C.

6/5-metylo-1,8-naftyrydynylo-2/-5,7-dwuoksy-6,7-dwuhydro-5H-pirola/3,4-b/pirazyinę można otrzymywać dodając 258 g dwucykloheksylokarbodwuimidu do mieszaniny 77 g kwasu /5-metylo-1,8-naftyrydynylo-2/-3-karbamoilo-pirazynokarboksylowego-2 w 2500 cm³ bezwodnego dwumetyloformamidu. Mieszaninę reakcyjną miesza się następnie w ciągu 72 godzin w temperaturze około 20°C. Dwucykloheksylomocznik, który krystalizuje, odsącza się i przemywa 300 cm³ dwumetyloformamidu i 200 cm³ tlenu izopropylu. Z kolei do przesącza dodaje się 25 litrów tlenu izopropylu. Produkt, który krystalizuje odsącza się i przemywa 2000 cm³ tlenu izopropylu. Po wysuszeniu otrzymuje się 60,9 g 6/5-metylo-1,8-naftyrydynylo-2/-5,7-dwuoksy-6,7-dwuhydro-5H-pirola/3,4-b/pirazyiny o temperaturze topnienia 265°C (rozkład).

Kwas /5-metylo-1,8-naftyrydynylo-2/-3-karbamoilopirazynokarboksylowy-2 (temperatura topnienia 265°C, rozkład) można otrzymywać na drodze kondensacji kwasu pirazynodwukarboksylowego-2,3 i 2-amino-5-metylo-1,8-naftyrydyny w temperaturze wrzenia acetonitrylu.

2-amino-5-metylo-1,8-naftyrydynę można otrzymywać sposobem opisanym przez E.V. Brown'a, J.Org. Chem., 30, 1607 (1965).

Bezwodnik kwasu pirazynodwukarboksylowego-2,3 można otrzymywać sposobem opisanym przez S. Gabriel'a i A. Sonn'a, Chem. Ber., 40, 4850 (1907).

Przykład IX. Do zawiesiny 5,4 g 7-hydroksy-6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/5-oksy-pirolu/3,4-b/pirydyny w 55 cm³ bezwodnego dwumetyloformamidu dodaje się jednorazowo 1,83 g wodoru sodowego (w postaci 50%-owej mieszaniny w oleju mineralnym). Po zakończeniu wydzielania się gazów w ciągu 5 minut wprowadza się roztwór 6,2 g chlorku kwasu 4-metylopiperazylokarboksylowego-1 w 62 cm³ bezwodnego dwumetyloformamidu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze około 20°C, a następnie dodaje się 70 cm³ bezwodnego heksametylofosforotrójamidu. Po upływie 18 godzin mieszaninę reakcyjną wylewa się do 550 cm³ lodowatej wody. Uzyskany osad odsącza się, przemywa 4 cm³ wody i suszy się. Uzyskuje się 2,6 g surowego produktu. Wodny przesącz 3 razy ekstrahuje się 100 cm³ chlorku metylenu, ekstrakty łączy się i przemywa 150 cm³ wody, suszy się nad siarczanem sodowym i zatęża się do objętości 50 cm³.

Następnie dodaje się 110 cm³ tlenu izopropylenu, krystaliczny produkt odsącza się uzyskując 1,1 g surowego produktu. Całość surowego produktu (3,7 g) rozpuszcza się w 90 cm³ chlorku metylenu i uzyskany roztwór przepuszcza się przez kolumnę wypełnioną 37 g silikażelu. Następnie eluuje się 6 porcjami po 90 cm³ chlorku metylenu, a potem 3 porcjami po 40 cm³ mieszaniny chlorku metylenu i metanolu w stosunku objętościowym 50 : 50. Trzy ostatnie frakcje zatęża się do sucha i otrzymuje się 3,7 g wilgotnego produktu, który krystalizuje się z 600 cm³ eteru dwumetylowego glikolu. W ten sposób uzyskuje się 1,85 g 6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/7-/4-metylopiperazylo-1-/7-oksykarboniło-5-oksy-pirolu/3,4-b/pirydyny o temperaturze topnienia 270°C.

Wyjściową 7-hydroksy-6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/5-oksy-pirolu/3,4-b/pirydynę można otrzymywać następującym sposobem:

- 31,6 g 2-/7-hydroksy-1,8-naftyrydynylo-2/chinoloimidu (temperatura topnienia 364°C) otrzymuje się na drodze reakcji 24,2 g 2-amino-7-hydroksy-1,8-naftyrydyny, 45 g bezwodnika chinolowego w 120 cm³ kwasu octowego i 45 cm³ bezwodnika octowego prowadzonej w ciągu 1 godziny w temperaturze 130–135°C,

- 11,4 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/chinoloimidu (temperatura topnienia 278°C) otrzymuje się na drodze reakcji 14 g 2-/7-hydroksy-1,8-naftyrydynylo-2/chinoloimidu w 80 cm³ tlenochlorku fosforu i 2 cm³ dwumetyloformamidu prowadzonej w temperaturze 95–97°C w ciągu 1 godziny.

- 7,1 g 6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/7-hydroksy-5-oksy-pirolu/3,4-b/pirydyny (temperatura topnienia 290°C) otrzymuje się na drodze reakcji 10,4 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/chinoloimidu i 1,36 g borowodoru potasowego w 410 cm³ mieszaniny metanolu i doksanu w stosunku objętościowym 50 : 50 prowadzonej w ciągu 30 minut w temperaturze 10–15°C.

Przykład X. Sposobem podanym w przykładzie IX lecz wychodząc z zawiesiny 2,7 g 6-/7-metylo-1,8-naftyrydynylo-2-/7-hydroksy-5-oksy-pirolu/3,4-b/pirydyny w 27 cm³ bezwodnego tetrahydrofuranu, 0,885 g wodoru sodowego (w postaci 50%-owej mieszaniny w oleju mineralnym) i 3 g chlorku kwasu 4-metylopiperazylokarboksylowego-1 w roztworze 30 cm³ bezwodnego tetrahydrofuranu otrzymuje się mieszaninę reakcyjną, którą wylewa się do 210 cm³ lodowatej wody. Następnie ekstrahuje się ją 3 porcjami po 400 cm³ chlorku metylenu. Ekstrakty łączy się i suszy nad węglanem potasowym oraz zatęża do sucha. Uzyskuje się 4,9 g pozostałości, którą rozciera się z 60 cm³ tlenu izopropylu. Uzyskany osad odsącza się. Otrzymuje się 3,8 g produktu, który rozpuszcza się w 72 cm³ chlorku metylenu. Roztwór ten przepuszcza się przez kolumnę wypełnioną 36 g silikażelu. Eluuje się kolejno 3 porcjami po 550 cm³ chlorku metylenu, 3 porcjami po 500 cm³ mieszaniny chlorku metylenu i octanu etylu w stosunku objętościowym 50 : 50, 3 porcjami po 500 cm³ octanu etylu i 4 porcjami po 500 cm³ mieszaniny octanu etylu i metanolu w stosunku objętościowym 90 : 10. Cztery ostatnie eluaty zatęża się do sucha i pozostałość krystalizuje się z 58 cm³ acetonitrylu. Otrzymuje się 1,12 g 6-/7-metylo-1,8-naftyrydynylo-2-/7-/4-metylopiperazylo-1-oksykarboniło-5-oksy-pirolu/3,4-b/pirydyny o temperaturze topnienia 226°C.

6-/7-metylo-1,8-naftyrydynylo-2-/7-hydroksy-5-oksy-pirolu/3,4-b/pirydynę można otrzymywać następującym sposobem:

- kwas N-/7-metylo-1,8-naftyrydynylo-2-/3-karbamoilopirydynokarboksylowy-2 otrzymuje się ogrzewając w ciągu 15 minut w temperaturze wrzenia 10,6 g 2-amino-7-metylo-1,8-naftyrydyny i 10,9 g bezwodnika chinolowego w 200 cm³ acetonitrylu. Uzyskuje się 16,1 g produktu o temperaturze topnienia 220°C.

- /7-metylo-1,8-naftyrydynylo-2/chinoloimid uzyskuje się działając na powyższy kwas 2,8 cm³ chlorku acetylu w 40 cm³ kwasu octowego. Mieszaninę utrzymuje się w ciągu 30 minut w temperaturze 85°C, po czym oziębia się ją i przesącza. Otrzymuje się 5,2 g produktu o temperaturze topnienia 270°C.

- 2,7 g 6-/7-metylo-1,8-naftyrydynylo-2-/7-hydroksy-5-oksy-pirolu/3,4-b/pirydyny (temperatura topnienia 260°C) otrzymuje się wychodząc z 3,7 g 2-/7-metylo-1,8-naftyrydynylo-2/chinoloimidu i 70,69 g borowodoru sodowego w 38 cm³ metanolu.

Postępując w sposób opisany powyżej, lecz wychodząc z odpowiednich związków można wytworzyć następujące produkty:

- 2-/1,8-naftyrydynylo-2-/3-/1-oksykarbonylo-4-metylopiperazyńnylo-/izoindolinon-1
- o temperaturze topnienia 183°C;
- 2-/7-metylo-1,8-naftyrydynylo-2-/3-/1-oksykarbonylo-4-metylopiperazyńnylo-/izoindolinon-1
- o temperaturze topnienia 190°C;
- 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-/1-oksykarbonylo-4-metylopiperazyńnylo-/5-chloroizoindolinon-1
- o temperaturze topnienia 255°C;
- 2-/5-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-/1-oksykarbonylo-/4-metylopiperazyńnylo-/izoindolinon-1
- o temperaturze topnienia 240°C;
- 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-/1-piperazyńnylo-/karbonyloksyizoindolinon-1
- o temperaturze topnienia 245°C z rozkładem;
- 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-/1-oksykarbonylo-4-/2-hydroksyetylo-/1-piperazyńnylo-/izoindolinon-1
- o temperaturze topnienia 179–180°C;
- 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-/1-oksykarbonylo-4-allylopiperazyńnylo-/izondolinon-1
- o temperaturze topnienia 186–187°C;
- 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-/1-oksykarbonylo-4-etylopiperazyńnylo-/izoindolinon-1
- o temperaturze topnienia 195°C;
- 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-/1-oksykarbonylo-4-propargilopiperazyńnylo-/izoindolinon-1
- o temperaturze topnienia 210°C;
- 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-/1-oksykarbonylo-4-izopropylpiperazyńnylo-/izoindolinon-1
- o temperaturze topnienia 203–204°C;
- 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-/1-oksykarbonylo-4-fenylpiperazyńnylo-/izoindolinon-1
- o temperaturze topnienia 217°C;
- 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-/1-oksykarbonylo-4-t-butylpiperazyńnylo-/izoindolinon-1
- o temperaturze topnienia 240°C;
- 6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/5-/4-metylopiperazyńnylo-1-oksykarbonylo-7-oksy-6,7-dwuhydro-5H-pirol-3,4-b/pirazyń o temperaturze topnienia 245°C;
- 6-/7-metoksy-1,8-naftyrydynylo-2-/5-/4-metylopiperazyńnylo-1-oksykarbonylo-7-oksy-6,7-dwuhydro-5H-pirol-3,4-b/pirazyń o temperaturze topnienia 237°C;
- 6-/5,7-dwumetylo-1,8-naftyrydynylo-2-/5-/4-metylopiperazyńnylo-1-oksykarbonylo-7-oksy-6,7-dwuhydro-5H-pirol-3,4-b/pirazyń o temperaturze topnienia 255°C.

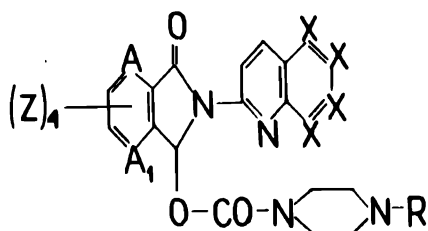
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych naftyrydyny o wzorze ogólnym 1, w którym jeden z symboli =X— oznacza =N— i każdy z osobna z pozostałych trzech symboli =X— oznacza grupę C_Y —, w której Y oznacza atom wodoru lub chlorowca albo grupę Y alkilową o 1–4 atomach węgla, grupę alkoksylową, w której grupa alkilowa zawiera 1–4 atomów węgla, grupę cyjanową lub nitrową, symbole Y trzech grup C_Y — mają przy tym takie samo lub różne znaczenie, symbol =A^Y— oznacza =CH— i symbol =A₁— oznacza =CH—, Z oznacza takie same lub różne atomy albo grupy wybrane z pośród atomów: chlorowca lub wodoru lub grup: alkilowej o 1–4 atomach węgla, alkoksylowej, w której grupa alkilowa zawiera 1–4 atomów węgla lub nitrowej; R oznacza grupę metylową i ich soli addycyjnych z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że na związek o wzorze 3, w którym A, A₁, Z i X mają wyżej określone znaczenie, ewentualnie przygotowanym „in situ” działa się 1-chlorokarbonylo-4-metylopiperazyń, po czym uzyskany produkt przekształca się ewentualnie w sól addycyjną z kwasem.

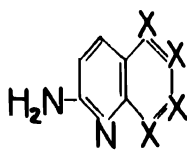
2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych naftyrydyny o wzorze ogólnym 1, w którym jeden z symboli =X— oznacza =N— i każdy z osobna z pozostałych trzech symboli =X— oznacza grupę C_Y —, w której Y oznacza atom wodoru lub chlorowca albo grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, grupę alkoksylową, w której grupa alkilowa zawiera 1–4 atomów węgla, grupę cyjanową lub nitrową, symbole Y trzech grup C_Y — mają przy tym takie same lub różne znaczenie, symbol =A— i =A₁— każdy z osobna oznacza grupę =CH—; Z oznacza takie same lub różne atomy albo grupy wybrane z pośród atomów: chlorowca lub wodoru lub grup: alkilowej o 1–4 atomach węgla, alkoksylowej, w której grupa alkilowa zawiera 1–4 atomów węgla lub grupy nitrowej; R oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 2–4 atomach węgla, grupę alkenylową o 2–4 atomach węgla, grupę alkinową o 2–4 atomach węgla, grupę hydroksyalkilową, w której część alkilowa zawiera 1–4 atomy węgla lub grupę fenylową i soli addycyjnych z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że działa się 1-chlorokarbonylopiperazyń o wzorze ogólnym 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie na związek o wzorze ogólnym 3, w którym X, A,

A_1 i Z mają wyżej podane znaczenie, po czym ewentualnie przekształca się otrzymany produkt w sól addycyjną z kwasem.

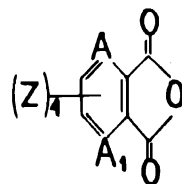
3. Sposób wytwarzania nowych pochodnych naftyrydyny o wzorze ogólnym 1, w którym jeden z symboli $=X-$ oznacza $=N-$ i każdy z osobna z pozostałych trzech symboli $=X-$ oznacza grupę $=\overset{C}{Y}-$, w której Y oznacza atom wodoru lub chlorowca albo grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, grupę alkoksyłową, w której grupa alkilowa zawiera 1–4 atomów węgla, grupę cyjanową lub nitrową, symbole Y trzech grup $=\overset{C}{Y}-$ mają przy tym takie samo lub różne znaczenie, symbol $=A-$ oznacza $=N-$ lub grupę $=CH-$; A_1 oznacza $=N-$; Z oznacza takie same lub różne atomy albo grupy wybrane z pośród atomów: chlorowca lub wodoru lub grup: alkilowej o 1–4 atomach węgla, alkoksyłowej, w której grupa alkilowa zawiera 1–4 atomów węgla lub grupy nitrowej, R oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, grupę alkenyłową o 2–4 atomach węgla, grupę alkinową o 2–4 atomach węgla, grupę hydroksyalkilową, której część alkilowa zawiera 1–4 atomów węgla lub grupę fenyłową i ich soli addycyjnych z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że na związek o wzorze 3, w którym X, Z, A_1 i A_1 mają wyżej określone znaczenie działa się 1-chlorokarbonylopiperazyną o wzorze ogólnym 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, po czym uzyskany produkt przeprowadza się ewentualnie w sól addycyjną z kwasem.



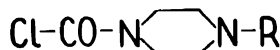
Wzór 1



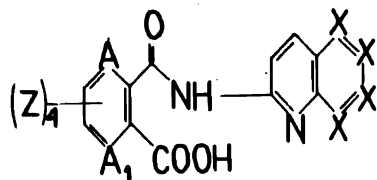
Wzór 5



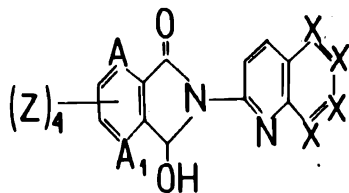
Wzór 6



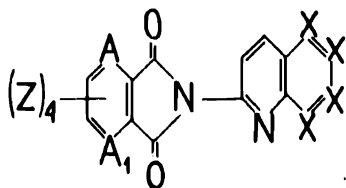
Wzór 2



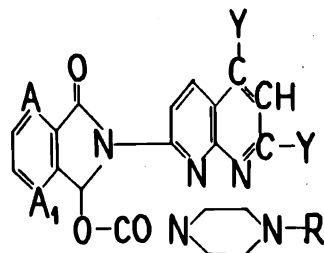
Wzór 7



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 8