



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 63589

- C (45) Patentti myönnetty 11 07 1983
Patent meddelat
C 07 D 519/00 // C 07 D 471/04,
(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ 487/04
(56) Kv. hakemus - Int. ansökan
(21) Patentihakemus - Patentansöknin 811276
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 23.04.81
(23) Alkuperä - Giltighetsdag 07.04.76
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 23.04.81
(44) Nähtävöksiapanon ja kuul.julkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utskriften publicerad 31.03.83
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet 11.02.76
Ranska-Frankrike(FR) 7603774

(71) Rhône-Poulenc Industries, 22, Avenue Montaigne, Paris 8, Ranska-Frankrike(FR)

(72) Claude Cotrel, Paris, Cornel Crisan, Sceaux (Hauts-de-Seine), Claude Jeanmart, Brunoy (Essonne), André Leger, Paris, Ranska-Frankrike(FR)

(74) Oy Kolster Ab

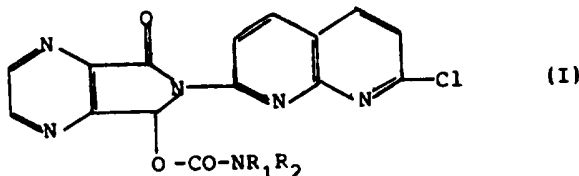
(54) Menetelmä terapeutisesti aktiivisten 6-(7-kloori-1,8-naftyridin-2-yyli)-5-karbamoyylioksi-7-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyratsiinien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5-karbamoyloxi-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyraziner

(62) Jakamalla erotettu hakemuksesta 760937 (patentti 60012) -
Avdelad från ansökan 760937 (patent 60012)

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee menetelmää uusien, terapeutisesti aktiivisten 6-(7-kloori-1,8-naftyridin-2-yyli)-5-karbamoyylioksi-7-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyratsiinien valmistamiseksi.

Yhdisteiden kaava on



jossa R_1 tarkoittaa 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyli ryhmää ja R_2 on vetyatomi tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli ryhmä.

(57) Sammandrag

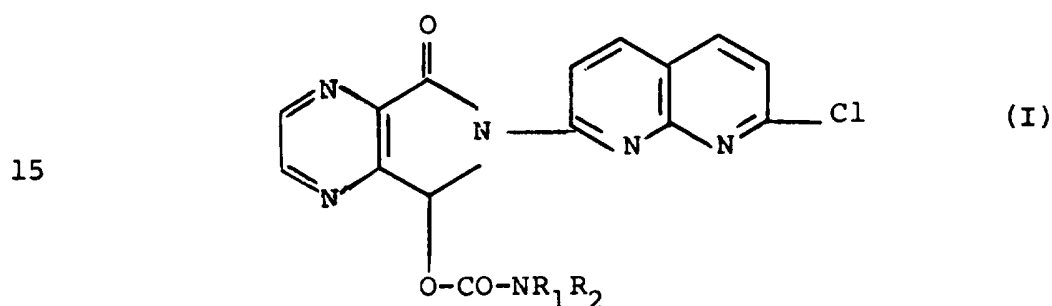
Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av nya, terapeutiskt aktiva 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5-karbamoyloxi-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyraziner.

Föreningarna har formeln (I), vari R_1 betecknar en alkylgrupp med 1-4 kolatomer och R_2 är en väteatom eller en alkylgrupp med 1-4 kolatomer.

Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten 6-(7-kloori-1,8-naftyridin-2-yyli)-5-karbamoyylioksi-7-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyratsiinien valmistamiseksi

5 Jakamalla erotettu hakemuksesta 760937 (patentti 60012)

Keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti aktiivisten 6-(7-kloorinaftyridin-2-yyli)-5-(karbamoyylioksi)-7-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyratsiinien val-
10 mistamiseksi, joiden kaava on



20

jossa R_1 tarkoittaa 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää ja R_2 on vetyatomi tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä.

25 Keksinnön mukaan voidaan uusia yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä valmistaa jollakin seuraavista menetelmistä:

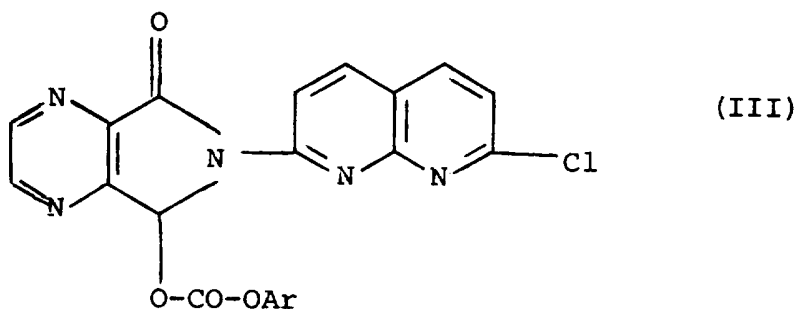
1) Kun R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, uusia yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan saa-
30 da saattamalla amiini, jonka yleinen kaava on



jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan

63589

2-(2-fenyylikarbonyylioksi-5-oksopyrrolin-1-yyli)-7-kloori-1,8-naftyridiinin kanssa, jonka yleinen kaava on



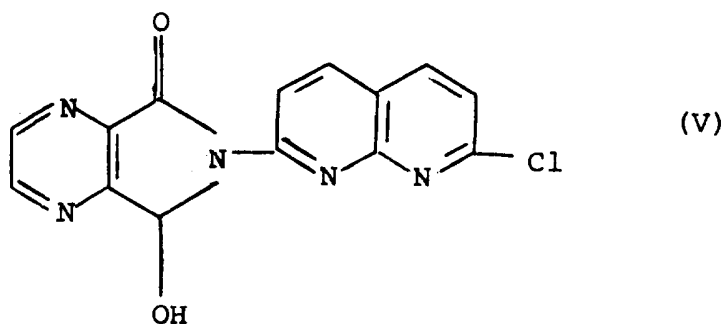
jossa Ar tarkoittaa fenyyiliradikaalia (jossa on mahdollisesti substituenttina alkyyiliradikaali, joka sisältää 1-4 hiiliatomia, tai nitroradikaali),

Reaktio tapahtuu tavallisesti jossakin vedettömässä orgaanisessa liuottimessa kuten asetonitriilissä tai dimetyyliformamidissa lämpötilavälillä 20-100°C.

Yleisen kaavan III mukaista yhdistettä voidaan saada antamalla yleisen kaavan IV mukaisen klooriformiaatin

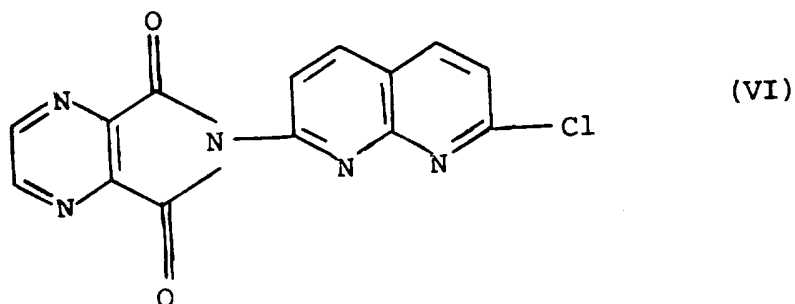


jossa Ar merkitsee samaa kuin edellä, vaikuttaa johdannaiseen, jonka yleinen kaava on



Reaktio tapahtuu tavallisesti jossakin emäksisessä orgaanisessa liuottimessa kuten pyridiinissä, edullisimmin lämpötilavälillä 0-60°C.

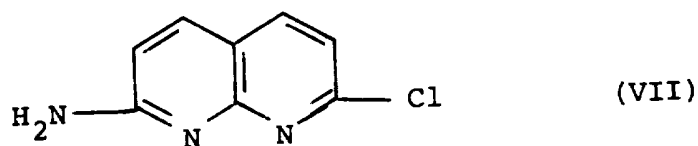
Yleisen kaavan V mukaista yhdistettä voidaan saada pelkistämällä osittain imidiä, jonka yleinen kaava on



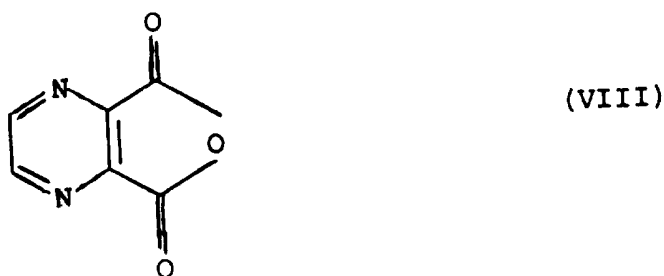
15 Reaktio tapahtuu tavallisesti alkaliboorihydridin avulla ja työskennellen orgaanisessa tai vesi-orgaanisessa liuoksessa, esimerkiksi seoksessa dioksaanivesi, dioksaani-metanoli, metanoli-vesi, etanoli-vesi tai tetra-

20 hydrofuraanimetanoli.

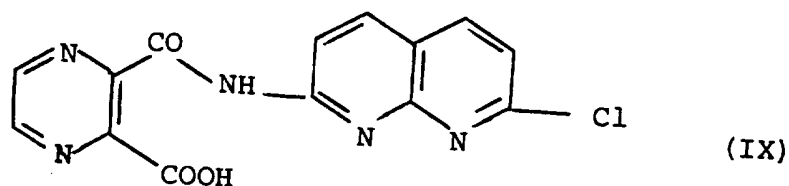
Yleisen kaavan VI mukainen imidi voidaan saada antamalla yleisen kaavan VII mukaisen 2-amino-7-kloorinaftyridiinin



30 vaikuttaa anhydridiin, jonka yleinen kaava on



jossa välituotteena on mahdollisesti yhdiste, jonka yleinen kaava on



15

Yleisen kaavan VII mukaisen 2-aminonafityridiinin ja yleisen kaavan VIII mukaisen anhydridin reaktio tapahtuu tavallisesti kuumentamalla jossakin orgaanisessa liuotimessa, kuten etanolissa, etikkahapossa, dimetyyliformamidissa, asetonitriilissä, fenyylieetterissä tai dimetyyliformamidissa, jossa on mukana disykloheksyylikarbodi-imidiä ja N-hydroksi-sukkinimidiä.

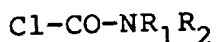
20 Yleisen kaavan IX mukaisen yhdisteen syklisoiminen yleisen kaavan VI mukaiseksi yhdisteeksi voidaan tavallisesti toteuttaa joko kuumentamalla asetyylikloridin kanssa etikkahapossa tai etikkahappoanhydridissä, tai antamalla jonkin kondensoimista edistävän aineen kuten disykloheksyylikarbodi-imidin vaikuttaa dimetyyliformamidissa lämpötilavälillä 20-300°C, tai antamalla tionyylikloridin tai fosforioksikloridin vaikuttaa mahdollisesti jossakin orgaanisessa liuottimessa kuten metyleenikloridissa tai kloroformissa.

30 2,3-pyratsiinidikarboksyylihapon anhydridiä voidaan valmistaa menetelmän mukaan, joka on selostettu julkaisussa S. Gabriel et A. Sonn, Chem. Ber., 40, 4850 (1907).

35

2) Kun molemmat symbolit R_1 ja R_2 tarkoittavat 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliä, yleisen kaavan I mukaisia uusia yhdisteitä voidaan saada antamalla karbamyylidikloridin, jonka yleinen kaava on: —

5



(XI)

jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, vaikuttaa yhdisteeseen, jonka yleinen kaava on V.

10

Tavallisesti saatetaan yleisen kaavan XI mukainen yhdiste reagoimaan yleisen kaavan V mukaisen yhdisteen alkalisuolan kanssa, joka on valmistettu mahdollisesti in situ, ja työskentely tapahtuu vedettömässä orgaanisessa liuottimessa kuten dimetyyliformamidissa tai tetrahydrofuraanissa lämpötilassa, joka on alle $60^{\circ}C$.

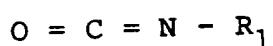
15

Reaktio voi tapahtua myös siten, että yleisen kaavan XI mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan yleisen kaavan V mukaisen yhdisteen kanssa ja työskentely tapahtuu pyridiinissä ja mukana liuoksessa on mahdollisesti jokin tertiäärinen amiini kuten trietyyliamiini.

20

3) Kun yleisessä kaavassa I R_1 tarkoittaa alkyyli- radikaalia, joka sisältää 1-4 hiiliatomia ja R_2 tarkoittaa vetyatomia, yleisen kaavan I mukaisia uusia yhdisteitä voidaan saada antamalla yleisen kaavan XII mukaisen isosyanaatin

25



(XII)

jossa R_1 tarkoittaa alkyyliä joka sisältää 1-4 hiiliatomia, vaikuttaa yleisen kaavan V mukaiseen yhdisteeseen.

30

Reaktio tapahtuu tavallisesti jossakin orgaanisessa liuottimessa kuten asetonitriilissä lämpötilavälillä $20-100^{\circ}C$ ja liuoksessa on mahdollisesti mukana jokin tertiäärinen amiini kuten trietyyliamiini.

Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan mahdollisesti puhdistaa fysikaalisin menetelmin (kuten kiteyttämällä tai kromatografisesti) tai kemiallisin menetelmin (kuten muodostamalla suoloja, kiteyttämällä nämä ja siten hajoittamalla alkalisisessa väliaineessa).

Keksinnön mukaisilla uusilla yhdisteillä on edullisia farmakologisia ominaisuuksia. Ne ovat osoittautuneet erikoisen tehokkaiksi trankviloiviksi, konvulsion vastaisiksi ja rentouttaviksi aineiksi.

Eläimillä (hiirillä) oraalisesti annettuina annoksina, joiden suuruus on 0,1-10 mg/kg, uudet yhdisteet ovat osoittautuneet tehokkaiksi erikoisesti seuraavissa kokeissa:

- Sähköshokki, tekniikan mukaan, joka on suunnilleen sama kuin julkaisussa Tedeschi et coll. J.Pharmacol. 125, 28 (1959) esitetty.

- Pentetratsolilla aiheutettu konvulsio, tekniikan mukaan joka on suunnilleen sama kuin julkaisussa Everett et Richards, J.Pharmacol, 81, 402 (1944) esitetty.

- Supramaksimaalinen sähköshokki, tekniikan mukaan, joka on sama kuin julkaisussa Swinyard et coll., J.Pharmacol 106 319 (1952) esitetty.

- Kuolleisuus strykniniin vaikutuksesta, tekniikan mukaan, joka on suunnilleen sama kuin julkaisussa F. Barzaghi et coll., Arzneimittel Forschung, 23, 683 (1973) esitetty, ja

- lokomotorinen aktiviteetti, tekniikan mukaan, joka on esitetty julkaisussa Courvoisier, Congrès des Médecins Aliéniés et Neurologistes, Tours, 8-13 kesäkuuta 1959, ja Julou, Bulletin de la Société de Pharmacie de Lille, nro 2, janvier 1967, sivu 7.

Tämän lisäksi niillä on vain hyvin heikko myrkyllisyys: niiden 50-prosenttisesti kuolettava annos (LD_{50}) on tavallisesti yli 300 mg/kg po. hiirillä.

Farmakologiset vertailukokeet

Keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden
terapeuttista aktiviteettia verrattiin FI-patentis-
ta 55659 esimerkistä 1 tunnetun yhdisteen 2-(7-kloori-
5 1,8-naftyridin-2-yyli-3-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)-
karbonyylioksi-isoindolin-1-onin vastaavaan aktiviteettiin.

Metodiikka

1. Riippumiskoe (hiirillä)

10 Hiiret pantiin riippumaan vaakasuoraan asentoon
jännitetylle metallilangalle. Katsottiin, että jokainen
eläin, joka ei onnistunut riippumaan kolmen yrityksen jäl-
keen tai joka putosi 5 tai alle 5 sekunnissa, oli neuro-
muskulaarisesti depressiivisen vaikutuksen alainen. Kaikki
15 kontrollieläimet ripustautuivat helposti lankaan, pysyivät
riippumassa ja jopa nousivat 5 tai alle 5 sekunnissa si-
ten, että ainakin toinen takajaloista kosketti lankaa.
Annosta kohden käytettiin 5 tai 6 hiirtä ja tutkittavaa
ainetta kohden 3-5 annosta. DE₅₀ on tutkittavan aineen an-
nos, joka vaikutuksen kulminaatiokohdassa aiheuttaa neuro-
20 muskulaarisesti depressiivistä aktiviteettia 50 %:lla eläi-
mistä.

2. Sähköshokin aiheuttama aggressiivisuus (hiirillä)

Uroshiiret, jotka pannaan pareittain metallilevylle
ja joille annetaan säännöllisin väliajoin sähköshokki, nou-
25 sevat takajaloilleen ja rupeavat tappelemaan 20-60 sekun-
nin kuluttua. Määrättiin annos tutkittavaa ainetta (DA₅₀),
joka 1 1/2 tunnin kuluttua aineen antamisesta suun kautta
estää tämän aggressiivisen käyttäytymisen 50 %:lla koe-
eläimistä. Annosta kohden käytettiin 5 hiiriparia ja tut-
30 kittavaa ainetta kohden 3-4 annosta.

3. Pentetratsolilla kemiallisesti aiheutettu konvulsio

Koe-eläiminä käytettiin 18-22 g painavia hiiriä.
Kaikille hiirille annettiin ihon alaisesti 150 mg/kg pente-
35 tratsolia (25 ml:aan liuosta sisältyvä yksikköannos kg koh-

den hiiren kehon painoa). Tutkittavat aineet annettiin suun kautta 1 1/2 tuntia ennen pentetratsolin antamista ja yksikköannos kg kohden hiiren painoa sisältyi 25 ml:aan liuosta. Annosta kohden käytettiin 5 hiirtä ja tutkittavaa ainetta kohden 3 annosta. Pentetratsoliruiskeen antamisen jälkeen hiiret pantiin laatikkoon, joka oli jaettu 13 cm:n levyisiin osastoihin. siten, että jokainen hiiri oli eristettynä koko tarkkailuajan. Laatikko peitettiin läpinäkyvällä levyllä. Kaikki kontrollieläimet, jotka olivat saaneet ihon alaisesti 150 mg/kg pentetratsolia, saivat vähintään 15 minuutin kuluttua enemmän tai vähemmän voimakkaita kouristuksia, jotka johtivat nopeasti kuolemaan. Hiiriä tarkkailtiin 30 minuutin ajan pentetratsoliruiskeen antamisen jälkeen. Katsottiin niiden hiirien olevan suojatut konvulsiota vastaan, jotka eivät tämän 30 minuutin aikana saaneet lainkaan kouristuksia. DA_{50} on sellainen annos tutkittavaa ainetta, joka estää pentetratsolilla aiheutetut kouristukset 50 %:lla koe-eläimistä.

4. Myrkyllisyys

Määritettiin sellainen annos tutkittavaa ainetta (DL_{50}), joka aiheuttaa kuoleman 50 %:lla koe-eläimistä. Tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

63589

Esimerkin n:o	Myrkyllisyys (hiirillä) DL ₅₀ (mg/kg p.o.)	Riippuminen (hiirillä) DE ₅₀ (mg/kg p.o.)	Sähköshokki- aggressiivisuus (hiirillä) DE ₅₀ (mg/kg p.o.)	Pentetratsoli- konvulsio (hiirillä) DE ₅₀ (mg/kg p.o.)	DE ₅₀ riipp. DE ₅₀ pentetr.	DE ₅₀ aggr. DE ₅₀ pentetr.
2	>900	tehoton arvossa 100	75	4	>25	19
3	myrkytön arvossa 900	tehoton arvossa 100	>500	70	>13	>7,1
4	myrkytön arvossa 900	9,5	12,5	0,9	10	14
esim. 3 paten- tista FI-54712	myrkytön arvossa 900	8	10	3	2,6	3,3
esim. 4 paten- tista FI-55659	myrkytön arvossa 900	1,5	0,75	0,12	12,5	6,25
esim. 14 paten- tista FI-60707	myrkytön arvossa 900	15	11,5	2,5	6	4,6

Keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden aktiviteetin absoluuttinen arvo on usein alhaisempi kuin vertailuyhdisteiden vastaava arvo. Keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on kuitenkin sellainen spesifinen vaikutus, jota vertailuyhdisteillä ei ole.

Julkaisussa Zbinden, G & Randall, L.O. *Advances in Pharmacology* 5, 213-291 (1967), joka koskee bentsodiatsepiinien ryhmään kuuluvia rauhoittavia lääkkeitä, on osoitettu vertaamalla toisiinsa hiirillä suoritettujen laboratorioskokeiden ja kliinisten kokeiden tuloksia, että rauhoittaville lääkkeille ehdotetuista kokeista on herkin ja spesifisin pentetratsolin aiheuttaman konvulsioon vastainen koe, jonka metodiikka on kuvattu julkaisussa Everett & Richards, *J.Pharmacol.*, 81, 402 (1944).

Muut käytetyt kokeet, varsinkin sähköshokilla aiheutettu aggressiivisuus (Tedeschi & al.) ja riippumiskoe ovat vähemmän spesifisiä, mutta niillä voidaan teityissä määrin täsmentää tuotteen aktiviteettispektriä. Esimerkiksi klinikoilla käytetyillä lievästi rauhoittavilla lääkkeillä kuten klooridiatsepoksidilla ja diatsepamilla on aktiviteettia annoksena, joka on vain hieman korkeampi kuin psykotrooppisten tuotteiden annos, kun taas neuroleptiset tuotteet /Julou, L & al. *Excerpta Media International Congress Series*, nr 129, pp 293-303 (1967)/, tai tuotteet, joilla terapeuttisesti käytettynä on sekundaarinen sedatiivinen vaikutus, esimerkiksi antihistamiinit /Boissier, J.R. & al., *Ann. Pharm. Franc.*, 26, 277-285 (1968)/ ovat erittäin aktiivisia, varsinkin Tedeschi & al. sähköshokilla aiheutetussa aggressiivisuuskokeessa.

Keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden vaikutuksen spesifisyys ilmenee pentetratsolilla aiheutetussa konvulsioskokeessa saadun aktiivisen annoksen ja sähköshokilla aiheutetussa aggressiivisuuskokeessa saadun aktiivisen annoksen välisestä suhteesta:

DE₅₀ aggr.

DE₅₀ pentetr.

- 5 tai riippumiskokeessa saadun aktiivisen annoksen ja pentetratsolilla aiheutetussa kokeessa saadun aktiivisen annoksen välisestä suhteesta:

DE₅₀ riipp.

- 10 DE₅₀ pentetr.

Mitä suuremmat edellä esitetyt suhteet ovat sitä suurempi on vaikutuksen spesifisyys. Edellä esitetystä taulukosta huomataan, että esillä olevan keksinnön mukaisesti valmis-

15 tetuilla yhdisteillä on lievästi rauhoittava vaikutus ja erittäin heikko sekundaarinen sedatiivinen vaikutus.

Tunnetaan ennestään 2-heterosyklyyli-3-(1-piperatsi-nyyli)karbonyylioksi-pyrroli johdannaisia, joilla on saman

20 tapainen aktiviteetti kuin keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä. Tunnettuja yhdisteitä on kuvattu FI-patenteissa 54712, 55659 ja 60707. Tunnettuihin yhdisteisiin verrattuna on keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden vaikutus selektiivisempi, mikä

25 ilmenee erittäin heikkona sekundaarisena sedatiivisena aktiviteettina.

Seuraavat esimerkit osoittavat kuinka keksintö voidaan toteuttaa käytännössä.

Esimerkki 1

30 6-(7-kloori-1,8-naftyridin-2-yyli)-7-okso-5-piperidino-karbonyylioksi-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyratsiini

Suspensioon, jossa on 5,2 g 6-(7-kloori-1,8-naftyridin-2-yyli)-7-okso-5-fenoksikarbonyylioksi-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyratsiinia 21 cm³:ssä vedetöntä dimetyyli-

35 formamidia, lisätään liuos, jossa on 3,06 g piperidiiniä 5 cm³:ssä vedetöntä dimetyyliformamidia. Reaktioseosta sekoitetaan

senjälkeen 15 min ajan noin 25°C:n lämpötilassa, minkä jälkeen lisätään 75 cm³ isopropyylioksidia. Liukenematon tuote eristetään suodattamalla, pestään 4 kertaa 10 cm³:llä isopropyylioksidia ja käsitellään sitten 100 cm³:llä metyleenikloridia. Heikko liukenematon aine erotetaan suodattamalla, minkä jälkeen saatu orgaaninen liuos pestään dekantoimalla peräkkäin 2 kertaa käyttäen 25 cm³ 1 N soodaa ja 25 cm³ vettä, kuivataan vedettömällä natriumsulfaattilla ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Uudelleen-

5 kiteyttämisen jälkeen 130 cm³:stä asetonitriiliä saadaan 2,25 g 6-(7-kloori-1,8-naftyridin-2-yyli)-7-okso-5-piperidiinikarbonyylioksi-6,7-dihydro-5H-pyrrolo/3,4-b/pyratsiinia, joka sulaa lämpötilassa 249°C.

Työskentelemällä samalla tavalla, mutta korvaamalla

15 piperidiini dimetyyliamiinilla, N-metyyllibutyyliamiinilla ja n-butyyliamiinilla, saadaan vastaavasti:

6-(7-kloori-1,8-naftyridin-2-yyli-5-dimetyyliaminokarbonyylioksi-7-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo/3,4-b/pyratsiini, sp. 270°C

20 5-(N-butyylimetyyliaminokarbonyylioksi)-6-(7-kloori-1,8-naftyridin-2-yyli)-7-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo/3,4-b/pyratsiini, sp. 234°C

5-n-butyyliaminokarbonyylioksi-6-(7-kloori-1,8-naftyridin-2-yyli)-7-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo/3,4-b/pyratsiini, sp. 264°C.

25

6-(7-kloori-1,8-naftyridin-2-yyli)-7-okso-5-fenoksi-karbonyylioksi-6,7-dihydro-5H-pyrrolo/3,4-b/pyratsiinia voidaan valmistaa lisäämällä, koko ajan sekoittaen ja piten lämpötilaa noin 5°C:ssa, 9,4 g fenyyliklooriformiaattia

30 suspensioon, jossa on 6,3 g 6-(7-kloori-1,8-naftyridin-2-yyli)-5-hydroksi-7-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo/3,4-b/pyratsiinia 63 cm³:ssä vedetöntä pyridiiniä. Kun lisääminen on päätynyt, reaktioseos kuumennetaan vähitellen aina 60°C:seen ja tämä lämpötila pidetään 1 h ajan. Reaktioseos jäähd-

35 tetään ja kaadetaan sitten 350 cm³:n päälle tislattua vettä

ja lämpötila pidetään noin 10°C:ssa. Liukenematon tuote erotetaan suodattamalla, pestään peräkkäin 120 cm³:llä vettä, 40 cm³:llä asetonitriiliä ja 40 cm³:llä isopropyylioksidia. Kuivauksen jälkeen saadaan 7,2 g 6-(7-kloori-1,8-naftyridin-2-yyli)-7-okso-5-fenoksikarbonyylioksi-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyratsiinia, joka sulaa 270°C:ssa.

6-(7-kloori-1,8-naftyridin-2-yyli)-5-hydroksi-7-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyratsiinia voidaan valmistaa lisäämällä koko ajan sekoittaen ja pitäen lämpötila noin 3°C:ssa, 0,97 g kaliumboorihydridiä suspensioon, jossa on 7,45 g 6-(7-kloori-1,8-naftyridin-2-yyli)-5,7-dioksi-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyratsiinia 288 cm³:ssä seosta dioksaani-metanoli (tilavuudet 50:50). Sekoitetaan 2 h noin 3°C:ssa ja liukenematon tuote erotetaan sen jälkeen suodattamalla, pestään peräkkäin 24 cm³:llä seosta dioksaani-metanoli (tilavuudet 50:50), 24 cm³:llä vettä, 24 cm³:llä seosta dioksaani-metanoli (tilavuudet 50:50) ja 12 cm³:llä isopropyylioksidia. Kuivauksen jälkeen saadaan 5,3 g 6-(7-kloori-1,8-naftyridiini-2-yyli)-5-hydroksi-7-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyratsiinia, joka sulaa 270°C:ssa hajoten.

6-(7-kloori-1,8-naftyridin-2-yyli)-5,7-dioksi-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyratsiinia voidaan valmistaa lisäämällä vähin erin ja lämpötilassa noin 15°C, 32 g 6-(7-hydroksi-1,8-naftyridiini-2-yyli)-5,7-dioksi-6,7-dihydro-4H-pyrrolo[3,4-b]pyratsiinia liuokseen, jossa on 3,8 cm³ dimetyyliformamidia 128 cm³:ssä fosforioksikloridia. Kun lisääminen on päättynyt, reaktioseos kuumennetaan pystyjäähdytysolosuhteissa 1/2 h, jäähdytetään ja kaadetaan pienin erin murskatun jään päälle, jota on 1,3 kg. Liukenematon tuote erotetaan suodattamalla ja pestään vedellä siksi kunnes pesuvesien pH on 5. Kuivauksen jälkeen saadaan 21,3 g 6-(7-kloori-1,8-naftyridin-2-yyli)-5,7-dioksi-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyratsiinia, joka sulaa 340°C:ssa hajoten.

6-(7-hydroksi-1,8-naftyridin-2-yyli)-5,7-dioksi-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyratsiinia voidaan valmistaa kuu-

mentamalla pystyjäähdytysolosuhteissa suspensiota, jossa on 22,4 g 2-amino-7-hydroksi-1,8-naftyridiiniä ja 23 g 2,3-pyratsiinidikarboksyylihapon anhydridiä 280 cm³:ssä etikkahappoa. Kun reaktioseosta on kuumennettu 1 h pystyjäähdyt-

5 täjän kanssa, seos jäähdytetään noin 30°C:een ja siihen lisätään 280 cm³ etikkahapon anhydridiä. Reaktioseosta kuumennetaan uudestaan pystyjäähdyttäjän kanssa 10 min sitten se jäähdytetään noin 20°C:een. Liukenematon tuote erotetaan suodattamalla, pestään 40 cm³:llä etikkahappoa ja

10 200 cm³:llä isopropyylioksidia. Kuivauksen jälkeen saadaan 32,1 g 6-(7-hydroksi-1,8-naftyridin-2-yyli)-5,7-dioksi-6,7-dihydro-5H-pyrrolo/3,4-b/pyratsiinia, joka sulaa 373°C:ssa.

2-amino-7-hydroksi-1,8-naftyridiiniä voidaan valmis-

15 taa menetelmän mukaan, joka on esitetty julkaisussa S. Carbonei et al. Gazz. Chim. Ital. 95, 1498 (1965).

Esimerkki 2

6-(7-kloori-1,8-naftyridin-2-yyli)-5-dimetyyli-
aminokarbonyylioksi-7-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo-
 20 /3,4-b/pyratsiini

Suspensioon, jossa on 4,7 g 6-(7-kloori-1,8-naftyridin-2-yyli)-5-hydroksi-7-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo/3,4-b/-pyratsiinia seoksessa, joka sisältää 47 cm³ vedetöntä metyleenikloridia ja 16 cm³ vedetöntä pyridiiniä, lisätään pe-

25 räkkäin 4,85 g dimetyylikarbamyylidikloridia, sitten 4,55 g trietyyliamiinia. Sen jälkeen kuumennetaan reaktioseosta pystyjäähdyttäjän kanssa 2 h, jäähdytetään ja kaadetaan sitten 180 cm³:n päälle vettä. Kevyt liukenematon osa erotetaan suodattamalla, vesikerros erotetaan dekantoinnalla ja pestään

30 peräkkäin seuraavien dekantointien avulla 2 kertaa 50 cm³:llä metyleenikloridia. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestään dekantoinnalla peräkkäin 2 kertaa 30 cm³:llä 1 N soodaa, sitten 2 kertaa 30 cm³:llä vettä, kuivataan vedettömällä natriumsulfaatilla, johon on lisätty väriä poistavaa hiiltä,

35 suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin vähennetyssä paineessa.

Saatu jäännös otetaan 20 cm³:iin asetonitriiliä ja liukenematon aine erotetaan suodattamalla ja pestään 3 kertaa 2 cm³:llä asetonitriiliä. Uudelleenkiteytetään tämä aine 14 cm³:stä dimetyyliformamidia ja saadaan 4,1 g solvatoitua ainetta. Se liuotetaan noin 70-asteiseen dimetyyliformamidiin, jota on 100 cm³. Näin saatu liuos kaadetaan 1200 cm³:n päälle vettä ja liukenematon aine erotetaan suodattamalla ja pestään 5 kertaa 20 cm³:llä vettä. Kuivattua saadaan 3,6 g 6-(7-kloori-1,8-naftyridin-2-yyli)-5-dimetyyliaminokarbonyylioksi-7-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyratsiinia, joka sulaa 270°C:ssa.

Esimerkki 3

5-(N-butyylimetyyli)aminokarbonyylioksi-6-(7-kloori-1,8-naftyridin-2-yyli)-7-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyratsiini

Työskennellään kuten esimerkissä 2, mutta lähtöaineina on 4,7 g 6-(7-kloori-1,8-naftyridin-2-yyli)-5-hydroksi-7-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyratsiinia ja 6,23 g N-butyylimetyyliamidikloridia seoksessa, jossa on 47 cm³ metyleenikloridia ja 16 cm³ pyridiiniä sekä 4,55 g trietyyliamiinia, ja saadaan uudelleenkiteyttämisen jälkeen 65 cm³:stä asetonitriiliä 3,9 g 5-(N-butyylimetyyli)aminokarbonyylioksi-6-(7-kloori-1,8-naftyridin-2-yyli)-7-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyratsiinia, joka sulaa 234°C:ssa.

Esimerkki 4

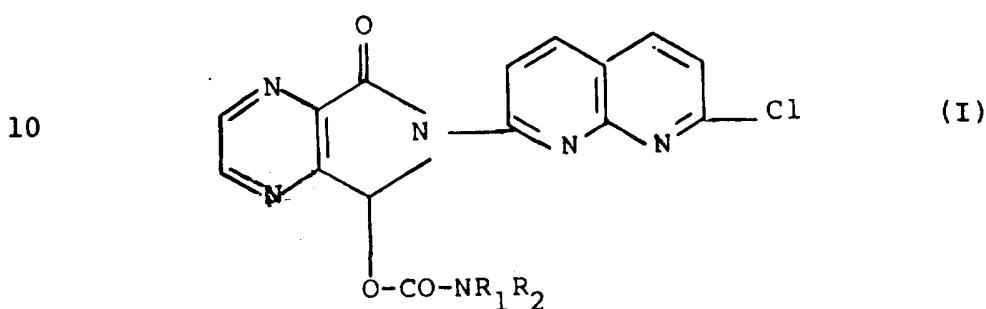
5-n.butyyliminokarbonyylioksi-6-(7-kloori-1,8-naftyridin-2-yyli)-7-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyratsiini

Suspensioon, jossa on 7,8 g 6-(7-kloori-1,8-naftyridin-2-yyli)-5-hydroksi-7-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyratsiinia 156 cm³:ssä vedetöntä asetonitriiliä, lisätään 5 g n.butyylimetyyliisosyanaattia ja seosta kuumennetaan pystyjäähdyttäjän kanssa 7 h ajan. Liukenematon tuote erotetaan suodattamalla ja pestään 2 kertaa 10 cm³:llä vedetöntä asetonitriiliä. Saatu tuote liuotetaan 430 cm³:iin metyleenikloridia

ja tuloksena oleva liuos pestään dekantoimalla peräkkäin 85 cm³:llä 0,1 N soodaa ja 85 cm³:llä vettä. Kuivataan ja konsentroidaan sen jälkeen orgaaninen faasi vähennetys-
sä paineessa (20 mm Hg). Uudelleenkiteytetään saatu jäännös 230 cm³:stä asetonitriiliä ja saadaan 5,2 g 5-n.butyyli-
aminokarbonyylioksi-6-(7-kloori-1,8-naftyridin-2-yyli)-7-
okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo/3,4-b/pyratsiinia, joka sulaa 264°C:ssa.

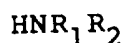
Patenttivaatimus.

Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten 6-(7-kloori-
1,8-naftyridin-2-yyli)-5-(karbamoyylioksi)-7-okso-6,7-di-
5 hydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyratsiinien valmistamiseksi, joiden
kaava on



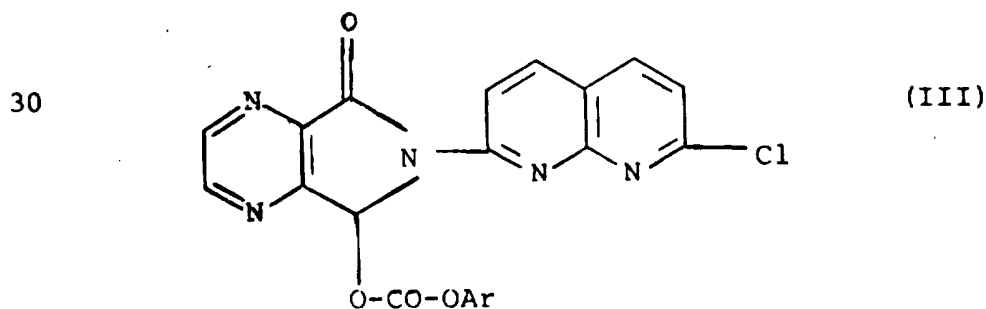
jossa R_1 tarkoittaa 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää
20 ja R_2 on vetyatomi tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä,
tunnetaan siitä, että

1: amiini, jonka kaava on



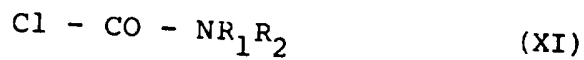
(II)

25 jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan
reagoimaan 6-(7-kloori-1,8-naftyridin-2-yyli)-5-okso-pyrrolo-
[3,4-b]pyratsiinin kanssa, jonka kaava on

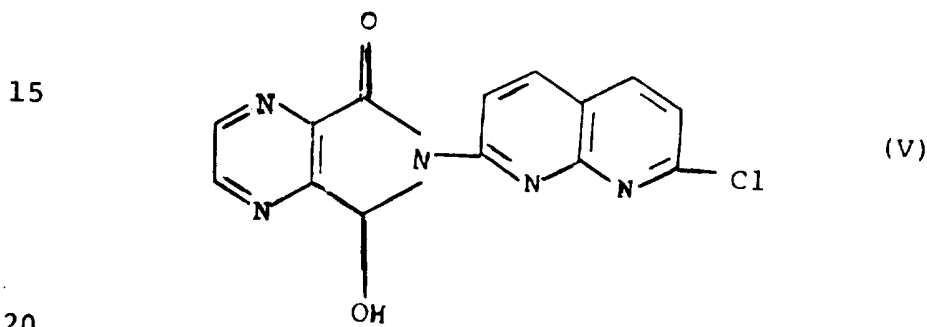


jossa Ar on fenyylliryhmä, joka voi olla substituoitu 1-4 hiiliatomia sisältävällä alkyyliryhmällä tai nitroryhmällä, saatu yhdiste eristetään ja haluttaessa muutetaan happoadditiosuolakseen, tai

- 5 2: kun R_1 ja R_2 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, tarkoittavat 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, karbamyylidikloridi, jonka kaava on



- 10 saatetaan reagoimaan 2-(5-okso-7-hydroksi-pyrrolo[3,4-b]pyratsin-6-yyli)-7-kloori-1,8-naftyridiinin kanssa, jonka kaava on



ja saatu yhdiste eristetään tai

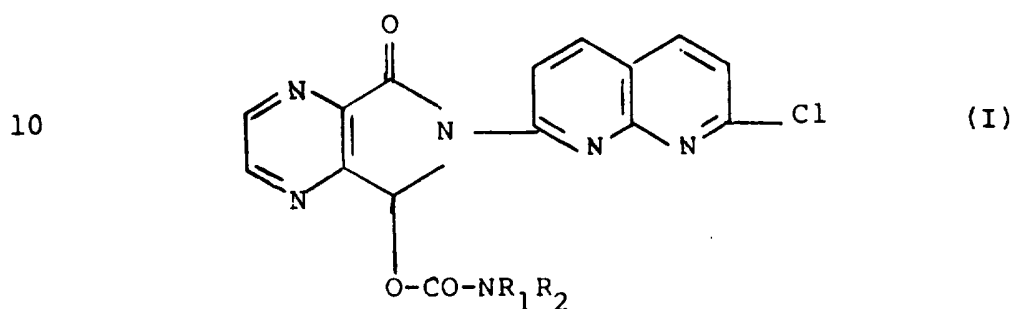
- 25 3: kun R_1 tarkoittaa 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, ja R_2 on vetyatomi, isosyanaatti, jonka kaava on



- 30 saatetaan reagoimaan kaavan (V) mukaisen 2-(2-hydroksi-5-okso-pyrrolo[3,4-b]pyratsin-6-yyli)-7-kloori-1,8-naftyridiinin kanssa ja saatu yhdiste eristetään.

Patentkrav

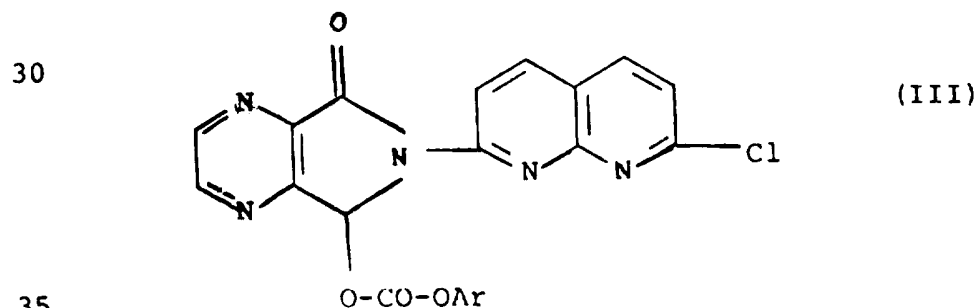
Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5-karbamoyloxi-7-oxo-
 5 6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyraziner med formeln



vari R_1 betecknar en alkylgrupp med 1-4 kolatomer och R_2
 är en väteatom eller en alkylgrupp med 1-4 kolatomer,
 20 k ä n n e t e c k n a t därav, att
 1: en amin med formeln

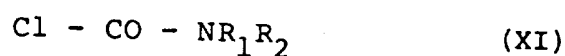


25 vari R_1 och R_2 har ovan angiven betydelse, omsättes med en
 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5-oxo-pyrrolo[3,4-b]pyrazin
 med formeln

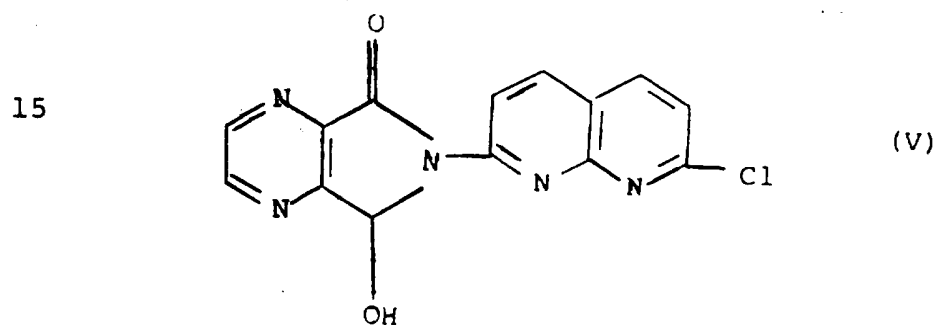


vari Ar är en fenylgrupp, vilken kan vara substituerad med en alkylgrupp med 1-4 kolatomer eller en nitrogrupp, den erhållna föreningen isoleras och, om så önskas, omvandlas till sitt syraadditionssalt, eller

- 5 2: då R_1 och R_2 , vilka kan vara lika eller olika, betecknar en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, en karbamylklorid med formeln

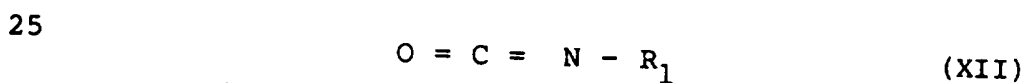


- 10 omsättes med en 2-(5-oxo-7-hydroxi-pyrrolo[3,4-b]pyrazin-6-yl)-1,8-naftyridin med formeln



20 och den erhållna produkten isoleras eller

- 3: då R_1 betecknar en alkylgrupp med 1-4 kolatomer och R_2 är en väteatom, ett isocyanat med formeln



omsättes med en 2-(2-hydroxi-5-oxopyrrolo[3,4-b]pyrazin-6-yl)-1,8-naftyridin med formeln (V) och den erhållna föreningen isoleras.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 54 712, 55 696, 60 707 (C 07 D 471/04, 519/00).