



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

220344

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 471/04

(22) Přihlášeno 12 04 77
(21) [PV 5783-81]

(32) [31] [33] Právo přednosti od 13 04 76
(76 10 773), od 27 10 76 (76 32 319),
od 24 12 76 (76 39 035) a od 11 03 77
(77 07 248 a 77 07 249) Francie

(40) Zveřejněno 27 08 82
(45) Vydáno 15 11 85

(72)
Autor vynálezu

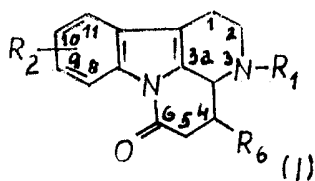
KOLETAR GABOR ISTVAN, LE PLESSIS-ROBINSON, NAJER HENRY,
LEFEVRE JEAN-PIERRE GASTON, DUPONT RÉGIS, PAŘÍŽ, GIUDICELLI
DON PIERRE RENÉ LUCIEN, FONTENAY-SOUS-BOIS, MOREL CLAUDE
CONSTANT HENRI, MASSY [Francie]

(73)
Majitel patentu

SYNTHÉLABO, PAŘÍŽ [Francie]

(54) Způsob výroby nových derivátů naftyridinu

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů naftyridinu ve formě racemátů nebo optických isomerů, obecného vzorce I



ve kterém

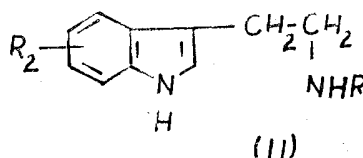
R₁ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, 2-oxopropyllovou skupinu, 2-hydroxypropyllovou skupinu, 3-oxobutyllovou skupinu, 3-hydroxybutyllovou skupinu, cyklopropylmethyllovou skupinu, benzylovou skupinu, halogenbenzylovou skupinu, s výhodou fluorbenzylovou nebo chlorbenzylovou skupinu, acetyllovou skupinu, cyklopropylkarbonylovou skupinu, benzo-yllovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce $-(CH_2)_n-R'$, kde n je 1 nebo 2 a R' zna-čí atom vodíku, methoxykarbonylovou sku-pinu, ethoxykarbonylovou skupinu nebo kya-novou skupinu,

R₂ znamená atom vodíku, atom halogenu,

methylovou skupinu nebo methoxylovou sku-pinu a

R₆ znamená skupinu obecného vzorce $-COR_7$, kde R₇ značí hydroxylovou skupi-nu, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlí-ku, aminovou skupinu, methylaminovou sku-pinu, dimethylaminovou skupinu nebo cyklo-propylaminovou skupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodných so-lí.

Podstata výroby nových derivátů naftyri-dinu způsobem podle vynálezu je v tom, že se derivát tryptaminu obecného vzorce II

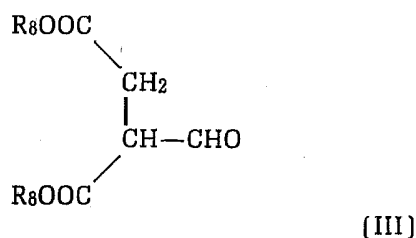


v němž

R znamená atom vodíku, alkylovou sku-pinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cyklopropylme-thylovou skupinu nebo benzylovou skupi-nu a

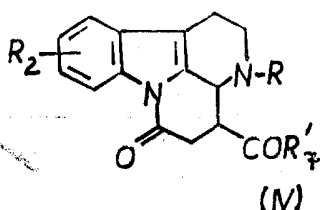
R₂ má shora uvedený význam,

uvede do reakce s derivátem kyseliny jantarové obecného vzorce III



v němž

R_8 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a získaný meziprodukt se nechá reagovat v prostředí kyseliny chlorovodíkové s alkoholem obecného vzorce $\text{R}_7'\text{H}$, v němž R_7' znamená alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, ze vzniku sloučeniny obecného vzorce IV



v němž

R , R_2 a R_7' mají shora uvedený význam, a v případě, kdy R znamená atom vodíku se vzniklá sloučenina obecného vzorce IV nechá popřípadě reagovat s aldehydem obecného vzorce R_9CHO v kyselém prostředí nebo s kyselinou obecného vzorce R_9COOH v přítomnosti borohydridu sodného, přičemž R_9 v obou vzorcích znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, cyklopropylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo halogenfenylovou skupinu, nebo s halogenidem obecného vzorce R_1X , v němž R_1 má shora uvedený význam s výjimkou atom vodíku a X značí atom halogenu, v přítomnosti uhličitanu sodného, nebo se sloučeninou obecného vzorce $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{R}'$, v němž R' má shora uvedený význam, nebo s halogenidem kyseliny obecného vzorce R_{10}COX , v němž R_{10} znamená methylovou skupinu, cyklopropylovou skupinu nebo fenylovou skupinu a X značí atom halogenu, a v případě, kdy R znamená totéž co R_1 , se vzniklá sloučenina obecného vzorce IV převede na kyselinu obecného vzorce I, v němž

R_7 znamená hydroxylovou skupinu, nebo na kyselinu, potom na chlorid kyseliny a nakonec na amid obecného vzorce I, v němž R_7 znamená aminovou skupinu, methylaminovou skupinu, dimethylaminovou skupinu nebo cyklopropylaminovou skupinu, a vzniklé sloučeniny se popřípadě převedou v soli.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli jsou použitelné jak v medicíně humánní, tak i veterinární.

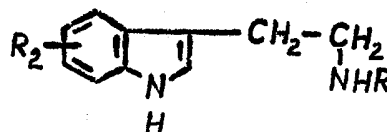
Všechny sloučeniny vyráběné způsobem podle tohoto vynálezu mohou tvořit dva optické isomery, (+) a (−), jelikož atom uhlíku v poloze 3a je asymetrický. V následujících příkladech se získávají racemáty uvedených sloučenin.

Kromě toho, sloučeniny obecného vzorce I, u kterých R_6 je alkoxykarbonylovou skupinou, jeví též cis/trans isomerii vzhledem k vazbě 3a, 4.

Tyto dva isomery, cis a trans, mohou být rozděleny pomocí sloupcové chromatografie.

Při výrobě sloučenin postupem podle vynálezu se vychází z tryptaminu, anebo některého jeho derivátu.

Tryptamin nebo některý jeho derivát obecného vzorce



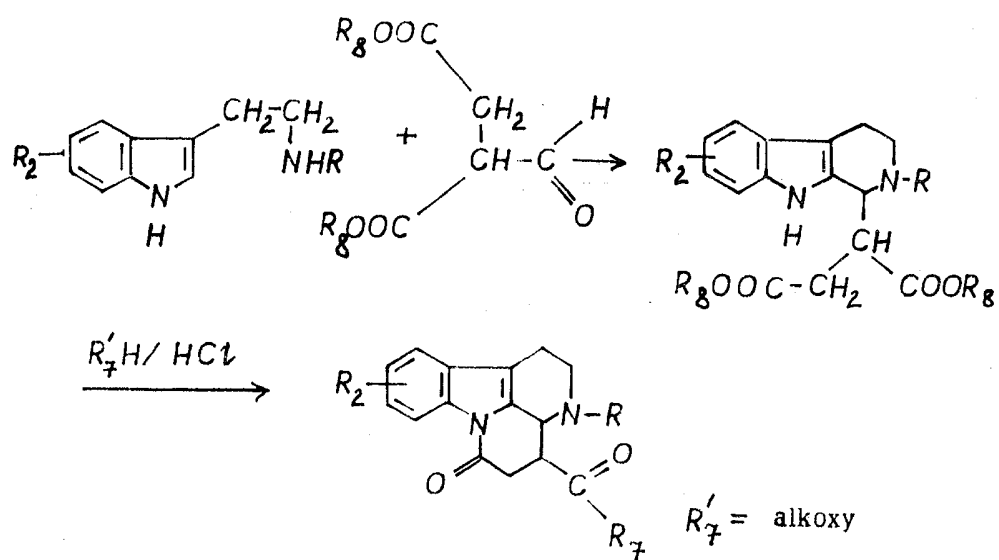
ve kterém

R znamená atom vodíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, cyklopropyl, benzyl, popřípadě halogenbenzyl a

R_2 má shora uvedený význam, se kondenzuje s karbonylovanými deriváty dikyselin nebo jejich alifatických diesterů, jako například kyselinou glutarovou s ketoskupinou v α -poloze nebo kyselinou jantarovou s aldehydovou skupinou v α -poloze, a pak se provede cyklizace za tvorby indolo[3,2,1-de][1,5]-naftyridinového jádra a konečně se popřípadě uskuteční různé reakce umožňující zavedení žádaných substituentů do tohoto jádra nebo přeměnu již existujících substituentů, nebo změnu stupně nasycenosti molekuly.

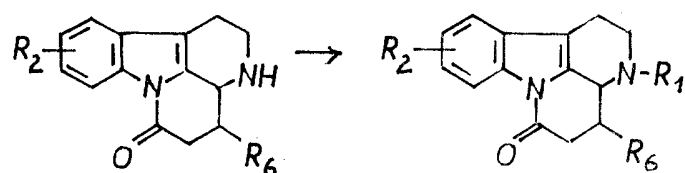
Níže uvedená reakční schémata znázorňují hlavní cesty získávání sloučenin obecného vzorce I.

Schéma A : $\text{R}_1 = \text{R}$, $\text{R}_6 = \text{COR}_7'$



MODIFIKACE CYKLU BÁZE

Obecné schéma



PODROBNÉ POSTUPY (VARIANTY)

Schéma B

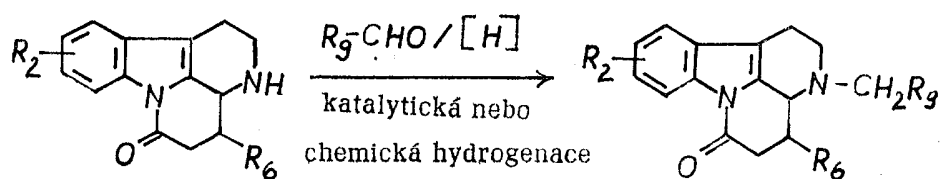


Schéma C

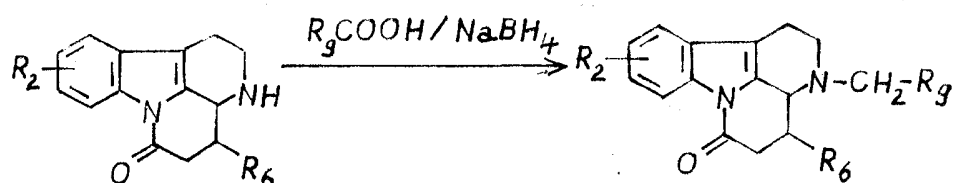


Schéma D

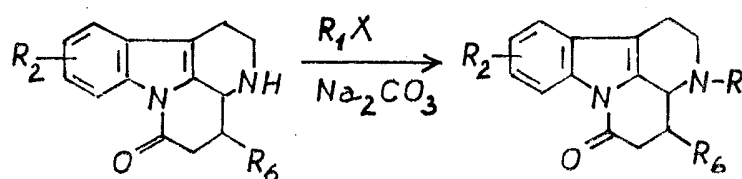


Schéma E

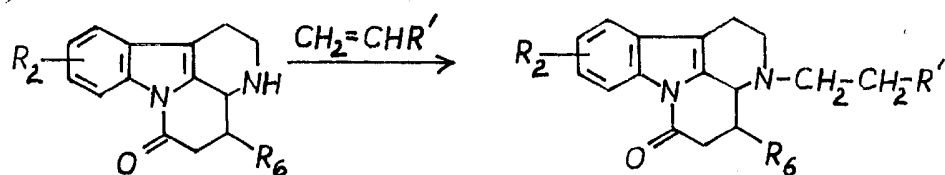


Schéma F

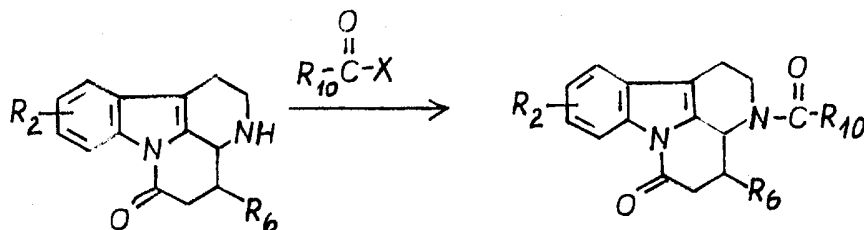
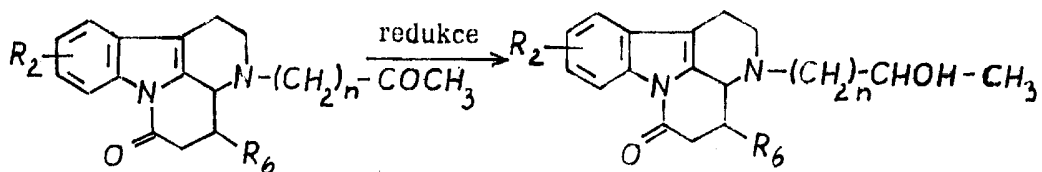


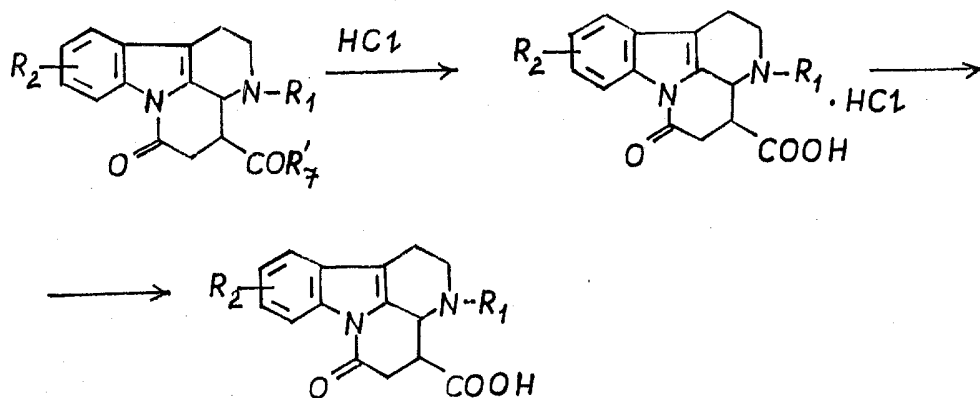
Schéma J



Redukce se provádí s výhodou v nižším alkoholu pomocí alkalického borohydridu, při teplotě místnosti.

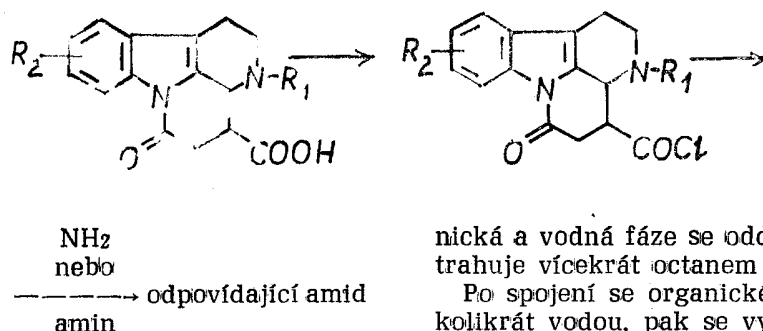
Vzniklé dva diastereoizomery se oddělí chromatograficky.

Schéma K



Hydrolýza esteru a přeměna hydrochloridu kyseliny na volnou kyselinu se provedou klasickými metodami.

Schéma L



Chlorid kyseliny se připraví s výhodou pomocí thionylchloridu a přeměna na amid se uskuteční klastickým způsobem.

V předchozích schématech mají R₁, R₂, R₆, R₇, R' a n význam uvedený u vzorce I, R₈ značí alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, zejména ethyl,

R₉ značí atom vodíku, alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku, cyklopropyl, fenyl nebo halogenfenyl,

R₁₀ znamená methyl, cyklopropyl nebo fenyl a

X znamená atom halogenu, zejména chloru, bromu nebo jodu.

Následující příklady ilustrují provedení vynálezu, aniž by ho nějak omezovaly, a obsahují podrobnosti postupů uvedených ve schématech A až L.

Postup podle schématu A (první metoda cyklizace) byl uskutečněn v podstatě způsobem popsáným Taborským a McIsacsem (J. Med. Chem. 1964, 7, 135) pro příbuzné sloučeniny. Proto zde nebude blíže objasňován.

ÍČ a NMR spektra, jakož i analýzy potvrzují struktury připravovaných sloučenin.

Příklad 1

Methylester kyseliny 1,2,3,3a,4,5-hexahydro-3-methyl-6-oxo-6H-indolo[3,2,1-de]-[1,5]-naftiridin-4-karboxylové a jeho methansulfonát (postup A)

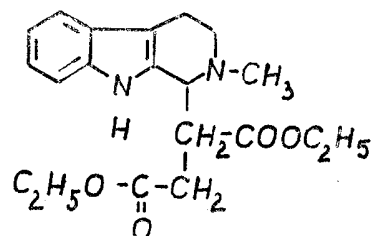
(R₁ = CH₃, R₂ = H, R₆ = COOCH₃)
Isomery cis a trans

K roztoku 48 g (0,23 mol) N₆-methyltryptaminu ve 2 litrech benzenu se přidá 60 g (0,30 mol) diethylesteru kyseliny α-formyljantarové, připravené podle Payota a Groba (Helv. Chim. Acta 1954, 37, 1269) nebo Toccaného a Asselineaua (Bull. Soc. Chim. Fr. 1965, 3346).

Získaný roztok se intenzívně míchá jednu hodinu, pak se zahřeje k varu a vaří pod zpětným chladičem 4 hodiny za oddělování vznikající vody pomocí Dean-Starkova přístroje. Po ochlazení se k roztoku přidá 1 litr 3N kyseliny chlorovodíkové, směs se intenzívně míchá čtvrt hodiny a pak se alkalizuje zředěným roztokem amoniaku. Orga-

nická a vodná fáze se oddělí a vodná se extrahuje vícekrát octanem ethylnatým.

Po spojení se organické fáze promyje několikrát vodou, pak se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se tak 70 g, tj. 65 — 70 % oleje, který po škrábání ztuhne. Získaná látka je směsí dvou isomerů, cis a trans, jak ukazuje chromatografie na tenké vrstvě a NMR spektrum. Jde o intermediární diester, derivát 1,2,3,4-tetrahydro-3-methylpyrido-[3,4-b]indolu



Produkt se použije v surovém stavu pro následující reakční stupeň. Vzorek čištěný pro analýzu krystalizací z petroletheru taje při 92 °C.

Do přístroje pro tlakové reakce se vnese roztok 6 g (0,016 mol) předchozího surového diesteru v 125 ml methanolu. Tento roztok se nasatí při 0 °C plynným chlorovodíkem a pak zahřívá v autoklávu na 120 °C po dobu 20 hodin.

Po ochlazení se reakční směs vlije do roztoku amoniaku a pak extrahuje několikrát octanem ethylnatým. Extrakt se promyje vodou, vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Získá se olejovitý zbytek, který se chromatografuje na sloupci silikagelu pomocí dichlormethanu obsahujícího 10 až 15 % acetonu.

Sloučenina, která se eluuje první, je isomerem 3a,4-H, H-cis. Získá se ve výtěžku 48 až 50 %. Teplota tání 205 °C.

Sloučenina, která se eluuje jako druhá, je isomerem 3a, 4-H, H-trans. Získá se ve výtěžku 20 až 25 %. Teplota tání 163 °C.

Jeden ekvivalent roztoku kyseliny methansulfonové v ethylacetátu se přidá po kapkách k roztoku cis-isomeru báze ve stejném rozpouštědle.

Po 30minutovém míchání se sraženina od-saje a rekrystaluje z ethanolu. Teplota tání >270 °C. Výtěžek 75 až 85 %.

Stejným způsobem se získá methansulfo-

nát trans-isomeru báze, který taje při 257 až 258 °C.

Příklad 2

Methylester kyseliny 1,2,3,3a,4,5-hexahydro-6-oxo-6H-indolo[3,2,1-de][1,5]-naftyridin-4-karboxylové (postup A)

($R_1 = R_2 = H$, $R_6 = COOCH_3$) isomery cis a trans.

1. Tryptamin (23 g; 0,14 mol) se rozpustí za horka v 100 ml bezvodého methanolu a po ochlazení se k roztoku přidá po kapkách a za míchání roztok 30 g (0,15 mol) diethylesteru kyseliny α -formyljantarové v 50 mililitrech bezvodého methanolu. V míchání se pokračuje jednu hodinu po ukončení přidávání, pak se směs ochladí na 0 °C a k tomu se přidá 75 ml koncentrované kyseliny sírové ($d = 1,84$) za udržování teploty směsi při 0 °C.

Reakce se ukončí zahříváním reakční směsi na 100 °C po dobu jedné hodiny. Po ochlazení se reakční směs nalije do 1,5 litru ledové vody, odfiltruje se růžová vločkovitá sraženina, filtrát se neutralizuje 150 ml 28% amoniaku tak, aby vnitřní teplota směsi nepřekročila 10 až 15 °C. Vzniklá sraženina se extrahuje dichlormethanem, spojené organické extrakty se promyjí vodou a vysuší bezvodým síranem sodným. Po filtraci se rozpouštědlo odpaří a gumovitý zbytek (hmotnost 39 g, výtěžek 98 %) se chromatografuje na dvou kilogramech silikagelu Merck, (0,063 — 0,2) pomocí směsi dichlormethanu a acetonu 7 : 3.

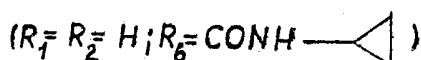
Tak se získá 14 g (výtěžek 37 %) prvního produktu o t. t. 166 °C, pak se elucí acetonem získá 14,6 g (výtěžek 38 %) druhého produktu o t. t. 195 °C.

NMR spektra ukazují, že tyto dvě sloučeniny jsou geometrickými isomery; isomer o t. t. 166 °C má strukturu trans, zatímco isomer o t. t. 195 °C má strukturu cis.

Jde o cis a trans isomery methylesteru kyseliny 1,2,3,3a,4,5-hexahydro-6-oxo-6H-indolo[3,2,1-de][1,5]-naftyridin-4-karboxylové.

Příklad 3

Methylester kyseliny 1,2,3,3a,4,5-hexahydro-6H-indolo[3,2,1-de][1,5]-naftyridin-4-karboxamid (postup L)



K suspenzi 3 g 1,2,3,3a,4,5-hexahydro-6-oxo-indolo[3,2,1-de][1,5]-naftyridin-karboxylové kyseliny (isomeru cis, připraveného podle schématu K) v 100 ml dichlorethanu se přidá 0,011 mol bezvodého pyridinu (tj.

0,9 ml) a reakční baňka se vnoří do chladičí lázně. Po několika okamžicích se k tomu přidá 1 ml thionylchloridu (0,011 mol), baňka se vyndá z ledové lázně a obsah míchá 2 h. 30 min. při teplotě místnosti (s nasazeným chlorkalciovým uzávěrem).

Pak se přidá 0,33 molu cyklopropylaminu (kolem 2 ml) a znovu míchá 2 h. 30 min. Konečně, po přidání roztoku 100 ml 0,5N-NH₄OH se zase míchá, dekantuje, vodný roztok extrahuje třikrát 100 ml dichlormethanu. Organické roztoky se spojí a promyjí vodou, vysuší síranem sodným a po filtraci odpaří. Získá se 800 mg N-cyklopropyl-1,2,3,3a,4,5-hexahydro-6-oxo-6H-indolo[3,2,1-de][1,5]-naftyridin-4-karboxamidu o t. t. 230 °C.

Příklad 4

Methylester kyseliny 1,2,3,3a,4,5-hexahydro-6-oxo-10-fluor-6H-indolo[3,2,1-de]-[1,5]-naftyridin-4-karboxylové (postup

A) ($R_1 = H$, $R_2 = 10 F$, $R_6 = COOCH_3$ — 2 stereoisomery)

5-Fluortryptaminu se uvolní v dekantační baňce třepáním suspenze 9,1 g (0,042 molu) 5-fluortryptamin-hydrochloridu ve vodě a etheru, v přítomnosti zředěného amoniaku. Fáze se oddělí, etherová fáze se promyje vodou a vysuší síranem sodným. Ether se odpaří ve vakuu. Zbytky vody se odstraní odpařováním s benzenem ve vakuu. Zbývající olej se rozpustí ve 150 ml bezvodého diethyletheru a k tomu se přidá molekulární síto 4A (Merck, 10 g), pak 9 g (0,044 mol) diethylesteru kyseliny α -formyljantarové. Reakční směs se ponechá míchat jednu noc při teplotě místnosti. Síto se pak odfiltruje. Do filtrátu se zavádí proud plynného chlorovodíku, který způsobí vysrážení světla hnědé pryskyřice, která se pomalu mění na bílé krystaly. Ponechá se míchat ještě 30 minut po ukončení zavádění plynu a ether se odsaje. Sraženina se suspenduje v 50 ml bezvodého methanolu a k roztoku se za míchání přidá koncentrovaná kyselina sírová (25 ml). Směs se zahřívá jednu hodinu při 100 °C. Ochladí se ponořením do ledové lázně a naleje se na drcený led. pH se upraví na alkalickou reakci přidávkem potřebného množství amoniaku. Pak se extrahuje dichlormethanem, promyje vodou, vysuší síranem sodným a odpaří do sucha. Získá se pevný zbytek, vážící 9,1 g (výtěžek 70 %). Tento se chromatografuje na 600 g silikagelu 60 Merck 0,063 — 0,2 pomocí směsi dichlormethan-aceton 7 : 3.

Nejméně polární produkt, sloučenina A, vážil 3,6 g (výtěžek 27 %).

Nejpolárnější produkt, sloučenina B, vážil 2,8 g (výtěžek 21 %).

Sloučeniny A a B se krystalují odděleně z nejmenšího potřebného množství octanu e-

thlynatého. A poskytuje 2,8 g (výtěžek 22 procent) očekávané sloučeniny, t. t. 172 °C. Odpovídá isomeru $H_{3a} - H_4$ trans. B poskytuje 1,9 g (výtěžek 15 %) sloučeniny o t. t. 214 °C. Odpovídá isomeru $H_{3a} - H_4$ cis.

Sloučeniny připravené podle vynálezu byly podrobeny farmakologickému zkoumání.

1. Toxicita

Letální dávka 50 (LD₅₀) sloučenin byla stanovena na myších kmene CD 1 pomocí grafické metody.

Výsledky jsou uvedeny v tabulce II pro určitý počet zástupců sloučenin.

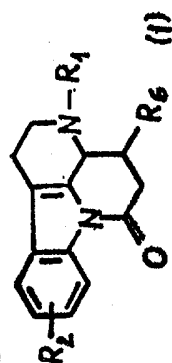
2. Hypobarická anoxie

Myši kmene CD 1 byly udržovány v atmosféře ochuzené kyslíkem, což se uskutečnilo snížením tlaku na 25,33 kPa, odpovídajícímu 5,25 % kyslíku.

Zaznamenával se čas přežívání zvířat. Tento čas se prodlouží po podání činidel schopných podpořit tkáňovou oxidaci, zejména tkáň mozkové. Zkoumané sloučeniny jsou podávány intraperitoneálně v několika dávkách, 10 minut před započítáním pokusu. Procento prodloužení času přežití bylo počítáno vzhledem k hodnotám získaným s kontrolními zvířaty. Střední aktivní dávka, to je ta, která prodlouží čas přežití o 100 %, se určí graficky. Výsledky jsou uvedeny v tabulce II pro určitý počet zástupců sloučenin.

Tabulka I

m.s. = metansulfonát



sloučení- na číslo	R ₁	R ₂	R ₆	Metoda	Báze nebo sůl	Konstanty t. t. [°C]
1 (př. 1) 30	CH ₃	H	—COOCH ₃	A	m. s. cis m. s. trans báze	>270 257 — 258 162
	CH ₃	H	—COOC ₂ H ₅	A	m. s. (3a, 4-H, H-cis)	250
31	CH ₃	H	—COO-n-C ₃ H ₇	A	báze (3a, 4-H, H-trans)	116 150
32	CH ₃	H	—COO-n-C ₄ H ₉	A	báze (3a, 4-H, H-cis)	252
36 37 (př. 3)	H	H	—COOH	K	m. s. báze	135 >250
39 (př. 2)	H	H	—CONH— 	L	báze	230
40	H	H	—COOCH ₃	A	báze (3a, 4-H, H-cis)	195
	H	H	—COOC ₂ H ₅	A	m. s. (3a, 4-H, H-trans)	261 243
41	C ₂ H ₅	H	—COOCH ₃	D	m. s. (3a, 4-H, H-trans)	268 223
42	C ₂ H ₅	H	—COOC ₂ H ₅	D	m. s. (3a, 4-H, H-cis)	231

sloučení- ná číslo	R ₁	R ₂	R ₆	Metoda	Báze nebo sůl	Konstanty t. t. (°C)
43	$\text{CH}_2 - \triangle$	H	—COOCH ₃	D	m. s. (3a, 4-H, H-cis)	220
44	CH ₃	H	—COOH	K	báze (3a, 4-H, H-cis)	280
45	CH ₃	H	—CONH ₂	L	báze (3a, 4-H, H-cis)	>280
46	CH ₃	H	—CONHCH ₃	L	báze (3a, 4-H, H-cis)	182
47	CH ₃	H	—CON(CH ₃) ₂	L	báze (3a, 4-H, H-cis)	251
48	CH ₃	H	—CONH— $\triangle$	L	báze (3a, 4-H, H-cis)	170
49	—CH ₂ CH ₂ COCH ₃	H	—COOCH ₃	E	m. s. (3a, 4-H, H-cis)	173
50	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH—CH}_3 \end{array}$	H	—COOCH ₃	J	m. s. (3a, 4-H, H-trans)	160
51	—CH ₂ —CH ₂ COOCH ₃	H	—COOCH ₃	I	báze (3a, 4-H, H-cis)	231
58	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{COOCH}_3 \end{array}$	Cl (10)	—COOCH ₃	A	báze (3a, 4-H, H-cis) isomer B	198
59	H	F (10)	—COOCH ₃	A	báze (3a, 4-H, H-trans)	198
(př. 4)					báze (3a, 4-H, H-trans)	191
					báze (3a, 4-H, H-trans)	162
					báze (3a, 4-H, H-cis)	209
					báze (3a, 4-H, H-trans)	172
					báze (3a, 4-H, H-cis)	214

sloučení- na číslo	R ₁	R ₂	R ₆	Metoda	Báze nebo sůl	Konstanty t. t. (°C)
60	CH ₃	F (10)	—COOCH ₃	B	báze (3a, 4-H, H-trans)	189
61	CH ₃	Cl (10)	—COOCH ₃	B	báze (3a, 4-H, H-cis)	237
					báze (3a, 4-H, H-trans)	215
					báze (3a, 4-H, H-cis)	270

3. Vliv na trvání „spánku“ indukovaného 4-hydroxymáseľnanem sodným

Tento vliv byl stanoven působením sloučenin na trvání „spánku“ indukovaného 4-hydroxymáseľnanem sodným (GHB) u léčených kryš.

Použitá zvířata jsou kryš samci kmene Charles River o hmotnosti 200 ± 20 g. Zvířata byla léčena alloferinem v dávce 1 mg/kg intraperitoneální cestou a podrobena umělému dýchání pomocí masky přiložené na čenich (dýchací frekvence: 50/min; objem dechu: 14 ml). Před pokusem se provede ligatura esofagu, aby se zamezilo vniknutí vzduchu do žaludku.

Elektrody kortikální čelně-parietální a okcipitální dovolují záznam elektrokortikografické aktivity pomocí polygrafu Grass, model 79 P, rychlostí 6 mm/s. Zvíře se připraví k pokusu lokální anestézií (2% xylokaín). Kryš se udržují po celou dobu pokusu při stálé teplotě (37,5 °C). Deset minut po ukončení preparace se kryše vstříkne intravenosně do ocasní žíly dávka 200 mg/kg 4-hydroxymáseľnanu sodného.

Dávky 10 a 30 mg/kg zkoumaných sloučenin jsou zvířeti podány intraperitoneálně 3 minuty po podání 4-hydroxymáseľnanu sodného.

Zhodnocení záznamu se uskuteční v 15-minutovém intervalu 75 minut po injekci

„GHB“. Během této doby analýzy se stanoví celkové trvání spánku. Série 15 kontrolních zvířat dovoluje zpřesnit trvání „spánku po GBH“.

Statistická analýza výsledků byla provedena testem „U“ podle autorů Mann-Whitney.

Výsledky jsou uvedeny v tabulce III.

Farmakologická studie sloučenin podle vynálezu ukazuje, že jsou účinné v testu hypobarické anoxie u myš, jsou jen málo toxické a mají významný budící vliv v testu „spánku“ vyvolaného 4-hydroxymáseľnanem sodným.

Sloučeniny podle vynálezu, které mají současně antianoxickou a psychotropní účinnost, mohou být použity v terapii k léčení poruch bdělosti, zejména při boji proti potížím, jež je možno připsat vaskulárním poruchám mozku a cerebrální skleróze v geriatrii, jakož i pro léčení duševních nepřítomností vyvolaných kraniálními traumaty a léčení depresivních stavů.

Farmaceutické přípravky obsahující sloučeniny vyráběné způsobem podle vynálezu a/nebo jejich soli jako aktivní složky v kombinaci se všemi pomocnými látkami, vhodnými pro jejich podávání, mohou být podávány zejména cestou perorální nebo parenterální.

Denní dávkování se může pohybovat od 10 do 100 mg.

Tabulka II

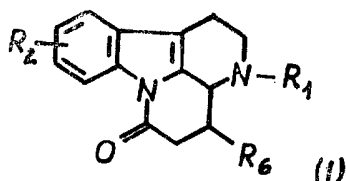
Sloučenina	Akutní toxicita DL ₅₀ (mg/kg)		Hypobarická anoxie	
	i. p.		i. p.	
30 (m. s.)	110		9	
31 (m. s. cis)	170		4	

Tabulka III

Sloučenina č.	Toxicita mg/kg		Aktivita		Celkové trvání minut	Odchylka v % vzhledem ke kontrolám
	i. v.	i. p.	počet zvířat	dávka mg/kg i. p.		
Kontrola	—	—	15	—	54,12 $\pm$ 2,07	—
1	47	185	3	40	32,01 $\pm$ 2,59	—41
trans m. s.	—	—	—	—	—	—
49	—	600	6	30	38,51 $\pm$ 3,12	—28
m. s. cis	—	—	—	—	—	—
51	—	760	6	30	35,22 $\pm$ 2,26	—30
58	—	190	6	30	37,51 $\pm$ 2,12	—33
isomer cis	—	—	—	—	—	—
58	—	170	6	30	36,08 $\pm$ 2,47	—42
isomer trans	—	—	—	—	—	—
60	—	725	6	10	31,12 $\pm$ 2,18	—37
isomer cis	—	—	—	—	—	—

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů naftyridinu obecného vzorce I

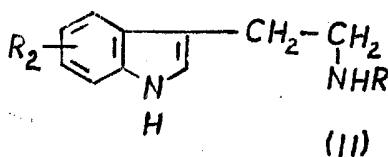


ve kterém

R₁ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, 2-oxopropylou skupinu, 2-hydroxypropylou skupinu, 3-oxobutylou skupinu, 3-hydroxybutylou skupinu, cyklopropylmethylou skupinu, benzylovou skupinu, halogenbenzylovou skupinu, s výhodou fluorbenzylovou nebo chlorbenzylovou skupinu, acetylou skupinu, cyklopropylkarbonylovou skupinu, benzoylevou skupinu nebo skupinu obecného vzorce $-(CH_2)_n-R'$, kde n je 1 nebo 2 a R' značí atom vodíku, methoxykarbonylovou skupinu, ethoxykarbonylovou skupinu nebo kyanovou skupinu,

R₂ znamená atom vodíku, atom halogenu, methylou skupinu nebo methoxylovou skupinu a

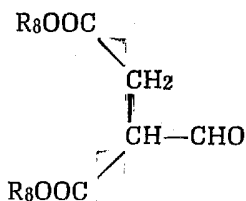
R₆ znamená skupinu obecného vzorce $-COR_7$, kde R₇ značí hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminovou skupinu, methylaminovou skupinu, dimethylaminovou skupinu nebo cyklopropylaminovou skupinu, jakož i jejich farmaceuticky vhodných adičních solí, a/nebo optických isomerů, vyznačující se tím, že se derivát tryptaminu obecného vzorce II



v němž

R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cyklopropylmethylou skupinu nebo benzylovou skupinu a

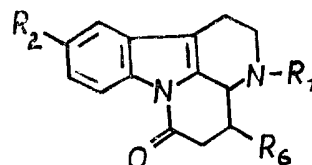
R₂ má shora uvedený význam, uvede do reakce s derivátem kyseliny jantarové obecného vzorce III



(III)

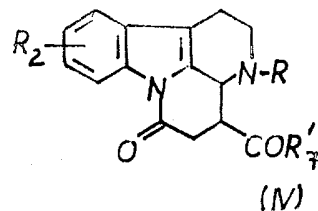
v němž

R₈ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a získaný meziprodukt se cyklizuje v prostředí kyseliny chlorovodíkové působením alkoholu obecného vzorce R₇'H, v němž R₇ znamená alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV



v němž R, R₂ a R₇' mají shora uvedený význam, a v případě, kdy R znamená atom vodíku, se vzniklá sloučenina obecného vzorce IV nechá popřípadě reagovat s aldehydem obecného vzorce R₉CHO v kyselém prostředí nebo s kyselinou obecného vzorce R₉COOH v přítomnosti borohydridu sodného, přičemž R₉ v obou vzorcích znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, cyklopropylou skupinu, fenylou skupinu nebo halogenfenylou skupinu, nebo s halogenidem obecného vzorce R₁X, v němž R₁ má shora uvedený význam mimo atom vodíku, v přítomnosti uhlíčitanu sodného, nebo se sloučeninou obecného vzorce CH₂=CH-R', v němž R' má shora uvedený význam, nebo s halogenidem kyseliny obecného vzorce R₁₀COX, v němž R₁₀ znamená methylou skupinu, cyklopropylou skupinu nebo fenylou skupinu, a v případě, kdy R znamená totéž co R₁, se vzniklá sloučenina obecného vzorce IV převede na kyselinu obecného vzorce I, v němž R₇ znamená hydroxylovou skupinu, nebo na kyselinu, potom na chlorid kyseliny a nakonec na amid obecného vzorce I, v němž R₇ znamená aminovou skupinu, methylaminovou skupinu, dimethylaminovou skupinu nebo cyklopropylaminovou skupinu, a vzniklá racemická směs se popřípadě rozdělí na optické isomery a/nebo vzniklé sloučeniny se popřípadě převedou na farmaceuticky vhodné adiční soli.

2. Způsob podle bodu 1 pro výrobu nových derivátů naftyridinu obecného vzorce



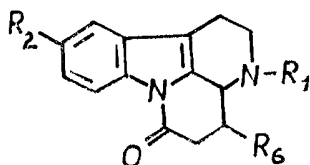
ve kterém

R₁ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cyklopropylmethylou skupinu, benzylovou skupinu, halogenbenzylovou skupinu, acetylovou skupinu, cyklopropylkarbonylovou skupinu, benzoylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}'$, v němž R' značí methoxykarbonylovou skupinu, ethoxykarbonylovou skupinu nebo kyanovou skupinu,

R₂ znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu a

R₆ znamená skupinu obecného vzorce $-\text{COOR}_7$, v němž R₇ značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a jejich adičních solí s farmaceuticky vhodnými kyselinami a/nebo optických isomerů, vyznačující se tím, že se tryptamin obecného vzorce II kondenzuje s derivátem kyseliny jantarové obecného vzorce III, kde R₈ má výše uvedený význam, získaný meziprodukt se cyklizuje za vzniku indolo[3,2,1-de][1,5]naftyridinového jádra, a popřípadě se do vzniklého jádra zavedou výše uvedené požadované substituenty nebo se existující substituenty modifikují v rámci uvedených substituentů a/nebo se modifikuje stupeň nasycení molekuly v rámci uvedených substituentů, a vzniklé sloučeniny se popřípadě převedou v soli a/nebo optické isomery.

3. Způsob podle bodu 1 pro výrobu nových derivátů naftyridinu obecného vzorce



ve kterém

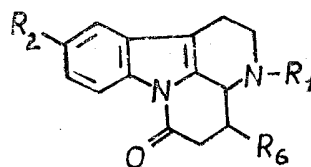
R₁ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cyklopropylmethylou skupinu, 3-oxobutylovou skupinu, 3-hydroxybutylovou skupinu nebo ethoxykarbonylmethylou skupinu,

R₂ znamená atom vodíku nebo methoxyskupinu a

R₆ znamená skupinu obecného vzorce $-\text{COR}_7$, v němž R₇ značí hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminovou skupinu, methylaminovou skupinu, dimethylaminovou skupinu nebo cyklopropylaminovou skupinu, a jejich adičních solí s farmaceuticky vhodnými kyselinami a/nebo opticky aktivních isomerů, vyznačující se tím, že se tryptamin obecného vzorce II kondenzuje s derivátem kyseliny jantarové obecného vzorce III, získaný meziprodukt se cyklizuje za vzniku indolo[3,2,1-de][1,5]naftyridinového jádra a do vzniklého jádra se popřípadě zavedou výše uvedené substituenty nebo se existující substituenty modifikují v rámci uvedených substituentů, a vzniklé sloučeniny se

popřípadě převedou v soli a/nebo optické isomery.

4. Způsob podle bodu 1 pro výrobu nových derivátů naftyridinu obecného vzorce



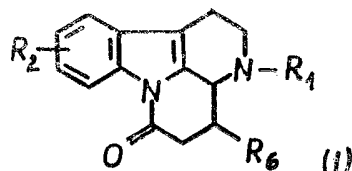
ve kterém

R₁ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cyklopropylmethylou skupinu, 3-oxobutylovou skupinu, 3-hydroxybutylovou skupinu nebo ethoxykarbonylmethylou skupinu,

R₂ znamená atom halogenu a

R₆ znamená skupinu obecného vzorce $-\text{COR}_7$, v němž R₇ značí hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinu, methylaminovou skupinu, dimethylaminovou skupinu nebo cyklopropylaminovou skupinu, a adičních solí těchto sloučenin s farmaceuticky vhodnými kyselinami a/nebo opticky aktivních isomerů, vyznačující se tím, že se příslušně substituovaný tryptamin nebo jeho derivát kondenzuje s derivátem kyseliny jantarové obecného vzorce III, vzniklý meziprodukt se cyklizuje za vzniku indolo[3,2,1-de][1,5]naftyridinového jádra a popřípadě se zavedou výše uvedené požadované substituenty nebo se existující substituenty modifikují v rámci uvedených nebo se modifikuje stupeň nasycení molekuly v rámci uvedených substituentů, a vzniklé sloučeniny se popřípadě převedou v soli a/nebo opticky aktivní isomery.

5. Způsob podle bodu 1 pro výrobu nových derivátů naftyridinu obecného vzorce



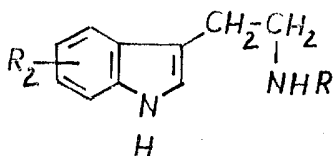
ve kterém

R₁ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cyklopropylmethylou skupinu, benzylovou skupinu, halogenbenzylovou skupinu, acetylovou skupinu, cyklopropylkarbonylovou skupinu, benzoylovou skupinu, skupinu obecného vzorce $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}'$, v němž R' značí atom vodíku, methoxykarbonylovou skupinu, ethoxy-

karbonylovou skupinu nebo kyanovou skupinu,

R₂ znamená atom halogenu, methylovou nebo methoxylovou skupinu a

R₆ znamená skupinu obecného vzorce —COR₇, v němž R₇ značí hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinu, methylaminovou skupinu, dimethylaminovou skupinu nebo cyklopropylaminovou skupinu, a jejich adičních solí s farmaceuticky vhodnými kyselinami a/nebo opticky aktivních isomerů, vyznačující se tím, že se tryptamin nebo jeho derivát obecného vzorce

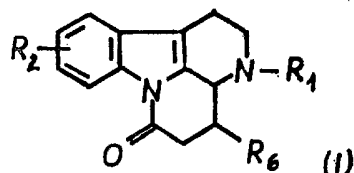


ve kterém

R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinu, popřípadě substituovanou atomem halogenu, a

R₂ má shora uvedený význam, se kondenzuje s derivátem kyseliny jantarové obecného vzorce III, potom se cyklizací vytvoří indolo[3,2,1-de][1,5]naftyridinové jádro a popřípadě se zavedou do jádra výše uvedené požadované substituenty nebo se modifikují existující substituenty nebo stupeň nasycení molekuly v rámci výše uvedených substituentů, a vzniklé sloučeniny se popřípadě převedou v soli a/nebo optické isomery.

6. Způsob podle bodu 1 pro výrobu nových derivátů naftyridinu obecného vzorce



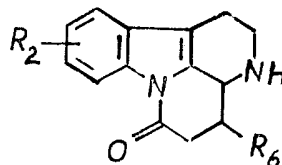
ve kterém

R₁ znamená 2-oxopropyllovou skupinu nebo 2-hydroxypropyllovou skupinu,

R₂ znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo methoxylovou skupinu a

R₆ znamená skupinu obecného vzorce —COR₇, v němž R₇ značí hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinu, methylaminovou skupinu, dimethylaminovou skupinu nebo cyklopropylaminovou skupinu, a jejich adičních solí s farmaceuticky vhodnými kyselinami a/nebo optických isomerů,

vyznačující se tím, že se tryptamin nebo jeho derivát kondenzuje s derivátem kyseliny jantarové obecného vzorce III, získaný meziprodukt se cyklizuje na naftyridin obecného vzorce



v němž R₂ a R₆ mají shora uvedený význam, který se pak nechá reagovat s 2-oxopropylchloridem, vzniklý keton se popřípadě redukuje na výslednou sloučeninu a vzniklé sloučeniny se popřípadě převedou v soli a/nebo optické isomery.