



C (45) Patenti myllyntetty
Patent publicerad 10 01 1989
(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 D 471/04
// (C 07 D 471/04, 221:00, 221:00)

SUOMI-FINLAND

(FI)

**Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patentihakemus - Patentansökningsdag	843098
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	07.08.84
(23) Alkuperäpäivä - Giltighetsdag	07.08.84
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	09.02.85
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.09.88
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	08.08.83
USA(US) 521293 Toteennäytetty-Styrkt	

(71) Sterling Drug Inc., 90 Park Avenue, New York, New York, USA(US)

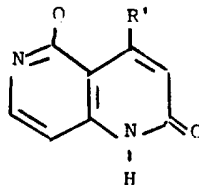
(72) George Yohe Leshner, East Greenbush, New York,
Baldev Singh, East Greenbush, New York, USA(US)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 1,6-naftyridin-2(1H)-
-onijohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya
terapeutiskt användbara 1,6-naftyridin-2(1H)-onderivat

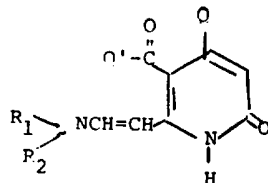
(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee 4-R'-5-Q-1,6-naftyridin-2(1H)-oneja (I),



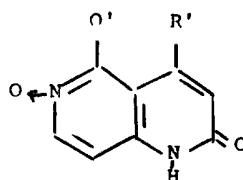
I

jossa R' on vety tai metyyli ja Q on hydroksimetyyli, 1-hydroksi-
etyyli, alkanoyylioksimetyyli tai 1-alkanoyylioksietyyli. Näitä yhdis-
teitä valmistetaan antamalla ensin 4-R'-5-asetyyli (tai n-propanoyyli)
-6- λ^2 -(di-alempialkyyliamino)-2(1H)-pyridinonin (III)



III

reagoida hydroksyyliamiinin tai sen suolan kanssa, jolloin saadaan 4-R'-
5-Q'-1,6-naftyridin-2(1H)-oni-6-oksidia (II),

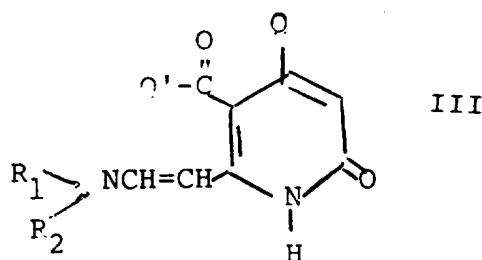
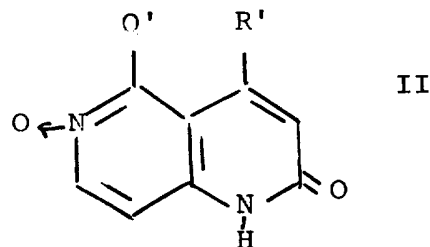
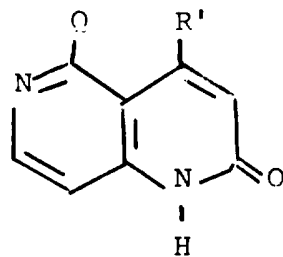


II

jossa R' on edellä määritelty ja Q' on metyyli tai etyyli; seuraavaksi yhdisteen II annetaan reagoita alkanoylihydroanhydridin kanssa, jolloin saadaan yhdistettä I, jossa Q on alkanoylioksimetyyli tai l-alkanoylioksimetyyli; ja sitten hydrolysoidaan mainittu alkanoylioksimetyyli- tai -etyyliyhdiste, jolloin saadaan yhdistettä I, jossa Q on hydroksimetyyli tai l-hydroksimetyyli. Yhdisteillä II ja I, joissa Q on hydroksimetyyli, l-hydroksimetyyli tai alkanoylioksimetyyli, on käyttöä sydänlääkkeinä.

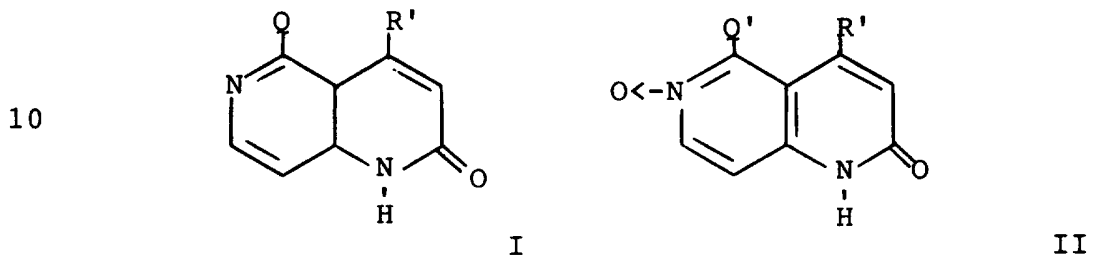
(57) Sammandrag

Uppfinningen hänför sig 4-R'-5-Q-1,6-naftyridin-2(lH)-oner (I) med formeln I vari R' är väte eller metyl och Q är hydroximetyl, l-hydroxietyl, alkanoyloximetyl eller l-alkanoyloxietyl. Dessa föreningar framställs genom att man först reagerar 4-R'-5-acetyl (eller n-propanol)-6-/2-(dilatgre-alkylamino/-2(lH)-pyridinon med formeln III med hydroxylamin eller med ett salt därav för erhållande av 4-R'-5-Q'-1,6-naftyridin-2(lH)-on-6-oxid med formeln II vari R' är som ovan definierats och Q' är metyl eller etyl; och sedan reagerar föreningen II med en alkansyraanhydrid för erhållande av föreningen med formeln I, vari Q är alkanoyloximetyl eller l-alkanoyloxietyl; och därefter hydrolyserar nämnda alkanoyloximetyl- eller -etylförening för erhållande av föreningen I, vari Q är hydroximetyl eller l-hydroxietyl. Föreningarna II och I, vari Q är hydroximetyl, l-hydroxietyl eller alkanoyloximetyl finner användning som hjärtmediciner.



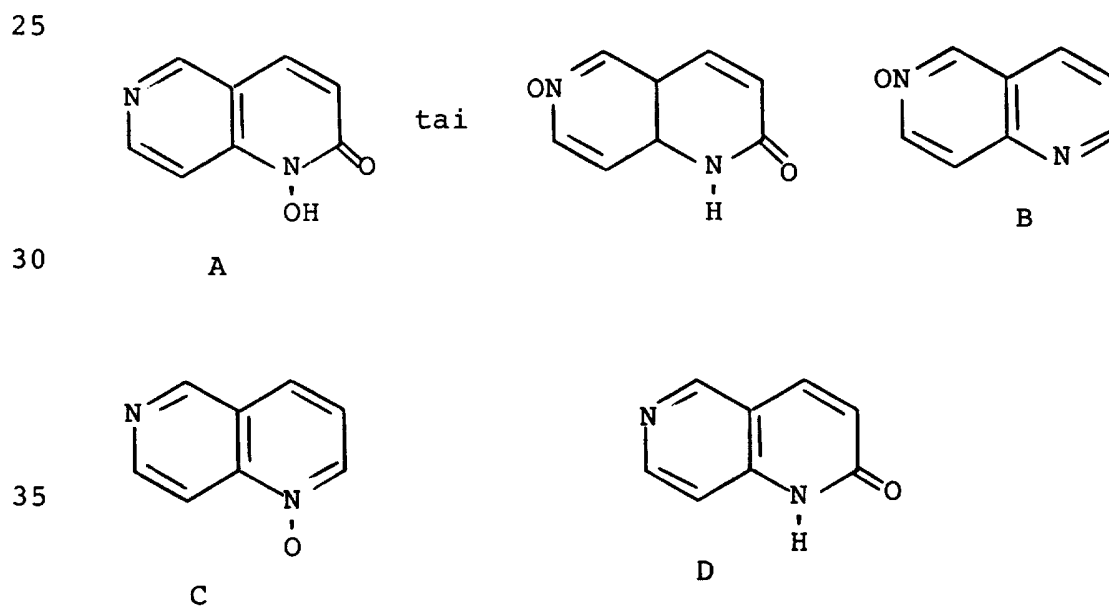
Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 1,6-naftyridin-2(1H)-onijohdannaisten valmistamiseksi

Keksintö koskee menetelmää uusien kaavojen I ja II
5 mukaisten 1,6-naftyridin-2(1H)-onijohdannaisten ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi,



joissa kaavoissa R' on vety tai metyyli, Q on hydroksi-
15 metyyli, 1-hydroksietyyli tai alkanoyylioksimetyyli ja Q' on metyyli tai etyyli. Näillä yhdisteillä on kardiotoninen vaikutus.

Julkaisussa Chemical Abstracts 72, 12,615d (1970) re-
feroidusta julkaisuista "Chemotherapeutics. IV. 1,6-Naphthy-
20 rindine N-oxides. Takahashi Torizo; Hamada Yoshiki; Takeuchi Isao; Uchiyama Hideko (Fac. Pharm. Meijo Univ., Nagoya, Japan) ja Yaukgaku Zasshi 1969, 89 (9), 1260-5 (Japan) tunnetaan 1,6-naftyridiinijohdannaisia, joiden kaa-
vat on



On tutkittu kyseisten yhdisteiden muodostamista erilaisissa reaktio-olosuhteissa saattamalla vetyperoksidi reagoimaan 1,6-naftyridiinin kanssa etikkahappoliuoksessa.

Yhdisteiden rakenteet on määritetty IR-, UV- ja NMR-
5 spektrien avulla käyttäen kemiallisia menetelmiä, kuten pelkistämistä Raney-nikkelillä. Lisäksi on yhdisteiden A, B ja C bakteerinvastaisia ominaisuuksia tutkittu.

Julkaisussa Chem. Pharm. Bull. 20, 2264 (1972) kuvataan 2-hydroksi-3-metyyli-1,6-naftyridiinin 3-metyyli-1,6-
10 naftyridin-2(1H)-onin tautomeerinen muoto valmistusta kahdessa vaiheessa fotosyklisoimalla ensin N-(4-pyridinyyli)-metakryyliamidia 1,2,3,4-tetrahydro-3-metyyli-2-okso-1,6-naftyridiinin muodostamiseksi ja dehydrogenoimalla sitten mainittua tetrahydro-yhdistettä kuumentamalla sitä etikka-
15 hapossa.

Nyt on havaittu, että kaavojen I ja II mukaisilla uusilla yhdisteillä ja niiden happoadditiosuoloilla on erinomainen kardiotoninen vaikutus.

Edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat ne, jois-
20 sa R' on vety, ja Q on hydroksimetyyli tai alkanoyylioksi-metyyli, jolloin alkanoyylissä on 1-6 hiiliatomia.

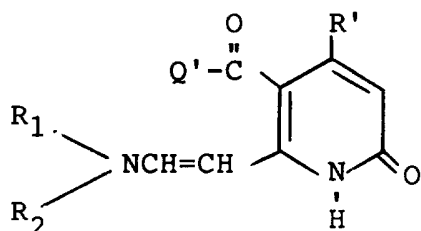
Edullisia kaavan II mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa R' on vety.

Termillä "alkanoyyli" tarkoitetaan alkanoyyliradikaalia, jossa on 1-8 hiiliatomia, ja joka voi olla suoraketjuinen tai haarautunut, esim. formyyli, asetyyli, propionyyli (n-propanoyyli), buturyyli (n-butanoyyli), iso-butyryyli (2-metyyli-n-propanoyyli), kaproyyli (n-heksanoyyli) tai kaprylyyli (n-oktanoyyli).

30 Termillä "alempi alkyyli" tarkoitetaan alkyyliradikaalia, jossa on 1-4 hiiliatomia, ja joka voi olla suoraketjuinen tai haarautunut, esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, 2-butyli tai isobutyli.

Kaavojen I ja II mukaisia 1,6-naftyridin-2(1H)-onijohdannaisia ja niiden happoadditiosuoloja voidaan valmistaa siten, että yhdiste, jonka kaava on

5



III

jossa R' ja Q' tarkoittavat samaa kuin edellä ja R₁ ja R₂ tarkoittavat alempaa alkyyliä, saatetaan reagoimaan hydroksyyliamiinin tai sen suolan kanssa, jolloin saadaan kaavan 10 II mukainen yhdiste, ja haluttaessa saatu kaavan II mukainen yhdiste, jossa Q' on metyyli, saatetaan reagoimaan alkaanihappoanhydridin kanssa, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa Q on alkanoyylioksimetyyli, tai saatu kaavan II mukainen yhdiste, jossa Q' on etyyli, saata- 15 tetaan reagoimaan alkaanihappoanhydridin kanssa ja saatu yhdiste hydrolysoidaan, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa Q on 1-hydroksietyyli, ja haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa Q on alkanoyylioksimetyyli, hydrolysoidaan, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, 20 jossa Q on hydroksimetyyli, ja/tai haluttaessa saatu vapaa emäs muutetaan happoadditiosuolaksi.

4-R'-5-asetyyli (tai n-propanoyyli)-6- \square 2-(di-alempi-alkyyli-amino)etenyyli \square 2 (1H)-pyridinonin (III) reaktio- 25 hydroksyyliamiinin tai sen suolan kanssa 4-R'-5-Q'-1,6-naftyridin-2(1H)-oni-6-oksidin valmistamiseksi suoritetaan sekoittamalla reagensseja huoneen lämpötilassa tai kuumentamalla seos noin 100°C:seen mikäli se liuottamisen ja reaktion suorittamiseksi on välttämätöntä. Reaktio suori- 30 tetaan sopivasti käyttämällä hydroksyyliamiini-hydrokloridia vedessä tai vesipitoisessa väliaineessa, joka sisältää muita veteen sekoittuvia liuottimia, esim. etikkahappoa, metanolia, tai kloorivetyhapon vesiliuoksessa, esim. 6-normaalissa HCl:ssä, ja edullisesti eristämällä yhdiste II hydrokloridisuolana.

35 4-R'-5-Q'-1,6-naftyridin-2(1H)-oni-6-oksidin (II) muuttaminen 4-R'-5-Q-naftyridin-2(1H)-oniksi (I) suorite-

taan kuumentamalla yhdistettä II alkaanihappoanhydridin kanssa, edullisesti käyttämällä ylimäärin anhydridiä liuottimena, mikäli tarpeellista. Reaktiolämpötila voi olla noin 70°C-150°C, edullisesti noin 90°C-150°C. Mainitussa reaktiossa muodostuu kaavan I mukaisia estereitä, joissa Q on alkanoyylioksimetyyli tai 1-alkanoyylioksimetyyli. Vastavia alkoholeja (I, jossa Q on hydroksimetyyli tai 1-hydroksimetyyli) valmistetaan hydrolysoimalla mainitut esterit, edullisesti kuumentamalla vesipitoisen alkalien kanssa.

10 Lähtöaineina käytettäviä 4-R'-5-asetyyli (tai n-propanoyyli)-6-[2-(di-alempialkyyli-amino)etenyyli]-2(1H)-pyridinoneja (III) kuvataan US-patenttihakemuksessa 832729, jätetty 28. heinäkuuta 1983, ja niitä valmistetaan antamalla 4-R'-5-asetyyli (tai n-propanoyyli)-6-metyyli-2(1H)-pyridinonin reagoita di-(alempialkyyli)formamidi-di(alempialkyyli)asetaalien kanssa sekoittamalla reagensseja noin 35-100°C:ssa.

4-R'-5-asetyyli (tai n-propanoyyli)-6-metyyli-2(1H)-pyridinonien valmistus on kuvattu edellä mainitussa patenttihakemuksessa.

5-asetyyli (tai n-propanoyyli)-6-metyyli-2(1H)-pyridinonin tai 5-asetyyli-(tai n-propanoyyli)-4,6-dimetyyli-2(1H)-pyridinonin valmistus suoritetaan kuumentamalla noin 100°C-150°C:ssa 2-(RCO)-1-metyyli-eteeniimiiniä (R on alempi alkyyli) alempi-alkyyli-, edullisesti metyyli- tai etyyli-2-propionaatin tai vastaavasti-2-butionaatin kanssa sopivassa liuottimessa tai ilman sitä.

2-(RCO)-1-metyyli-eteeniimiinivälituotteet ovat yleisesti tunnettuja yhdisteitä, joita valmistetaan tavanomaisiin menetelmin.

Kaavojen I ja II mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia sekä vapaana emäsmuotona että happoadditiosuolojen muodossa. Happoadditiosuolat ovat yksinkertainen ja sopiva käyttömuoto. Happoadditiosuolojen valmistamiseen käytetään ensisijaisesti happoja, jotka muodostavat vapaan emäksen kanssa farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja. Kaavojen I

ja II mukaisia yhdisteitä käytetään sopivasti vapaana emäksenä tai hydrokloridiadditiosuolana. Muita sopivia farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ovat ne, joita on valmistettu epäorgaanisten happojen kuten rikkihapon, fosforihapon ja sulfamiinihapon kanssa; ja orgaanisten happojen kuten etikkahapon, sitruunahapon, maitohapon, viinihapon, metaanisulfonihapon, etaanisulfonihapon, bentseenisulfonihapon, p-tolueenisulfonihapon, sykloheksyyliisulfamidihapon, kiniinihapon, ja näiden kaltaisten happojen kanssa, jotka muodostavat vastaavasti sulfaattia, fosfaattia, sulfanaattia, asetaattia, sitraattia, laktaattia, tartraattia, metaanisulfonaattia, etaanisulfonaattia, bentseenisulfonaattia, p-tolueenisulfonaattia, sykloheksyyliisulfamaattia ja kinaattia.

Mainittujen emäksisten yhdisteiden happoadditiosuoloja valmistetaan liuottamalla vapaa emäs vesiliuokseen, vesipitoiseen alkoholiliuokseen tai muihin sopiviin liuottimiin, joissa on sopivaa happoa, ja suola eristetään haihuttamalla liuos kuiviin, tai antamalla vapaan emäksen ja hapon reagoida orgaanisessa liuottimessa, jossa tapauksessa suola erottuu suoraan tai sitä voidaan saada konsentroimalla liuos.

Kaikki happoadditiosuolat ovat käyttökelpoisia vapaan emäsmuodon lähtöaineina siinäkin tapauksessa, että tiettyä suolaa sinänsä halutaan ainoastaan välituotteena kuten esimerkiksi muodostettaessa suolaa vain puhdistus- tai identifioimistarkoituksiin, tai käytettäessä sitä välituotteena valmistettaessa farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ioniviahntomenetelmin.

Kaavojen I ja II mukaisten yhdisteiden ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen käyttökelpoisuutta kardiotonisina aineina osoittaa niiden tehokkuus farmakologisissa standardikokeissa, esimerkiksi niiden aiheuttaessa merkittävää supistusvoiman lisääntymistä eristetyssä kissan tai marsun eteis- ja nystylihaksessa ja/tai aiheuttaessa merkittävää sydämen supistusvoiman li-

sääntymistä nukutetulla koiralla muutosten sydämen sykintänopeuden ja verenpaineen osalta ollessa vähäiset tai minimaaliset. Yksityiskohtaiset selostukset näistä koemenetelmistä ilmenevät US-patentista 4 072 746, julkaistu helmikuun 7 päivänä 1978.

Kokeiden tapahtuessa menetelmällä, jossa käytettiin eristettyä marsun eteis- ja nystylihasta, kaavojen I ja II mukaisten yhdisteiden tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen todettiin annoksina 1, 3, 10, 10 30 ja/tai 100 µg/ml aiheuttavan merkittävää, se on yli 30 %:n lisääntymistä nystylihaksen voimakkuudessa ja merkittävää lisääntymistä, se on, yli 30 %:n lisääntymistä oikean eteislihaksen voimakkuudessa, aiheuttaen prosentuaalisesti vähäistä lisääntymistä oikean eteisen sykintänopeudessa. Esimerkiksi, suoritettaessa kokeita käyttämällä yhtä tai useampaa mainituista annosmääristä tämän mainitun marsukokeen menetelmän yhteydessä saatiin taulukossa A esitetyt tulokset. Esimerkkikoodit viittaavat jäljempänä esitettyihin esimerkkeihin.

Taulukko A

		<u>Kardiotoninen vaikutus in vitro</u>				
		<u>Annos</u>	<u>Prosentuaalinen lisääntyminen</u>			
5	<u>Esimerkki</u>	<u>µg/ml</u>	<u>RAR^a</u>	<u>RAF^b</u>	<u>PMF^c</u>	<u>N^d</u>
	A-1	10	20	65	47	3/5
		30	20	48	33	3/5
	A-2	100	11	22	45	3/5
	B-1	10	38	56	56	3/5
10		30	63	195	96	3/5
		100	78	321	120	3/5
	B-2	3	13	27	34	6/10
		10	22	41	73	6/10
	B-3	1	15	38	58	3/5
15		10	26	110	143	3/5
		30	41	269	196	3/5
	B-4	10	22	67	93	3/2
		30	30	134	131	3/3
		100	35	245	186	3/3

- 20 a) Oikean eteisen sykintänopeus
 b) Oikean eteislihaksen voimakkuus
 c) Nystylihaksen voimakkuus
 d) Preparaattien lukumäärä

25 Välituotteena käytettävän 5-[1-(asetyylioksi)etyyli]-1,6-naftyridin-2(1H)-onin, todettiin olevan inaktiivinen suoritettaessa kokeet mainitussa marsu-kokeessa annoksien 10, 30 ja 100 µm/ml.

30 Suoritettaessa kokeet menetelmällä, jossa käytettiin nukutettua koira, kaavojen I ja II mukaisten yhdisteiden todettiin annoksien 0,10, 0,30, 1,0 ja/tai 3,0 mg/kg laskimonsisäisesti annettuina aiheuttavan merkittävää lisääntymistä, se on, yli 25 %:n tai suurempaa lisääntymistä sydämen supistumisvoimassa tai sydämen supistuvuudessa, muutosten sydämen sykintänopeuden ja verenpaineen osalta ollessa vähäiset. Esimerkiksi, suoritettaessa kokeita käyttämällä

yhtä tai useampaa mainituista annosmääristä tämän menetelmän yhteydessä, esimerkkien A-1, A-2, B-2, B-3 ja B-4 yhdisteiden todettiin aiheuttavan noin 27 %:n - 266 %:n supistumisvoiman lisääntymisiä ja vähäisiä muutoksia sydämen sykintänopeuden ja verenpaineen osalta, sydämen supistusvoiman lisääntymisten ollessa laskimon sisäisenä annoksena 0,30 mg/kg annettuna esimerkkien A-1, A-2, B-2, B-3 ja B-4 yhdisteiden osalta vastaavasti 77 %, 53 %, 50 %, 109 % ja 42 %.

10 Kaavan I tai II mukaista yhdistettä tai sen suolaa annetaan normaalisti suun kautta tai parenteraalisesti hyvin erilaisina annostusmuotoina. Kiinteitä suun kautta annettavia yhdistelmiä ovat puristetut tabletit, pillerit, jauheet ja rakeet. Sellaisissa kiinteissä yhdistelmissä
15 ainakin yhtä vaikuttavista yhdisteistä on seoksena ainakin yhden inertin laimentimen kuten tärkkelyksen, kalsiumkarbonaatin, sakkaroosin tai laktoosin kanssa. Nämä yhdistelmät voivat sisältää myös muita lisäaineita kuin inerttejä laimentimia, esim. liukastusaineita, kuten magnesiumstea-
20 raattia, talkkia ja näiden kaltaisia aineita.

Nestemäisiä suun kautta annettavia yhdistelmiä ovat farmaseuttisesti hyväksyttävät emulsiot, liuokset, suspensiot, siirapit ja eliksiirit, jotka sisältävät inerttejä laimentimia, joita yleisesti alalla käytetään, kuten vettä
25 ja nestemäistä parafiinia. Inerttien laimentimien ohella sellaiset yhdistelmät voivat sisältää myös apuaineita, kuten kostutus- ja suspendointiaineita, ja makeutusaineita, aromiaineita, hajusteita ja suoja-aineita. Suun kautta annettavia yhdistelmiä ovat myös absorboivasta aineesta kuten
30 gelatiinista valmistetut kapselit, jotka sisältävät maitta aktiivista aineosaa laimentimien tai apuaineiden kanssa tai ilman näitä lisäyksiä.

Parenteraalisesti annettavia valmisteita ovat steriilit vesipitoiset, vesipitoisten orgaanisten liuottimien, ja
35 orgaanisten liuottimien liuokset, suspensiot ja emulsiot.

Esimerkkejä orgaanisista liuottimista tai suspendointiväli-
aineista ovat propyleeniglykoli, polyetyleeniglykoli, kas-
viöljyt kuten oliiviöljy ja ruiskutuskelpoiset orgaaniset
esterit kuten etyylioleaatti. Nämä yhdistelmät voivat si-
5 sältää myös apuaineita, kuten stabilointi-, suoja-, kostu-
tus-, emulgointi- ja dispergointiaineita.

Ne voivat olla steriloituja valmisteita, jotka on
saatu esimerkiksi suodattamalla bakteereja pidättävän
suodattimen läpi, sekoittamalla yhdistelmien joukkoon ste-
10 rilointiaineita, säteilyttämällä tai kuumentamalla. Ne
voivat olla myös valmistettuina steriilien kiinteiden yh-
distelmien muotoon, jotka voidaan liuottaa steriiliin ve-
teen tai johonkin muuhun steriiliin ruiskutuskelpoiseen
väliaineeseen välittömästi ennen käyttöä.

15 Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

A. 4-R'-5-Q'-1,6-naftyridin-2(1H)-oni-5-oksidi

A-1. 5-etyyli-1,6-naftyridin-2(1H)-oni-6-oksidi

Seosta, jossa oli 35 g 5-propanoyyli-6-(2-dimetyyli-
aminoetenyyli)-2(1H)-pyridinonia, 21 g hydroksyyliamiini-
20 hydrokloridia ja 200 ml vettä, sekoitettiin huoneen lämpö-
tilassa 5 tuntia ja annettiin olla paikollaan huoneen läm-
pötilassa yön ajan (noin 15 tuntia). Keltainen kiteinen
tuote koottiin talteen ja kuivattiin vakuuissa 95°C:ssa.
Emälius haihdutettiin kuiviin ja kiinteätä jäännöstä kä-
25 siteltiin 50 ml:n kanssa vettä. Lisää kiteistä tuotetta
koottiin talteen, pestiin etanolilla ja kuivattiin vakuu-
missa 95°C:ssa. Yhdistetty kiteinen tuote, 5-etyyli-1,6-
naftyridin-2(1H)-oni-6-oksidi sulii hemihydraattinaan 262-
264°C:ssa hajoten. Emäliuoksesta saatiin vielä 2,4 g tuo-
30 tetta, sp. 260-262°C.

5-etyyli-1,6-naftyridin-2(1H)-oni-6-oksidin happo-
additiosuoloja valmistetaan mukavasti lisäämällä seokseen,
jossa on 1 g 5-etyyli-1,6-naftyridin-2(1H)-oni-6-oksidia
noin 20 ml:ssa vesipitoista metanolia, sopivaa happoa,
35 esim. metaanisulfonihappoa, väkevää rikkihappoa, väkevää
fosforihappoa, kunnes pH on noin 2-3, jäädyttämällä seos osit-

taisen haihdutuksen jälkeen ja keräämällä talteen saostunut suola, esim. vastaavasti dimetaanisulfonaatti, sulfaatti, fosfaatti. Happoadditiosuolaa valmistetaan mukavasti myös vesiliuoksessa lisäämällä veteen sekoittaen mooliekvivalenttimäärin 5-etyyli-1,6-naftyridin-2(1H)-oni-6-oksidia ja sopivaa happoa, esim. maitohappoa tai kloorivetyhappoa, jolloin saadaan valmistetuksi vastavasti 5-etyyli-1,6-naftyridin-2(1H)-oni-6-oksidin laktaatti- tai hydrokoridisuolaa vesiliuoksessa.

5-etyyli-1,6-naftyridin-2(1H)-oni-6-oksidia valmistetaan mukavasti myös hydrokloridisuolanaan noudattamalla menetelmää, jota on selostettu esimerkin A-2 toisessa kappaleessa, käyttämällä 5-asetyyli-6-(2-dimetyyliaminoetenyyli)-2(1H)-pyridinonin asemesta mooliekvivalenttimäärä 6-(2-dimetyyliaminoetenyyli)-5-(n-propanoyyli)-2(1H)-pyridinonia.

A- 2. 5-metyyli-1,6-naftyridin-2(1H)-oni-6-oksidia, sp. 272-273°C, hajoten, voidaan valmistaa noudattamalla esimerkissä A-1 selostettua menetelmää käyttämällä 6-(2-dimetyyliaminoetenyyli)-5-(n-propanoyyli)-2(1H)-pyridinonin asemesta mooliekvivalenttimäärä 5-asetyyli-6-(2-dimetyyliaminoetenyyli)-2(1H)-pyridinonia.

5-metyyli-1,6-naftyridin-2(1H)-oni-6-oksidia valmistettiin hydrokloridinaan seuraavasti: Seosta, jossa oli 68 g 5-asetyyli-6-(2-dimetyyliaminoetenyyli)-2(1H)-pyridinonia, 68 g hydroksyyliamiini-hydrokloridia 150 ml:ssa 6-norm. kloorivetyhapon vesiliuosta, lämmitettiin vesihautteella kunnes liukeneminen oli tapahtunut. Reaktioliuosta lämmitettiin noin 20 minuuttia ja sitten sen annettiin olla paikoillaan huoneen lämpötilassa yön ajan. Erottunut tuote koottiin talteen, kuivattiin ja sen havaittiin sulavan 244-245°C:ssa. Lisää tuotetta saatiin haihduttamalla emäliuos kuiviin, liuottamalla jäännös kiehuvaan metanoliin, antamalla liuoksen jäähtyä, keräämällä sakka talteen ja kuivaamalla se vakuumiunissa. Yhdistetyn tuotteen, 5-metyyli-1,6-naftyridin-2(1H)-oni-6-oksidihydrokloridin, sp. 244-245°C, paino oli 56 g.

Muita 5-metyyli-1,6-naftyridin-2(1H)-oni-6-oksidin happoadditiosuoloja valmistetaan mukavasti lisäämällä seokseen, jossa on 1 g 5-metyyli-1,6-naftyridin-2(1H)-oni-6-oksidia noin 20 ml:ssa vesipitoista metanolia, sopivaa happoa, esim. metaanisulfonylhappoa, väkevää rikkihappoa, väkevää fosforihappoa kunnes pH on noin noin 2-3, jäädyttämällä seos osittaisen haihduttamisen jälkeen ja keräämällä talteen soastunut suola, esim. vastaavasti dime-taanisulfonaatti, sulfaatti, fosfaatti. Haptoadditiosuolaa on mukava valmistaa myös vesiliuoksessa lisäämällä veteen sekoittaen mooliekvivalenttimäärin sekä 5-metyyli-1,6-naftyridin-2(1H)-oni-6-oksidia että sopivaa happoa. esim. maitohappoa tai kloorivetyhappoa, jolloin saadaan vastaa-vasti valmistetuksi 5-metyyli-1,6-naftyridin-2(1H)-oni-6-oksidin laktaatti- tai hydrokloridisuolaa vesiliuoksessa.

A-3. 4,5-dimetyyli-1,6-naftyridin-2(1H)-oni-6-oksidi

Noudattamalla menetelmää, jota on selostettu esi-merkissä A-1, mutta käyttämällä 5-propanoyyli-6-(2-dimetyyli-aminoetenyyli)-2(1H)-pyridinonin asemesta mooliekvivalenttimäärin 5-asetyyli-6-(2-dimetyyliaminoetenyyli)-4-metyyli-2(1H)-pyridinonia (saatu noudattamalla menetelmää, jota on selostettu edellä olevan patenttihakemuksemme esimerkissä D-1, mutta käyttämällä 5-asetyyli-6-metyyli-2(1H)-pyridinonin asemesta mooliekvivalenttimäärä 5-asetyyli-4,6-dimetyyli-2(1H)-pyridinonia), on mahdollista, saada 4,5-dimetyyli-1,6-naftyridin-2(1H)-oni-6-oksidia.

B. 4-R'-5-Q-1,6-naftyridin-2(1H)-onit

B-1. 5-(1-hydroksietyyli)-1,6-naftyridin-2(1H)-oni

Liuos, jossa oli 23 g 5-etyyli-1,6-naftyridin-2(1H)-oni-6-oksidihemihydraattia ja 150 ml väkevää suolahappoa, haihdutettiin kuiviin pyörivässä haihduttimessa, jolloin saatiin kiinteätä jäännöstä, joka kuivattiin uunissa 80-85°C:ssa. Jäännöstä käsiteltiin 400 ml:n kanssa etikka-haptoanhydridiä ja seosta lämmitettiin vesihauteella sekoit-taen 24 tuntia. Reaktioseos jäädytettiin huoneen lämpöti-

laan ja erottunut kiinteä aine koottiin talteen, pestiin kloroformilla ja kuivattiin 95°C:ssa, jolloin saanto oli 0,7 g seosta, joka sisälsi ensisijaisesti 5-(1-hydroksietyyli)-1,6-naftyridin-2(1H)-onia ja sen

5 asetaattia, nimittäin 5-(1-(asetyylioksi)etyyli)-1,6-naftyridin-2(1H)-onia, Emäliuos konsentroidtiin pyörivässä haihduttimessa kuiviin, jolloin saatiin 15,4 g mainittua tuotteiden seosta. Kiinteiden tuotteiden kaksi seosta yhdistettiin ja käsiteltiin 25 ml:n kanssa 45-prosenttista natrium-

10 hydroksidin vesiliuosta ja 100 ml:n kanssa vettä. Saatua vesipitoista seosta lämmitettiin vesihauteella sekoittaen 4 tuntia, tehtiin happameksi etikkahapolla ja haihdutettiin kuiviin pyörivässä haihduttimessa. Jäännös liuotettiin 50 ml:aan metanolia ja kromatografioitiin käyttämällä 200 g

15 silikageeliä 500 ml:n sintterillä varustetussa lasisuppi-
lossa ja käyttämällä eetteriä, jossa oli enintään 20 % metanolia. Eluaatit, joissa oli 20 % metanolia eetterissä, yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin. Saatu kiinteä jäännös kiteytettiin uudelleen isopropyylialkoholista ja kuivattiin

20 uunissa 90-95°C:ssa, jolloin saatiin 3,8 g tuotetta 5-(1-hydroksietyyli)-1,6-naftyridin-2(1H)-onia, sp. 210-212°C. emäliuoksesta saatiin toiset 6,8 g raakatuotetta.

5-(1-hydroksietyyli)-1,6-naftyridin-2(1H)-onin happoaditiosuoloja valmistetaan mukavasti lisäämällä seok-

25 seen, jossa on 1 g 5-(1-hydroksietyyli)-1,6-naftyridin-2(1H)-onia noin 20 ml:ssa vesipitoista metanolia, sopivaa happoa, esim. metaanisulfonihappoa, väkevää rikkihappoa, väkevää fosforihappoa kunnes pH on noin 2-3, jäädyttämällä seos osittaisen haihduttamisen jälkeen ja keräämällä talteen

30 saostunut suola, esim. vastaavasti diemtaanisulfonaatti, sulfaatti, fosfaatti. Happoaditiosuolaa valmistetaan mukavasti myös vesiliuoksessa lisäämällä veteen sekoittaen mooliekvivalenttimäärin sekä 5-(1-hydroksietyyli)-1,6-naftyridin-2(1H)-onia että sopivaa happoa, esim. maitohappoa

35 tai kloorivetyhappoa, jolloin saadaan vastaavasti valmiste-

tuksi 5-(1-hydroksietyyli)-1,6-naftyridin-2(1H)-onin laktaatti-tai hydroksidisuolaa vesiliuoksessa.

B-2. 5-hydroksimetyyli-1,6-naftyridin-2(1H)-oni.

Seosta, jossa oli 5.0 g 5-metvvi-1,6-naftyridin-2(1H)-oni-6-oksidia ja 50 ml etikkahappoanhydridiä, sekoitettiin huoneen lämpötilassa noin 15 tuntia ja sitten lämmitettiin vesihauteella noin tunnin ajan. Reaktiosta lämmitettiin vakuuissa ja jäljelle jäänyt kiinteä jäännös liuotettiin 50 ml:aan vettä ja noin 5 ml:aan 6-norm. kloorivetyhapon vesiliuosta. Muodostunutta liuosta lämmitettiin vesihauteella noin 30 minuuttia ja sitten sen annettiin olla paikkoillaan yön ajan huoneen lämpötilaan. Sen jälkeen kun tlc-analyysi osoitti, että reaktio ei ollut vielä tapahtunut täydellisesti, reaktioseosta lämmitettiin sekoittaen vielä toiset 90 minuuttia. Reaktioseokseen lisättiin 5 ml väkevää suolahappoa ja seosta lämmitettiin sekoittaen vielä kolme tuntia. Saatuun reaktioseokseen lisättiin kiinteätä kaliumkarbonaattia seoksen tekemiseksi emäksiseksi ja emäksisen seoksen (jonkin verran kiinteätä ainetta oli saostunut) annettiin olla paikoillaan huoneen lämpötilassa. Erottunut kiinteä aine koottiin talteen, kiteytettiin uudelleen vedestä ja kuivattiin 60°C:ssa fosforipentoksidin päällä, jolloin saatiin 1,5 g tuotetta sp. 292-295°C hajoten. Mainittu 1,5 gramman tuote-erä yhdistettiin muissa vastaavissa ajoissa saatuun toiseen 9 grammaan tuote-erään ja yhdistettyä ainetta lämmitettiin noin 50 ml:n kanssa vettä sekä 20 ml:n kanssa 6-norm. suolahappoa. Kuuma seos (pieni määrä kiinteätä liukenematonta ainetta) suodatettiin, liukenematon kiinteä aine pestiin noin 10 ml:lla 6-norm. suolahappoa ja yhdistettyjen suodoksen ja pesunesteiden annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan ja sitten jäädytettiin jäähauteessa. Erottunut tuote koottiin talteen ja kuivattiin vakuuunissa, jolloin saatiin 5 g 5-hydroksimetyyli-1,6-naftyridin-2(1H)-onia monohydrokloridinaan, sp. 294-300°C hajoten.

35 5-hydroksimetyyli-1,6-naftyridin-2(1H)-onin happo-

additiosuoloja valmistetaan mukavasti lisäämällä seokseen, jossa on 1 g 5-hydroksimetyyli-1,6-naftyridin-2(1H)-onia noin 20 ml:ssa vesipitoista metanolia, sopivaa happoa, esim. metaanisulfonihappoa, väkevää rikkihappoa, väkevää fosforihappoa kunnes pH on noin 2-3, jäädyttämällä seos osittaisen haihduttamisen jälkeen, ja keräämällä talteen saostunut suola, esim. vastaavasti dimetaanisulfonaatti, sulfaatti, fosfaatti. Hapoadditiosuolaa valmistetaan mukavasti myös vesiliuoksessa lisäämällä veteen sekoittaen mooliekvivalenttimäärin sekä 5-hydroksimetyyli-1,6-naftyridin-2(1H)-onia että sopivaa happoa, esim. maitohappoa tai suolahappoa, jolloin saadaan valmistetuksi vastaavasti 5-hydroksimetyyli-1,6-naftyridin-2(1H)-onin laktaatti- tai hydrokloridisuolaa vesiliuoksessa.

15 B-3. 5-[(asetyylioksi)metyyli]-1,6-naftyridin-2(1H)-oni,
Seosta, jossa oli 38,2 g 5-metyyli-1,6-naftyridin-2(1H)-oni-6-oksidi-hydrokloridia ja 300 ml etikkahapooanhydridiä, kiehutettiin sekoittaen vesihauteella 48 tuntia ja sitten reaktioseos jäädytettiin huoneen lämpötilassa. Erot-
20 tunnut tuote koottiin talteen, kiteytettiin uudelleen dime-
tyyliformamidista ja kuivattiin vakuumissa 80°C:ssa, jolloin saatiin 10,5 g 5-[(asetyylioksimetyyli)-1,6-naftyridin-2(1H)-
onia hydrokloridinaan, sp. 162-165°C hajoten.

25 5-[(asetyylioksi)metyyli]-1,6-naftyridin-2(1H)-onia valmistetaan mukavasti myös noudattamalla alla esimerkissä B-4 selostettua menetelmää, käyttämällä kuitenkin n-heksaani-
hapooanhydridin asemesta mooliekvivalenttimäärin etikkahapoo-
anhydridiä.

30 B-4. 5-[(n-heksanoyylioksi)metyyli]-1,6-naftyridin-2(1H)-oni,
josta on käytetty vaihtoehtoisesti nimitystä (1,2-dihydro-2-
okso-1,6-naftyridin-5-yyli)metyyli-n-heksanoaatti.

35 Seosta, jossa oli 4,88 g 4-dimetyyliaminopyridiiniä, 4,28 g 5-hydroksimetyyli-1,6-naftyridin-2(1H)-oni-monohydrokloridia, 20 ml trietyyliamiinia, 4,5 g n-heksaanihapooanhydridiä ja 20 ml asetonitriiliä, kiehutettiin noin 15 tuntia,

annettiin jäähtyä ja sitten jäähdytettiin, Erottunut kiinteä aine koottiin talteen ja suodos haihdutettiin kuiviin. Kerätty sakka ja jäännös, joka saatiin haihduttamalla suodos kuiviin, yhdistettiin ja liuotettiin noin 250 ml:aan eetteriä. Eetteriliuos pestiin peräkkäin vedellä ja 10-prosenttisella kaliumvetykarbonaatin vesiliuoksella. Eetteri tislattiin pois vakuuissa; ja jäännös kiteytettiin uudelleen metanolista ja kuivattiin, jolloin saatiin 2,8 g 5- ζ (n-heksanoyylioksi)metyyli ζ -1,6-naftyridin-2(1H)-onia, sp. 158-159°C.

B-5. 5-hydroksimetyyli-4-metyyli-1,6-naftyridin-2(1H)-oni.

Noudattamalla esimerkissä B-1 selostettua menetelmää, käyttämällä kuitenkin 5-etyyli-1,6-naftyridin-2(1H)-oni-6-oksidin asemasta mooliekvivalenttimäärin 4,5-dimetyyli-1,6-naftyridin-2(1H)-oni-6-oksidia, on mahdollista, että voidaan saada 5-hydroksimetyyli-4-metyyli-1,6-naftyridin-2(1H)-onia.

Noudattamalla esimerkissä B-4 selostettua menetelmää, käyttämällä kuitenkin n-heksaanihappoanhydridin asemasta mooliekvivalenttimäärin tai ylimäärin sopivaa alkaanihappoanhydridiä, on mahdollista, että voidaan saada esimerkkien B-6 - B-10 yhdisteitä.

B-6. 5- ζ (n-propanoyylioksi)metyyli ζ -1,6-naftyridin-2(1H)-onia, käyttämällä n-propaanihappoanhydridiä,

B-7. 5-(formyylioksimetyyli)-1,6-naftyridin-2(1H)-onia, käyttämällä etikkahappoanhydridin ja ylimäärin käytettävän muuraishapon seosta (seos reagoi, jolloin muodostuu muuraishapon ja etikkahapon seka-anhydridiä, joka toimii formylointiaineena).

B-8. 5- ζ (2-metyyli-n-propanoyylioksi)metyyli ζ -1,6-naftyridin-2(1H)-onia, käyttämällä 2-metyyli-n-propaanihappoanhydridiä.

B-9. 5- ζ (n-butanoyylioksi)metyyli ζ -1,6-naftyridin-2(1H)-onia, käyttämällä n-voihappoanhydridiä,

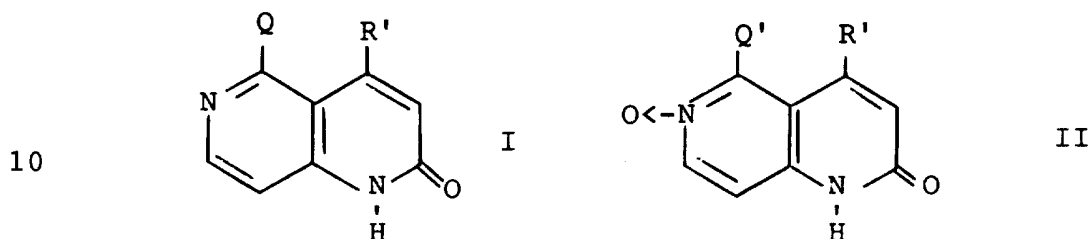
B-10. 5- ζ (n-oktanoyylioksi)metyyli ζ -1,6-naftyridin-2(1H)-onia, käyttämällä n-oktaanihappoanhydridiä.

35 Väli tuotteena käytettävä 5- ζ 1-(asetyyliokso)etyyli ζ -1,6-

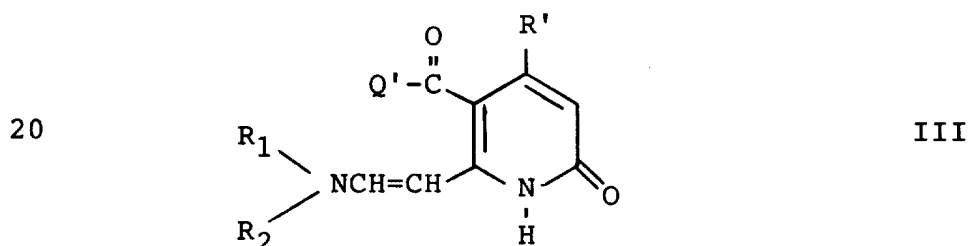
naftyridin-2(1H)-oni valmistettiin seuraavasti: Seosta, jossa oli 6,8 g 5-(1-hydroksietyyli)-1,6-naftyridin-2(1H)-onia ja 50 ml etikkahappoanhydridiä, lämmitettiin vesihautteella 5 tuntia ja sitten sen annettiin olla paikoillaan 5 yön ajan huoneen lämpötilassa. Reaktioseos konsentroitettiin pyörivässä haihduttimessa ja jäännös kromatografioitiin käyttämällä 200 g silikageeliä 500 ml:n sintterillä varustetussa lasisuppilossa ja 5 % metanolia sisältävää eetteriä, jolloin saatiin tuotetta, joka kiteytettiin uudelleen iso-10 propyylialkoholista ja kuivattiin uunissa 80-85°C:ssa, jolloin saatiin 4,1 g 5-[1-(asetyylioksietyyli)]-1,6-naftyridin-2(1H)-onia, sp. 185-187°C.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten
kaavojen I ja II mukaisten 1,6-naftyridin-2(1H)-onijohdan-
5 naisten ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi,



joissa kaavoissa R' on vety tai metyyli, Q on hydroksi-
metyyli, 1-hydroksietyyli tai alkanoyylioksimetyyli ja Q'
15 on metyyli tai etyyli, t u n n e t t u siitä, että yhdis-
te, jonka kaava on



jossa R' ja Q' tarkoittavat samaa kuin edellä ja R₁ ja R₂
25 tarkoittavat alemmaa alkyyliä, saatetaan reagoimaan hydrok-
syyliamiinin tai sen suolan kanssa, jolloin saadaan kaavan
II mukainen yhdiste, ja haluttaessa saatu kaavan II mukai-
nen yhdiste, jossa Q' on metyyli, saatetaan reagoimaan al-
kaanihappoanhydridin kanssa, jolloin saadaan kaavan I mu-
30 kainen yhdiste, jossa Q on alkanoyylioksimetyyli, tai saatu
kaavan II mukainen yhdiste, jossa Q' on etyyli, saatetaan
reagoimaan alkaanihappoanhydridin kanssa ja saatu yhdiste
hydrolysoidaan, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste,
jossa Q on 1-hydroksietyyli, ja haluttaessa saatu kaavan I
35 mukainen yhdiste, jossa Q on alkanoyylioksimetyyli, hydro-
lysoidaan, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa

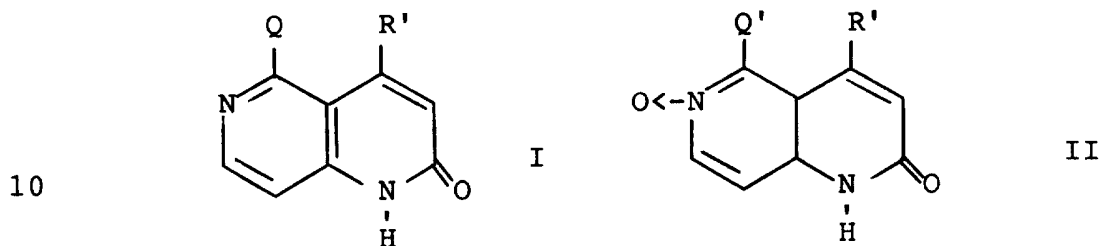
Q on hydroksimetyyli, ja/tai haluttaessa saatu vapaa emäs muutetaan happoadditiosuolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan 5-hydroksimetyyli-1,6-
5 naftyridin-2(1H)-oni tai 5-[asetyylioksi]metyyli-1,6-
naftyridin-2(1H)-oni.

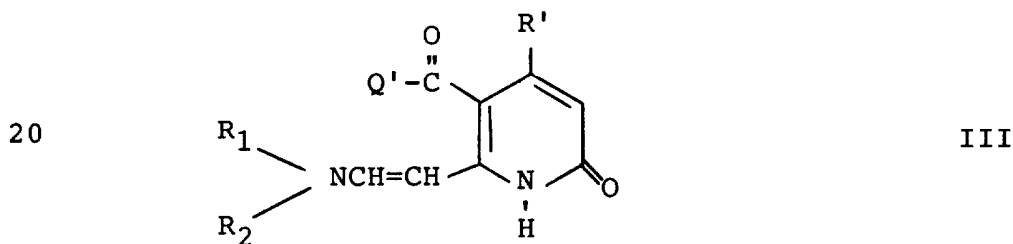
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara 1,6-naftyridin-2(1H)-onderivat med formlerna

5 I och II



i vilka formler R' är väte eller metyl, Q är hydroximetyl, 1-hydroxietyl eller alkanoyloximetyl och Q' är metyl eller
15 etyl, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln



där R' och Q' betecknar samma som ovan och R₁ och R₂ be-
25 tecknar lägre alkyl, omsätts med hydroxylamin eller ett salt därav, varvid erhålls en förening med formeln II, och, om så önskas, omsätts en erhållen förening med formeln II, där Q' är metyl, med en alkansyraanhydrid, varvid erhålls en förening med formeln I, där Q är alkanoyloximetyl, eller
30 omsätts en erhållen förening med formeln II, där Q' är etyl, med en alkansyraanhydrid och den erhållna föreningen hydrolyseras, varvid erhålls en förening med formeln I, där Q är 1-hydroxietyl, och, om så önskas, hydrolyseras en erhållen förening med formeln I, där Q är alkanoyloximetyl,
35 varvid erhålls en förening med formeln I, där Q är hydroximetyl, och/eller, om så önskas, omvandlas en erhållen fri bas till ett syraadditionssalt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 5-hydroximetyl-
1,6-naftyridin-2(1H)-on eller 5-[acetyloxi]metyl-1,6-
naftyridin-2(1H)-on.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patent-
ansökningar: 832739 (C 07 D 471/04).

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan liittotasavalta-
Förbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 656 574 (C 07 D 471/04), 3 027 614
(C 07 D 471/04).

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: EP 101952 (C 07 D 471/04).

Muita julkaisuja:-Andra publikationer:

Chemical and Pharmaceutical Bulletin 20 (1972) p. 2264

Chemical and Pharmaceutical Bulletin 23 (1975):11 p. 2629-33

Chemical and Pharmaceutical Bulletin 24 (1975):8 p. 1813-21

Yakugaku Zasshi 89 (1969) p. 1260-65

Journal of Heterocyclic chemistry 11 (1974):2 p. 151-55