



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **301011**

(13) B1

(51) Int Cl⁶ C 07 D 471/04, A 61 K 31/395

Patentstyret

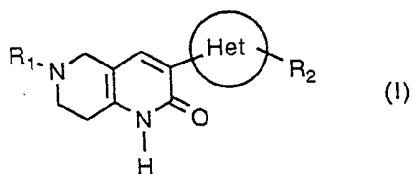
(21) Søknadsnr	933115	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	01.09.93	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	01.09.93	(30) Prioritet	02.09.92, JP, 260796/92
(41) Alm. tilgj.	03.03.94		28.04.93, JP, 124964/93
(45) Meddelt dato	01.09.97		
(73) Patenthaver	Dainippon Pharmaceutical Co Ltd, 6-8, Dosho-machi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541, JP		
(72) Oppfinner	Kazunori Ohno, Higashiosaka-shi, Osaka-fu, JP Osamu Odai, Takatsuki-shi, Osaka-fu, JP Yukio Tominaga, Toyonaka-shi, Osaka-fu, JP Kiyoshi Furukawa, Shiga-gun, Shiga-ken, JP Makoto Oka, Ibaraki-shi, Osaka-fu, JP		
(74) Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, 0306 OSLO		

(54) Benevnelse **3-oksadiazolyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridinderivater**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

3-oksadiazolyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridinderivat med formelen (I):



hvor Het er en oksadiazolring, R₁ er et hydrogenatom, en acylgruppe, en lavere alkylgruppe eller en gruppe med formelen: -CH₂R₁' (i hvilken R₁' er en syklo-lavere alkylgruppe, en lavere

alkenylgruppe, en lavere alkynylgruppe, en benzylgruppe, en arylgruppe eller en heteroaromatisk gruppe), R₂ er en lavere alkylgruppe, en syklo-lavere alkylgruppe, en lavere alkenylgruppe, en lavere alkynylgruppe, en arylgruppe, en heteroaromatisk gruppe, en halogen-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksy-lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en lavere alkenyloksygruppe, en fenoksygruppe eller en lavere alkyltio-gruppe, eller et farmasøytisk aksepterbart syreaddisjonssalt av dette, som er anvendbart som en benzodiazepinreseptoragonist.

Foreliggende oppfinnelse gjelder et 3-oksadiazolyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridinderivat som er anvendbart som et medisinsk preparat, et mellomprodukt av dette samt anvendelse av dette for fremstilling av et medikament.

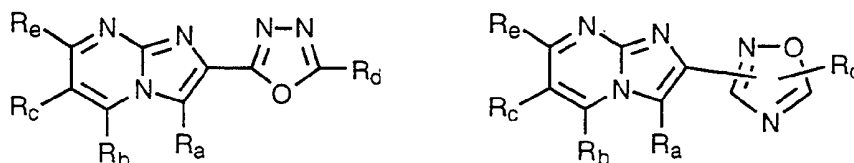
5

Teknikkens stand

Benzodiazepin- (BZP) forbindelser som diazepam, har bred anvendelse som angstdempende medikament eller ved behandling av søvnløshet. Disse forbindelser viser imidlertid forskjellige bivirkninger som ataksi, tretthet, muskelrelaksasjon eller nedsatt gjenkjennelsesevne eller refleksbevegelse, og de har også forskjellige mangler, for eksempel at de forårsaker medikamentresistens eller medikamentavhengighet hos pasienter. For å løse disse problemer har ikke-benzodiazepinforbindelser med affinitet for BZP-reseptoren i hjernen blitt undersøkt.

Som én type ikke-benzodiazepinforbindelser har de med følgende formler blitt beskrevet i Journal of Medicinal Chemistry, bind 34, s. 2060 (1991)

20

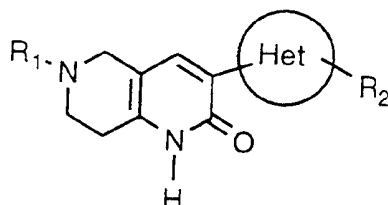


hvor R_a er et hydrogenatom, R_b til R_d er en metylgruppe eller lignende, og R_e er en metoksygruppe eller lignende.

Forbindelsene med formelen (I) ifølge foreliggende oppfinnelse har imidlertid aldri blitt beskrevet.

30 Kort beskrivelse av oppfinnelsen

Et formål med foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe et 3-oksadiazolyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridinderivat med følgende formel (I) eller et farmasøytisk aksepterbart syreaddisjonssalt av dette, som har affinitet for benzodiazepinreseptoren og er anvendbart som et medisinsk preparat;



(I)

hvor Het er en oksadiazolring, R_1 er en lavere alkylgruppe
 eller en gruppe med formelen $-CH_2R_1'$; i hvilken R_1' er en C_3-C_6 -
 10 sykloalkylgruppe, en lavere alkenylgruppe, en lavere alkynyl-
 gruppe, en benzylgruppe, en naftylgruppe, en fenylgruppe
 eventuelt substituert med én eller flere substituenten utvalgt
 fra et halogenatom, en lavere alkylgruppe, en lavere alkoksy-
 gruppe, en nitrogruppe, en trifluormetylgruppe eller en tri-
 15 fluormetoksygruppe, eller en tienylgruppe, en tiazolylgruppe
 eller en pyridylgruppe, hvori hver av de tre sistnevnte
 heteroaromatiske ringer eventuelt kan være substituert med en
 lavere alkylgruppe, R_2 er en lavere alkylgruppe, en C_3-C_6 -
 sykloalkylgruppe; en lavere alkenylgruppe; en lavere alkynyl-
 20 gruppe; en fenylgruppe eventuelt substituert med én eller
 flere grupper utvalgt fra et halogenatom, en lavere alkyl-
 gruppe, en lavere alkoksygruppe, en nitrogruppe, en trifluor-
 metylgruppe eller en di-lavere alkylaminogruppe; en pyridyl-
 gruppe, en tienylgruppe, en isoksazolylgruppe eller en furyl-
 25 gruppe, hvori hver av de fire sistnevnte heteroaromatiske
 ringer eventuelt kan være substituert med en lavere alkyl-
 gruppe eller en lavere alkoksygruppe; en halogen-lavere alkyl-
 gruppe; en lavere alkoksy-lavere alkylgruppe; en lavere
 alkoksygruppe; en lavere alkenyloksygruppe; en fenoksygruppe
 30 eller en lavere alkyltiogruppe, eller et farmasøytisk aksep-
 terbart syreaddisjonssalt derav.

Et annet formål med foreliggende oppfinnelse er å
 tilveiebringe et farmasøytisk preparat som inneholder denne
 forbindelse som en aktiv bestanddel.

35 Ytterligere et formål med foreliggende oppfinnelse er
 å tilveiebringe et syntetisk intermediat for fremstilling av
 forbindelsen med formel (I).

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse har formelen (I) gitt ovenfor, men er mer foretrukket forbindelser med formelen (I) hvor Het er en 1,2,4-oksadiazolring eller en 1,3,4-oksadiazolring, R_1 er en gruppe med formelen: $-CH_2R_1'$, R_1' er en benzyl-, naftyl-, fenyl-, tienyl-, tiazolyl- eller pyridylgruppe, R_2 er en lavere alkylgruppe, en C_3 - C_6 -sykloalkylgruppe, en lavere alkenylgruppe, en fenylgruppe, en pyridyl-, tienyl-, isoksazolyl- eller furylgruppe eller en lavere alkoksygruppe. Spesielt foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er forbindelser med formelen (I) hvor Het er en 1,3,4-oksadiazolring, R_1 er en gruppe med formelen: $-CH_2R_1'$, R_1' er en fenylgruppe eller en fenylgruppe substituert med 1 til 2 halogenatomer, R_2 er en alkylgruppe med 2 til 3 karbonatomer, en syklopropylgruppe eller en metoksygruppe.

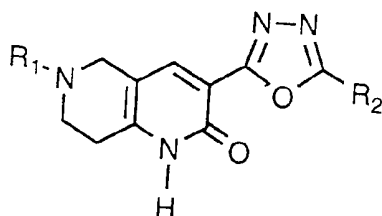
I den foreliggende beskrivelse og i patentkravene betegner "lavere alkyl", "lavere alkoksy" og "lavere alkyltio" rette eller forgrenede alkyl-, alkoksy- og alkyltiokjeder med henholdsvis 1 til 5 karbonatomer. "Lavere alkenyl", "lavere alkynyl" og "lavere alkenyloksy" betegner rette eller forgrenede alkenyl-, alkynyl- og alkenyloksykjeder med henholdsvis 2 til 5 karbonatomer.

De farmasøytisk aksepterbare syreaddisjonssalter av forbindelsene (I) er for eksempel salter med en uorganisk syre (f.eks. hydrogenklorid, hydrogenbromid, hydrogenjodid, sulfat, fosfat, etc.), eller salter med en organisk syre (f.eks. oksalat, maleat, fumarat, malonat, laktat, malat, sitrat, tartrat, benzoat, metansulfonat, tosylat, etc.).

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved en rekke fremgangsmåter som nevnt nedenfor.

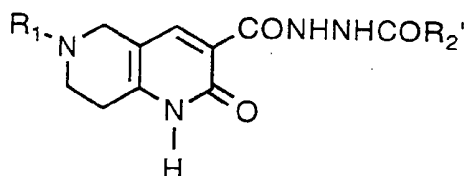
Fremgangsmåte 1

Blant forbindelsene (I) ifølge foreliggende oppfinnelse kan forbindelsen med formelen (Ia):



(Ia)

5 hvor R_1 er som definert ovenfor og R_2 er grupper andre enn en lavere alkyltiogruppe, fremstilles ved å utsette en forbind-
 10 else med formelen (II):



(II)

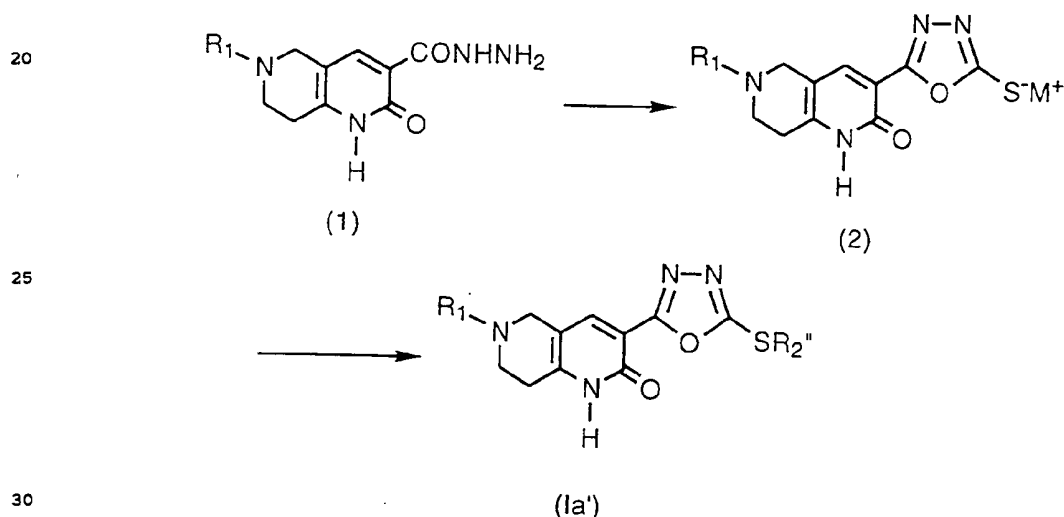
15 hvor R_2' er det samme som R_2 , bortsett fra en lavere alkyltio-
 gruppe, og R_1 er som definert ovenfor, for intramolekylær
 syklodehydratisering.

20 Denne sykliseringsreaksjon utføres vanligvis ved å
 behandle forbindelsen (II) med et dehydratiseringsmiddel. De-
 hydratiseringsmidlet er for eksempel en kombinasjon av en
 fosfor(III)-forbindelse (f.eks. trifenylfosfin eller lignende)
 og et dialkylazodikarboksylat, eller en fosfor(V)-forbindelse
 25 (f.eks. polyfosforsyre, fosforoksyklorid eller lignende), og
 tilsvarende, men en kombinasjon av en fosfor(III)-forbindelse
 og et dialkylazodikarboksylat foretrekkes. Reaksjonen kan ut-
 føres i et løsemiddel eller uten et løsemiddel, men utføres
 vanligvis i et inert løsemiddel som ikke påvirker reaksjonen.
 30 Løsemidlet omfatter for eksempel etere (f.eks. tetrahydro-
 furan, dioksan, etc.), aromatiske hydrokarboner (f.eks.
 benzen, toluen, etc.), halogenerte hydrokarboner (f.eks. di-
 klormetan, kloroform, etc.), og lignende. Disse løsemidler kan
 benyttes enten alene eller som en blanding av to eller flere
 35 løsemidler. Når reaksjonen utføres ved bruk av en kombinasjon
 av en fosfor(III)-forbindelse og et dialkylazodikarboksylat,
 utføres reaksjonen fortrinnsvis i nærvær av en base. Basen
 omfatter organiske baser som trietylamin, tributylamin, diiso-
 propylamin, N-metylmorfolin, pyridin og lignende. Reaksjons-

temperaturen varierer med typen utgangsforbindelse, men ligger vanligvis i området fra 0 °C til 110 °C, fortrinnsvis i området fra 0 °C til 70 °C. Når forbindelsen med formelen (II) hvor R₁ er et hydrogenatom benyttes i reaksjonen, kan forbindelsen (II) beskyttes med en egnet, beskyttende gruppe som kan fjernes etter sykliseringsreaksjonen. Den beskyttende gruppe kan for eksempel være en lavere alkanoylgruppe (f.eks. en formylgruppe, en acetylgruppe, etc.), en lavere alkoksykarbonylgruppe og en benzyloksykarbonylgruppe. Sykliseringsreaksjonen med en fosfor(III)-forbindelse og et dialkylazodikarboksylat er en ny reaksjon.

Fremgangsmåte 2

Blant forbindelsene (I) ifølge foreliggende oppfinnelse kan forbindelsen med formelen (I) hvor R₂ er en lavere alkyltiogruppe, fremstilles ved en fremgangsmåte som vist i følgende reaksjonsskjema.



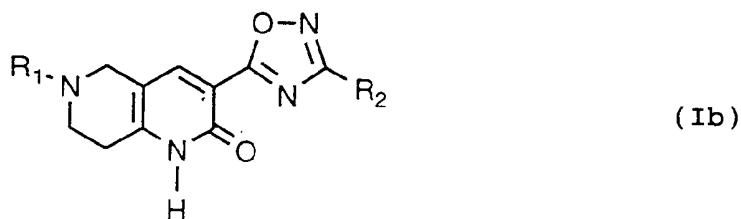
hvor R₂' er en lavere alkylgruppe, M er natrium eller kalium, og R₁ er som definert ovenfor.

35 Forbindelsen (1) behandles med karbondisulfid i nærvær av en base ifølge fremgangsmåten beskrevet i Journal of Heterocyclic Chemistry, bind 19, s. 541 (1982) slik at forbindelsen (2) dannes, hvorefter forbindelsen (2) behandles med et alkyleringsmiddel (f.eks. et lavere alkylhalogenid, etc.)

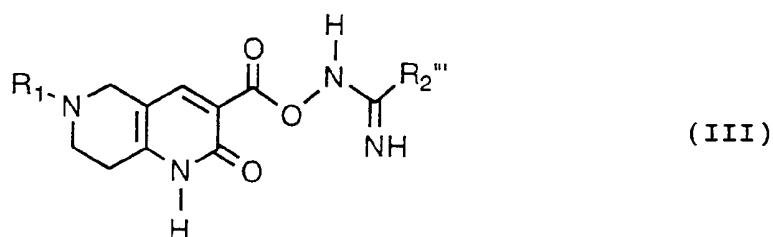
ifølge fremgangsmåten beskrevet i Journal of Indian Chemical Society, bind 68, s. 108 (1991) slik at forbindelsen (1a') dannes, som er en forbindelse med formelen (1a) hvor R_2 er en lavere alkyltiogruppe. Når R_1 i forbindelsen (I) er et hydrogenatom, kan det beskyttes med en egnet, beskyttende gruppe som kan fjernes etter reaksjonen, som i fremgangsmåte 1 beskrevet ovenfor.

Fremgangsmåte 3

Blant forbindelsene (I) ifølge foreliggende oppfinnelse kan forbindelsen med formelen (Ib):

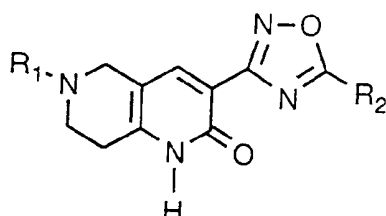


hvor R_2 er grupper andre enn en lavere alkoksygruppe, en lavere alkenyloksygruppe, en fenoksygruppe og en lavere alkyltio- gruppe, og R_1 er som definert ovenfor, fremstilles ved å utsette en forbindelse med formelen (III):



hvor R_2''' er de samme grupper, bortsett fra en lavere alkoksy- gruppe, en lavere alkenyloksygruppe, en fenoksygruppe og en lavere alkyltiogruppe som definert for R_2 , og R_1 er som definert ovenfor, for intramolekylær syklodehydratisering.

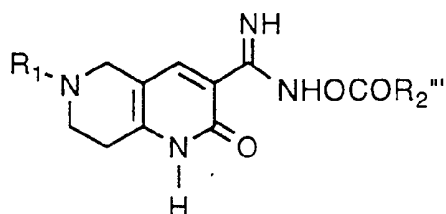
Blant forbindelsene (I) ifølge foreliggende oppfinnelse kan i tillegg forbindelsen med formelen (Ic):



(Ic)

5

hvor R_2 er grupper andre enn en lavere alkoksygruppe, en lavere alkenyloksygruppe, en fenoksygruppe og en lavere alkyltio-
 10 gruppe, og R_1 er som definert ovenfor, fremstilles ved å ut-
 sette en forbindelse med formelen (IV):



(IV)

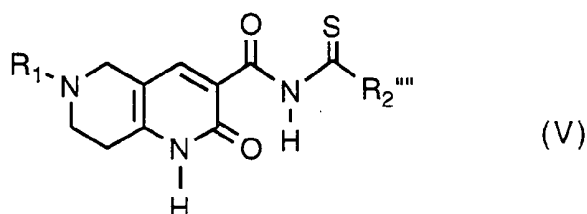
15

hvor R_1 og R_2'' er de samme som definert ovenfor, for intra-
 20 molekylær syklodehydratisering.

Sykliseringsreaksjonen av forbindelsen (III) og for-
 bindelsen (IV) kan utføres ved å behandle forbindelsene med et
 dehydratiseringsmiddel, vanligvis under oppvarming i et egnet
 løsemiddel som ikke påvirker reaksjonen. Løsemidlet omfatter
 25 for eksempel aromatiske hydrokarboner (f.eks. benzen, toluen,
 xylen, etc.), etere (f.eks. tetrahydrofuran, dioksan, etc.),
 og lignende. Disse løsemidler kan benyttes enten alene eller i
 en blanding av ett eller flere løsemidler. Reaksjonstempera-
 turen varierer med typen utgangsforbindelse, men ligger
 30 vanligvis i området fra 50 °C til 150 °C, fortrinnsvis i
 området fra 80 °C til 120 °C. Når forbindelsen (III) og
 forbindelsen (IV) hvor R_1 er et hydrogenatom benyttes i disse
 reaksjoner, kan forbindelsen (III) og forbindelsen (IV)
 beskyttes med en egnet, beskyttende gruppe som kan fjernes
 35 etter sykliseringsreaksjonen. Den beskyttende gruppe omfatter
 for eksempel en lavere alkanoylgruppe (f.eks. formylgruppe,
 acetylgruppe, etc.), en lavere alkoksykarbonylgruppe og
 benzyloksykarbonylgruppe.

Fremgangsmåte 4

Blant forbindelsene (I) ifølge foreliggende oppfinnelse kan forbindelsene med formelen (Ib) hvor R_2 er en lavere alkoksygruppe, en lavere alkenyloksygruppe, en fenoksygruppe eller en lavere alkyltiogruppe og R_1 er som definert ovenfor, fremstilles ved å behandle en forbindelse med formelen (V):

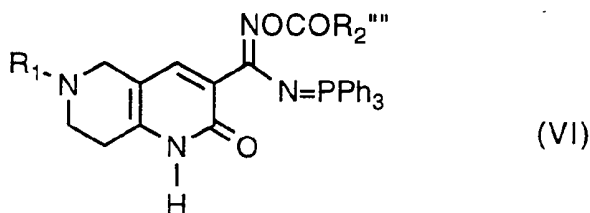


15 hvor R_2''' er en lavere alkoksygruppe, en lavere alkenyloksygruppe, en fenoksygruppe eller en lavere alkyltiogruppe, og R_1 er som definert ovenfor, med hydroksylamin ifølge fremgangsmåten beskrevet i Journal of Heterocyclic Chemistry, bind 18, s. 1197 (1981).

20 Reaksjonen utføres vanligvis i et egnet løsemiddel, for eksempel alkoholer (f.eks. metanol, etanol, etc.), vann og lignende. Reaksjonstemperaturen varierer med typen utgangsforbindelse, men er vanligvis i området fra 50°C til 90°C.

Fremgangsmåte 5

25 Blant forbindelsene (I) ifølge foreliggende oppfinnelse kan forbindelsene med formelen (Ic) hvor R_2 er en lavere alkoksygruppe, en lavere alkenyloksygruppe, en fenoksygruppe eller en lavere alkyltiogruppe og R_1 er som definert ovenfor, fremstilles ifølge fremgangsmåten beskrevet i Synthesis, s. 843 (1986), dvs. ved å utsette en forbindelse med formelen (VI):



hvor R_1 og R_2 er som definert ovenfor og pH står for en fenylgruppe, for intramolekylær syklisering.

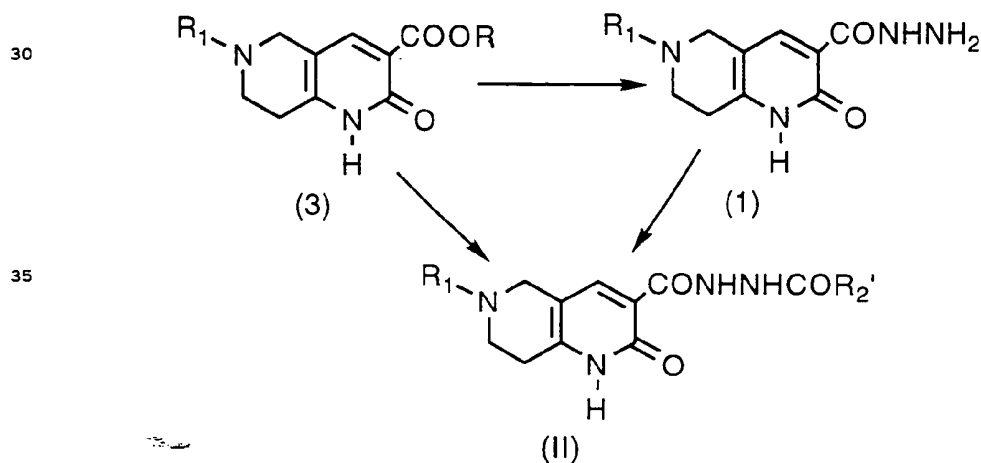
Sykliseringsreaksjonen utføres ved oppvarming i et egnet løsemiddel, for eksempel aromatiske hydrokarboner (f.eks. benzen, toluen, xylen, etc.) og etere (f.eks. tetrahydrofuran, dioksan, etc.). Reaksjonstemperaturen varierer med typen utgangsforbindelse, men er vanligvis i området fra 50°C til 150°C, fortrinnsvis 80°C til 120°C.

De her beskrevne forbindelser (I) fremstilt ved de ovenfor nevnte fremgangsmåter 1 til 5, isoleres og renses ved en konvensjonell fremgangsmåte som kromatografi, rekrystallisering, represipitering og lignende.

Forbindelsene (I) ifølge foreliggende oppfinnelse erholdes enten i fri form eller i form av et syreaddisjonssalt, avhengig av typen utgangsforbindelse som benyttes, av reaksjonsbetingelsene og lignende. Syreaddisjonssaltet kan overføres til en fri base ved en konvensjonell fremgangsmåte, for eksempel ved behandling med en base som alkalimetallkarbonater, alkaliske jordmetallkarbonater, alkalimetallhydroksider, alkaliske jordmetallhydroksider, etc. Den frie base kan overføres til et syreaddisjonssalt ved en konvensjonell fremgangsmåte, f.eks. behandling med en uorganisk eller organisk syre.

25 Fremgangsmåte for fremstilling av utgangsforbindelsen

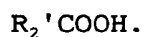
Forbindelsene (II) benyttet i den ovenfor nevnte fremgangsmåte 1, er en ny forbindelse og kan fremstilles ved en fremgangsmåte vist i følgende reaksjonsskjema.



hvor R er et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe, og R_1 og R_2' er som definert ovenfor.

Syntese av forbindelsen (II) fra forbindelsen (3) utføres ved å la forbindelsen (3) eller et reaktivt karboksylgruppederivat av denne reagere med en hydrazidforbindelse med formelen: $H_2NNHCOR_2'$ (R_2' er som definert ovenfor) ved en konvensjonell amideringsreaksjon.

Alternativt kan forbindelsene (II) også fremstilles i to trinn, dvs. å la forbindelsen (3) eller et reaktivt karboksylgruppederivat av denne reagere med hydrazin ved en konvensjonell amideringsreaksjon fulgt av acylering av produktet med et reaktivt karboksylsyrederivat med formelen:



15

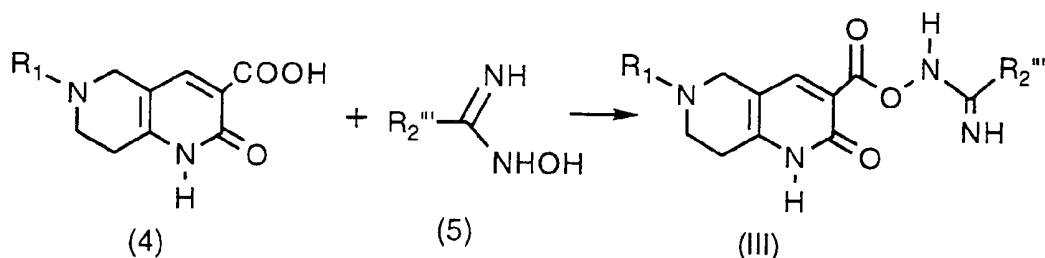
Forbindelsen (3) fremstilles ifølge fremgangsmåten beskrevet i Arkiv foer Kemi 26 (41), s. 489-495 (1967) [Chemical Abstract, bind 67, 32611z (1967)], eller den kan fremstilles ved andre forskjellige fremgangsmåter som beskrevet i det følgende.

20

Forbindelsene (III) benyttet i fremgangsmåte 3, er en ny forbindelse fremstilt ved en fremgangsmåte som vist i det følgende reaksjonsskjema.

25

30

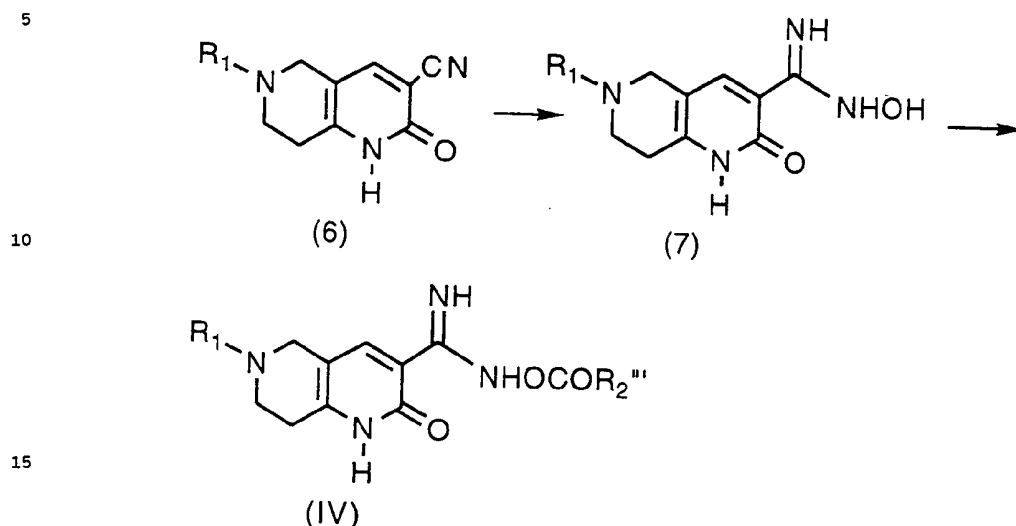


hvor R_1 og R_2''' er som definert ovenfor.

Forbindelsen (III) fremstilles ved å la forbindelsen (4) eller et reaktivt karboksylgruppederivat av denne reagere med et amidoksim (5) under konvensjonelle amideringsreaksjonsbetingelser. Når R_1 i forbindelsen (4) er et hydrogenatom, kan forbindelsen (4) beskyttes med en beskyttende gruppe som beskrevet i det foregående.

35

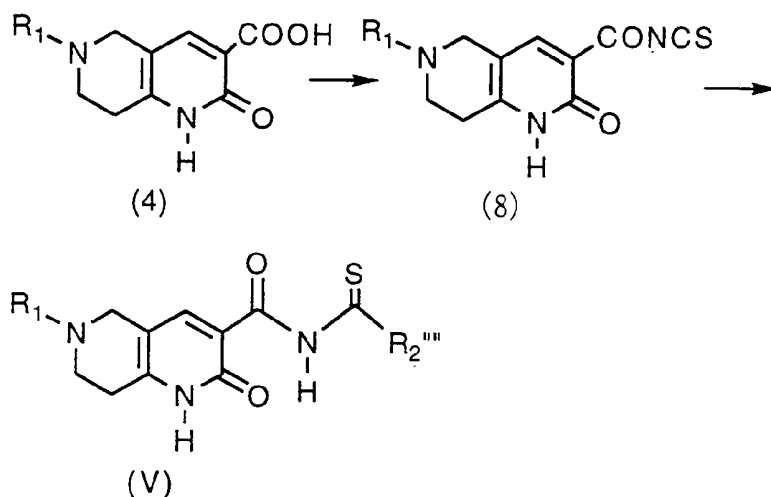
Forbindelsene (IV) fremstilt ved fremgangsmåte 3, er også en ny forbindelse og fremstilt ved en fremgangsmåte som vist i det følgende reaksjonsskjema.



hvor R_1 og R_2''' er som definert ovenfor.

Forbindelsen (6) får reagere med hydroksylamin ved en konvensjonell fremgangsmåte slik at forbindelsen (7) dannes, som så får reagere med et reaktivt karboksylgruppederivat av en karboksylsyre med formelen: $R_2'''COOH$ (R_2''' er som definert ovenfor) i nærvær av en base slik at forbindelsen (IV) dannes. Når forbindelsen (7) hvor R_1 er et hydrogenatom benyttes, kan R_1 -gruppen beskyttes med en beskyttende gruppe som nevnt i det foregående.

Forbindelsen (V) benyttet i fremgangsmåte 4, fremstilles ved en fremgangsmåte som vist i det følgende reaksjonsskjema.



hvor R_1 og R_2''' er som definert ovenfor.

Forbindelsen (4) eller et reaktivt karboksylgruppe-derivat av denne får reagere med et alkalimetallsalt eller ammoniumsalt av tiocyanasyre i et egnet løsemiddel slik at forbindelsen (8) dannes, som så utsettes for alkoholyse, eller alternativt, behandles med en lavere alkyltiol eller et alkalimetallsalt av dette i et egnet løsemiddel slik at forbindelsen (V) dannes. Når forbindelsen (8) hvor R_1 er et hydro-

20

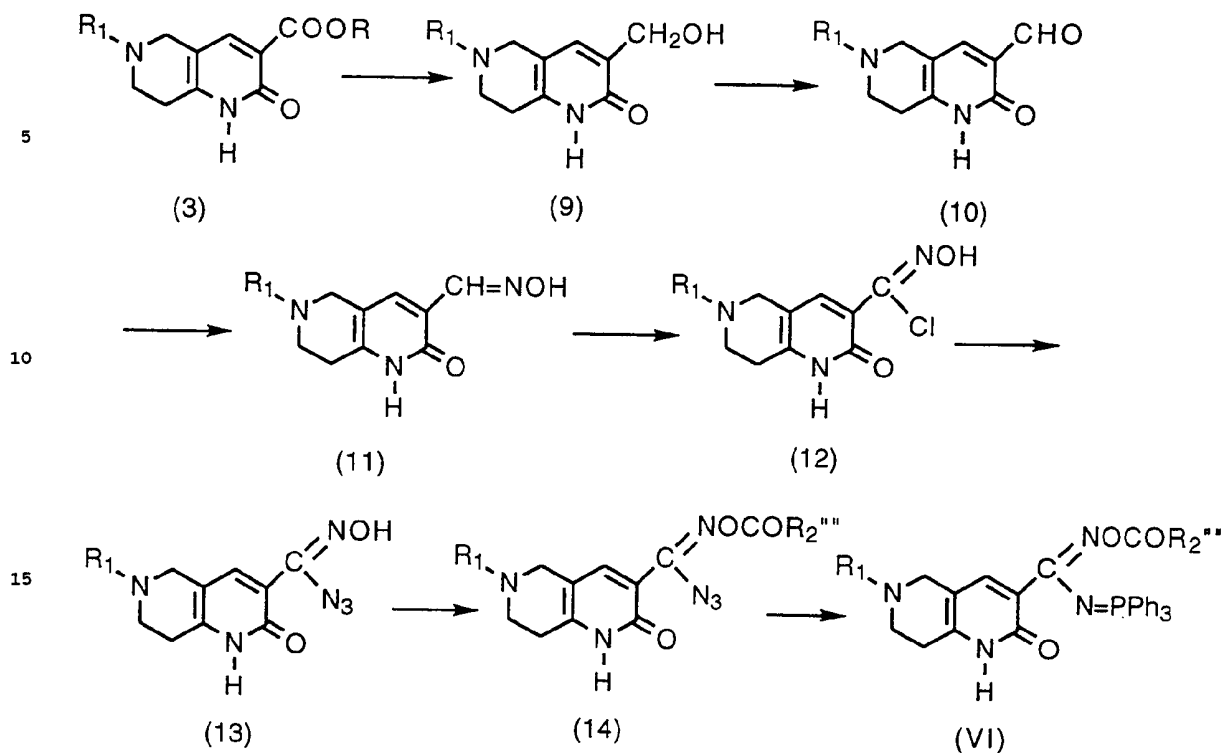
25

genatom benyttes, kan R_1 -gruppen beskyttes med en beskyttende gruppe som nevnt i det foregående.

Forbindelsen (VI) benyttet i fremgangsmåte 5, er en ny forbindelse fremstilt ved en fremgangsmåte som vist i det følgende reaksjonsskjema.

30

35



20 hvor R, R₁ og R₂" er som definert ovenfor, og pH er en fenyl-gruppe.

Forbindelsen (3) reduseres med et reduksjonsmiddel som for eksempel natriumborhydrid, tetrabutylammoniumborhydrid eller litiumaluminiumhydrid i et egnet løsemiddel som ikke påvirker reaksjonen slik at forbindelsen (9) dannes, som deretter utsettes for oksidasjon med aktivt mangandioksid i et egnet løsemiddel slik at forbindelsen (10) dannes.

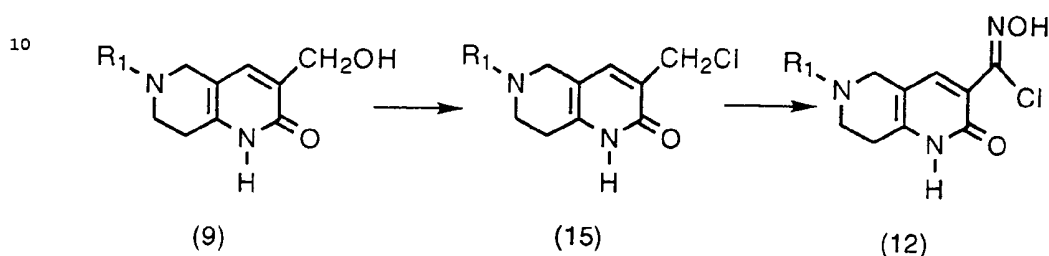
Forbindelsen (10) får reagere med hydroksylamin under konvensjonelle oksimdannende reaksjonsbetingelser slik at forbindelsen (11) dannes, som så får reagere med N-klorsuccinimid ifølge fremgangsmåten beskrevet i Journal of Organic Chemistry, bind 45, s. 3916 (1980), slik at forbindelsen (12) dannes.

Forbindelsen (12) får reagere med natriumazid i et egnet løsemiddel ifølge fremgangsmåten beskrevet i Synthesis, s. 102 (1979), slik at forbindelsen (13) dannes.

Forbindelsen (13) får reagere med en halomaursyre-ester eller et reaktivt derivat av en S-lavere alkyltiokarbok-

sylsyreester i et egnet løsemiddel ifølge fremgangsmåten beskrevet i Synthesis, s. 843 (1986), slik at forbindelsen (14) dannes, som så får reagere med trifenylfosfin slik at forbindelsen (VI) dannes.

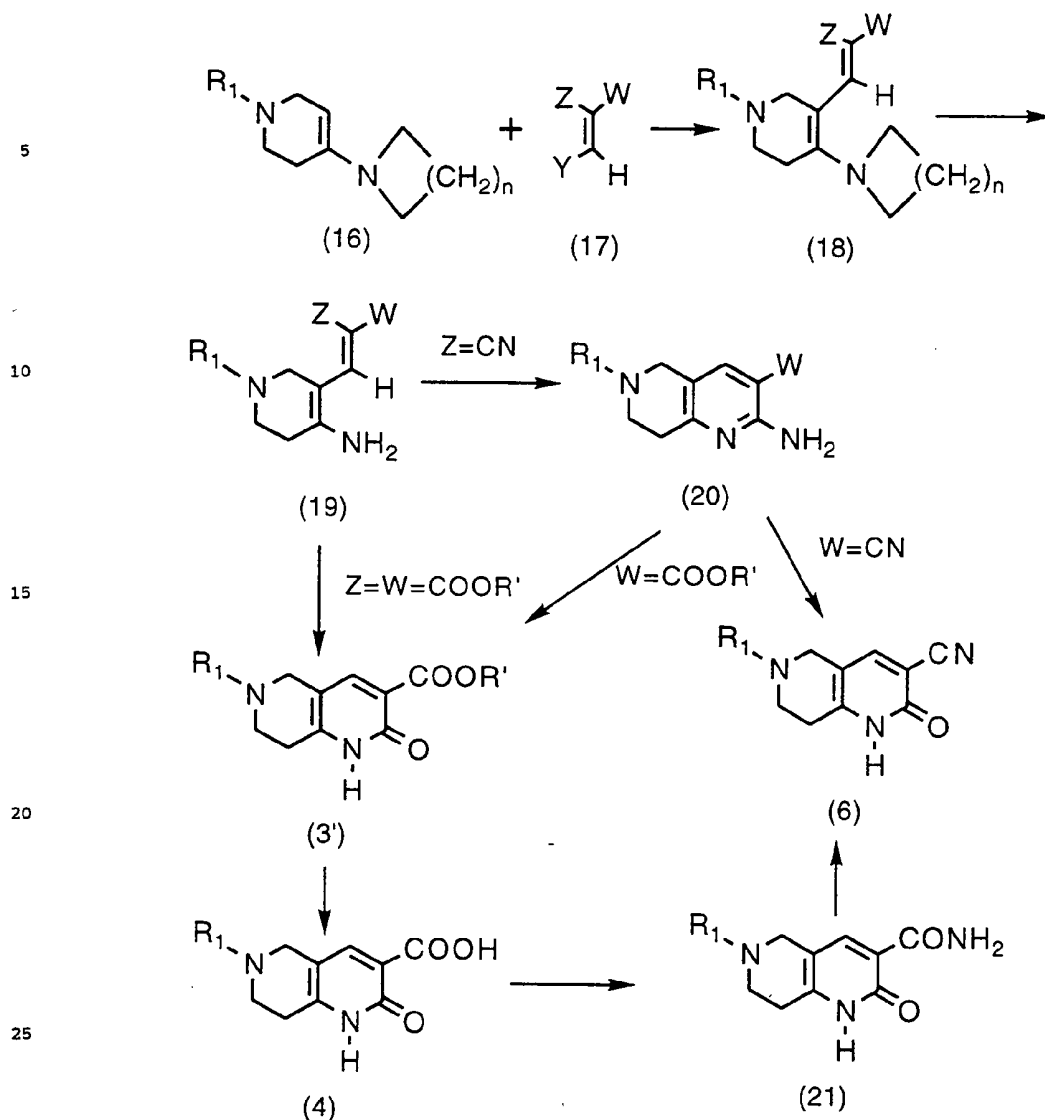
Forbindelsen (12) kan også fremstilles ifølge fremgangsmåten beskrevet i Synthesis, s. 102 (1979), som vist i det følgende reaksjonsskjema.



hvor R_1 er som definert ovenfor.

Forbindelsen (9) får reagere med en fosforforbindelse (f.eks. fosfortriklorid, fosforoksyklorid, etc.) eller et tionylklorid i et egnet løsemiddel slik at forbindelsen (15) dannes, som så får reagere videre med et alkylnitritt i nærvær av en syre i et egnet løsemiddel slik at forbindelsen (12) dannes.

Forbindelse (3), forbindelse (4) og forbindelse (6) som overføres til forbindelsene (II) - (VI), fremstilles ifølge fremgangsmåten beskrevet i Arkiv for Kemi 26 (41), 489-495 (1967) [Chemical Abstract, bind 67, 32611z (1967)], eller ved en fremgangsmåte som vist i følgende reaksjonsskjema.



hvor Y er et halogenatom, en lavere alkoksygruppe eller en di-
 30 lavere alkylaminogruppe, W og Z er de samme eller forskjellige
 og hver cyangruppe eller en lavere alkoksykarbonylgruppe, R'
 er en lavere alkylgruppe, n er et helt tall fra 1 til 3, og R_1
 er som definert ovenfor.

Utgangsforbindelsen (16) i reaksjonsskjemaet ovenfor
 35 kan fremstilles ifølge fremgangsmåten beskrevet i Journal of
 American Chemical Society, bind 85, s. 207 (1963). Forbindel-
 sen (16) fremstilt på denne måte, får reagere med forbindelsen
 (17) i et løsemiddel som en alkohol (f.eks. metanol, etanol,
 etc.), en eter (f.eks. tetrahydrofuran, dioksan, etc.), et

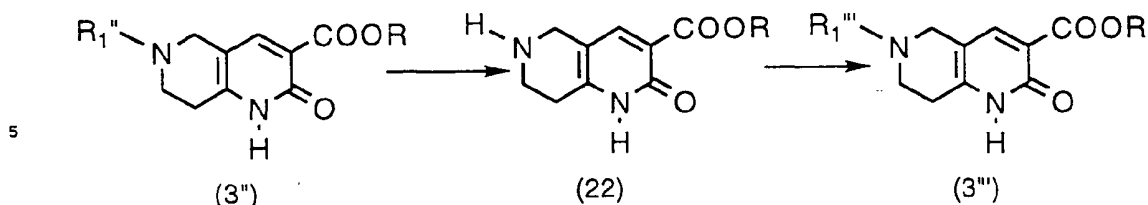
aromatisk hydrokarbon (f.eks. benzen, toluen, etc.) ved en temperatur fra 0°C til 120°C slik at forbindelsen (18) dannes, som videre får reagere med ammoniakk eller et ammoniumsalt (f.eks. ammoniumacetat, etc.) i et løsemiddel som en alkohol (f.eks. metanol, etanol, etc.), en eter (f.eks. tetrahydrofuran, dioksan, etc.) eller acetonitril ved en temperatur fra 0°C til 100°C slik at forbindelsen (19) dannes.

Når både W og Z i forbindelsen (19) er en lavere alkoksykarbonylgruppe, oppvarmes forbindelsen (19) i et løsemiddel som en alkohol (f.eks. metanol, etanol, etc.), en eter (f.eks. tetrahydrofuran, dioksan, etc.) eller et aromatisk hydrokarbon (f.eks. benzen, toluen, xylen, etc.) ved en temperatur fra 50°C til 120°C slik at forbindelsen (3') dannes, som videre hydrolyseres under sure eller basiske betingelser ved en konvensjonell fremgangsmåte slik at forbindelsen (4) dannes.

Når Z i forbindelsen (19) er en cyangruppe, behandles forbindelsen (19) i nærvær av en base i et egnet løsemiddel som en alkohol (f.eks. metanol, etanol, etc.), en eter (f.eks. tetrahydrofuran, dioksan, etc.) eller lignende, ved en temperatur fra 0°C til 100°C slik at forbindelsen (20) dannes, som videre får reagere med natriumnitritt under sure betingelser, for eksempel i 5 til 10% vandig saltsyreløsning eller 5 til 20% vandig svovelsyreløsning, ved en temperatur fra 0°C til 20°C slik at forbindelsen (3') dannes når W i forbindelsen (20) er en estergruppe, eller forbindelsen (6) når W i forbindelsen (20) er en cyangruppe.

Forbindelsen (6) fremstilles ved å behandle forbindelsen (21) med et dehydratiseringsmiddel (f.eks. tionylklorid, fosforpentaklorid, fosforoksyklorid, polyfosforsyre, etc.) i et løsemiddel, som en eter (f.eks. tetrahydrofuran, dioksan, etc.), et aromatisk hydrokarbon (f.eks. benzen, toluen, etc.), et halogenert hydrokarbon (f.eks. diklormetan, kloroform, 1,2-dikloreten, etc.). Den nevnte forbindelse (21) fremstilles ved å la et reaktivt karboksylgruppederivat av forbindelsen (4) reagere med ammoniakk ved en konvensjonell fremgangsmåte.

Forbindelsen (3) kan også fremstilles ved en fremgangsmåte som vist i følgende reaksjonsskjema.



hvor R_1'' er en lavere alkylgruppe, en benzylgruppe, en lavere
alkoksykarbonylgruppe eller en benzyloksykarbonylgruppe, R_1'''
10 er gruppene definert for R_1 , bortsett fra et hydrogenatom og en
acylgruppe, og R er som definert ovenfor.

Substituenten R_1'' i forbindelsen (3'') og substituen-
ten R_1''' i forbindelsen (3''') kan overføres til hverandre via
forbindelsen (22). Forbindelsen (3'') hvor R_1'' er en lavere
15 alkylgruppe eller en benzylgruppe, overføres til forbindelsen
(22) ved behandling med 1-kloretylklorkarboksylat, etc.,
ifølge fremgangsmåten beskrevet i Journal of Organic Chem-
istry, bind 49, s. 2081 (1984).

Forbindelsen (3'') hvor R_1'' er en benzylgruppe eller
20 en benzyloksykarbonylgruppe, omdannes til forbindelsen (22)
ved behandling med hydrogen i nærvær av en katalysator (f.eks.
Raney-nikkel, palladium-karbon, etc.) under atmosfærisk trykk
eller under trykk ved en temperatur fra 25°C til 80°C i et
egnet løsemiddel, som vann, metanol, etanol, eddiksyre, di-
25 oksan, etylacetat eller lignende.

Forbindelsen (3'') hvor R_1'' er en lavere alkoksykar-
bonylgruppe eller benzyloksykarbonylgruppe, omdannes også til
forbindelsen (22) ved behandling med en syre eller en base i
et egnet løsemiddel. For eksempel behandles forbindelsen (3'')
30 hvor R_1'' er en tert-butoksykarbonylgruppe, med trifluoreddik-
syre ved en temperatur fra 25°C til 80°C i et løsemiddel som
diklormetan, kloroform, etc., slik at forbindelsen (22)
dannes.

Den således erholdte forbindelse (22) omdannes så til
35 forbindelsen (3''') ved å la forbindelsen (22) reagere med et
alkyleringsmiddel som tilsvarer R_1''' , hvor R_1''' for eksempel er
en lavere alkyl-, allyl-, propargyl-, benzyl-, naftalenmetyl-
eller heteroaromatisk metylgruppe, i nærvær av en basisk for-
bindelse, som et uorganisk salt, for eksempel et alkalimetall-

hydroksid (f.eks. natriumhydroksid, kaliumhydroksid, etc.), et alkalimetallkarbonat (f.eks. natriumkarbonat, kaliumkarbonat, etc.) eller et alkalimetallhydrogenkarbonat (f.eks. natriumhydrogenkarbonat, kaliumhydrogenkarbonat, etc.), eller en organisk base, for eksempel pyridin, trietylamin, tributylamin, etc., i et egnet løsemiddel som aceton, metyletylketon, dietylketon, dimetylformamid, benzen, toluen, acetonitril eller lignende, ved en temperatur fra 25°C til 100°C. Alkyleringsmidlet kan være ethvert konvensjonelt middel slik som et alkyhalogenid.

De farmakologiske egenskaper til forbindelsene (I) ifølge foreliggende oppfinnelse illustreres ved de følgende eksperimenter med de representative forbindelser.

15 Eksperiment 1

Benzodiazepinreseptorbindingsanalyse

Benzodiazepinreseptorbindingsanalysen ble utført ifølge fremgangsmåten beskrevet i Life Science, bind 20, s. 2101 (1977).

20 En urensset synaptosommembranfraksjon fremstilt fra Wistar-rottehjerner (alder: 7 til 8 uker), ble suspendert i 15 mM Tris-HCl-buffer (pH 7,4) med 118 mM natriumklorid, 4,8 mM kaliumklorid, 1,28 mM kalsiumklorid og 1,2 mM magnesiumsulfat ved en konsentrasjon på 1 g (våtvekt) hjerne pr. 25 20 ml buffer for å gi en reseptormembrankilde. [³H]-diazepam ble benyttet som en merket ligand.

En testforbindelse (en kjent mengde), [³H]-diazepam (sluttkonsentrasjon: 1,5 nM), reseptormembran og bufferen ovenfor, ble blandet i et reagensrør (sluttvolum: 1 ml). Reaksjonen ble startet ved tilsetning av reseptormembranen. Reagensrøret ble inkubert ved 0°C i 20 minutter, og reaksjonsblandingen ble terminert ved hurtig filtrering gjennom Whatman GF/B glassfiberfilter koblet til en cellehøster (fremstilt av Brandell). Den oppsamlede, merkede, ligandbundne reseptormembran ble straks vasket tre ganger med iskald 50 mM Tris-HCl-buffer (pH 7,7, hver gang 5 ml). Radioaktiviteten på filteret ble målt i en væskescintillasjonsteller for å bestemme mengden [³H]-diazepam bundet til reseptormembranen (totalbinding). I separate rør ble de samme fremgangsmåter gjentatt,

bortsett fra at 1 μ M diazepam ble tilsatt, hvorved mengden [3 H]-diazepam bundet til reseptormembranen (uspesifikk binding), ble målt på tilsvarende måte. Denne uspesifikke binding ble subtrahert fra totalbindingen for å gi den spesifikke binding. Basert på den således erholdte, spesifikke binding, ble inhibitoraktiviteten (IC_{50}) til analyseforbindelsen bestemt ved "probit"-metoden. IC_{50} står for konsentrasjonen av analyseforbindelsen som kreves for å redusere den spesifikke binding av merket ligand med 50%. Resultatene er vist i den påfølgende tabell 1.

Tabell 1
Benzodiazepinreseptorbindingsanalyse

Eks. nr.	IC_{50} (nM)	Eks. nr.	IC_{50} (nM)
6	9,91	7	13,5
10	6,95	26	14,1
29	5,46	32	2,49
38	4,55	52	19,3
55	3,91	56	35,1
58	14,6	60	1,58
61	6,25	62	13,8
64	4,09	66	10,1
81	5,17	82	8,98
86	7,91	88	4,62
91	23,1	115	50,3
119	1,29	120	4,40
121	62,4	122	5,96
123	12,5	124	5,40
125	8,63	141	22,8

142	3,24	143	2,19
145	8,64	146	9,11
147	2,50	152	4,90
153	3,51	154	11,0
155	6,08	156	6,68
157	2,71	158	3,73
159	8,15	160	3,75

15 Eksperiment 2Aktivitet på pentylentetrazolindusert, klonisk konvulsjon (anti-PTZ-aktivitet)

Testforbindelsens aktivitet på pentylentetrazol-indusert, klonisk konvulsjon ble analysert ifølge fremgangsmåten til E. A. Swinyard (jf. Anticonvulsant Drugs. Mercier, J., red., s. 47-65, Pergamon Press, New York (1973)). I denne analyse viser "petit mal"-type antiepileptika og de fleste benzodiazepinmedikamenter positive resultater.

En testforbindelse ble tilført oralt til Std-ddY-hannmus (vekt: 20-25 g, 5 mus/gruppe). To timer senere ble musene injisert subkutan med pentylentetrazol (85 mg/kg), hvorefter musene umiddelbart ble plassert i et plastbur, og forekomsten av klonisk konvulsjon ble observert i 30 minutter. Dersom ingen klonisk konvulsjon ble observert, ble det fastslått at testforbindelsen hadde antagonistisk aktivitet. Resultatene er vist i den påfølgende tabell 2.

Tabell 2
Anti-PTZ-aktivitet

5	Eks. nr.	Dose av testfor- bind- else (mg/kg)	Antall mus med antagonistisk aktivitet/an- tall testmus	Eks. nr.	Dose av testfor- bind- else (mg/kg)	Antall mus med antagonistisk aktivitet/an- tall testmus
	6	50	5/5	7	50	5/5
10	10	20	5/5	13	20	5/5
	17	20	3/5	23	10	4/5
	26	2	3/5	33	10	4/5
15	35	2	5/5	36	2	5/5
	38	2	4/5	52	10	5/5
	55	50	5/5	56	50	4/5
20	60	50	5/5	66	50	5/5
	80	50	4/5	83	50	5/5
	85	50	4/5	89	50	5/5
	91	50	5/5	111	50	5/5
25	119	10	5/5	120	10	9/10
	122	10	10/10	124	10	3/5
	142	10	4/5	143	10	3/5

30

Som vist i resultatene ovenfor, viste forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse en tilsynelatende affinitet for benzodiazepinreseptoren, og viste også utmerket antagonistisk aktivitet mot pentylenetetrazolindusert, klonisk konvulsjon. Følgelig er forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse anvendbare som benzodiazepinreseptoragonister, for eksempel som angstdempere, antiepileptika eller hypnotika.

Farmasøytisk anvendelse av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan tilføres enten oralt, parenteralt eller intrarektalt ved be-
nyttelse som benzodiazepinreseptoragonister, men oral tilfør-
sel foretrekkes. Doseringen av foreliggende forbindelse varierer med tilførselsmåten og pasientenes tilstand og alder, eller med behandlingsmåten (f.eks. profylakse eller behandling) og lignende, men er vanligvis i området fra 0,01 til
10 10 mg/kg/dag, fortrinnsvis i området fra 0,02 til 5 mg/kg/dag.

De foreliggende forbindelser tilføres i form av et konvensjonelt farmasøytisk preparat i blanding med et konvensjonelt, farmasøytisk aksepterbart bæremiddel eller fortynningsmiddel. Det farmasøytisk aksepterbare bæremiddel eller
15 fortynningsmiddel kan være ethvert konvensjonelt middel som benyttes innen dette området som ikke reagerer med foreliggende forbindelse, for eksempel laktose, glukose, mannitol, dekstran, stivelse, hvitt sukker, magnesiumaluminatmeta-silikat, syntetisk aluminiumsilikat, krystallinsk cellulose,
20 natriumkarboksymetylcellulose, kalsiumkarboksymetylcellulose, ionebytterharpiks, metylcellulose, gelatin, gummiarabikum, hydroksypropylcellulose, lavere-substituert hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, polyvinylpyrrolidon, polyvinylalkohol, lett kiselsyreanhydrid, magnesiumstearat,
25 talkum, karboksyvinylnpolymer, titanoksid, sorbitan-fettsyre-ester, natriumlaurylsulfat, glyserol, glyserol-fettsyreester, rensset lanolin, glyserogelatin, polysorbat, makrogol, vegetabilsk olje, voks, flytende parafin, hvit vaselin, ikke-ionisk, overflateaktivt middel, propylenglykol, vann og lignende.

30 De farmasøytiske preparater er tabletter, kapsler, granulater, pulvere, siruper, suspensjoner, stikkpiller, geler, injeksjonspreparater og lignende. Disse preparater fremstilles ved en konvensjonell fremgangsmåte. Når et flytende preparat fremstilles, kan det på forhånd være i form av
35 et fast preparat som oppløses eller suspenderes i vann eller et løsemiddel ved bruk. I tillegg kan tabletter eller granulater tildekkes ved en konvensjonell fremgangsmåte, og injeksjonspreparater fremstilles ved å løse forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse eller et syreaddisjonssalt av denne i

destillert vann for injeksjon eller en fysiologisk saltløsning, men om nødvendig kan den løses i en isoton løsning, og videre kan et pH-justerende middel, en buffer eller et konserveringsmiddel tilsettes til denne.

- 5 Disse farmasøytiske preparater kan inneholde foreliggende forbindelse i en mengde på mer enn 0,01 % (vekt/vekt), fortrinnsvis 0,05 til 70 % (vekt/vekt), og kan inneholde andre farmakologisk aktive bestanddeler.

10 Eksempler

Foreliggende oppfinnelse illustreres mer i detalj ved de påfølgende eksempler og referanseeksempler.

Eksempel 1

15 Fremstilling av etyl-6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-karboksylat

- (1) En løsning av 1-benzyl-4-piperidon (19 g, 0,1 mol) og pyrrolidin (10,7 g, 0,15 mol) i toluen (200 ml) reflukses i 5 timer i løpet av hvilke vann fjernes ved for-
- 20 dampning. Reaksjonsløsningen konsentreres til tørrhet under redusert trykk, og vannfritt toluen (200 ml) tilsettes restmaterialet. Til blandingen tilsettes dråpevis og gradvis en løsning av etyletoksymetylcyanacetat (17 g, 0,1 mol) i vannfritt toluen (50 ml) under isavkjøling. Blandingen opp-
- 25 varmes til romtemperatur og røres over natten, hvorefter konsentrert saltsyre (13 ml) tilsettes dråpevis under isavkjøling. Det således erholdte hydroklorid oppsamles ved filtrering og vaskes, først med etylacetat og så med isopropyleter. Hydrokloridet oppløses i etanol (300 ml), og
- 30 løsningen gjennombobles med ammoniakkgass under isavkjøling for metning. Blandingen oppvarmes til romtemperatur og får henstå over natten, hvorefter den konsentreres til tørrhet under redusert trykk. Til restmaterialet tilsettes isopropanol, og de utfelte krystaller oppsamles ved filtrering og
- 35 tørkes slik at de grovrensede krystaller dannes (10 g).

De ovenfor nevnte krystaller oppløses i etanol (100 ml) og tilsettes dråpevis 10 % vandig natriumhydroksidløsning under isavkjøling. Blandingen oppvarmes til romtemperatur og røres i 30 minutter og tilsettes vann (100 ml)

under isavkjøling. De utfelte krystaller oppsamles ved filtrering og vaskes med vann og rekrystalliseres fra isopropanol slik at etyl-2-amino-6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-3-karboksylat (8,5 g) dannes som et fargeløst, fast stoff.

Utbytte: 27,3 %.

Sm.p.: 141-143 °C.

- (2) Til en løsning av den ovenfor beskrevne esterforbindelse (10 g, 32 mmol) løst i 10 % vandig svovelsyre (100 ml), tilsettes dråpevis og gradvis en løsning av natriumnitritt (4,5 g, 65 mmol) i vann (20 ml) under isavkjøling. Etter tilsetningen røres blandingen i 2 timer. Blandingens gjøres alkalisk med 20 % vandig natriumhydroksidløsning under røring og isavkjøling, og ekstraheres med kloroform.
- Ekstrakten tørkes over vannfritt magnesiumsulfat og inndampes under redusert trykk for å fjerne løsemidlet. De resulterende krystaller rekrystalliseres fra isopropanol slik at et fargeløst, fast stoff (6,8 g) dannes.

Utbytte: 68 %.

Sm.p.: 168-170 °C.

Eksempel 2

Fremstilling av 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-karboksylsyre-hydroklorid

- (1) En blanding av etyl-6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-karboksylat (6,8 g, 22 mmol) og 20 % vandig saltsyreløsning (70 ml) reflukses i 3 timer. Etter avkjøling oppsamles de utfelte krystaller ved filtrering, vaskes med vann og rekrystalliseres fra metanol-vann slik at den ønskede forbindelse (7,0 g) erholdes som et fargeløst, fast stoff.

Utbytte: 99,2 %.

Sm.p.: 260-263 °C.

- (2) En løsning av 1-benzyl-4-piperidon (100 g, 0,53 mol) og pyrrolidin (70 ml, 0,795 mol) i toluen (1,5 liter) reflukses i 5 timer med avdestillering av vann. Blandingens konsentreres til tørrhet under redusert trykk, og dioksan (1 liter) tilsettes restmaterialet. Til blandingen tilsettes dietyletoksymetylenmalonat (126 g, 0,58 mol) under

isavkjøling, og blandingen reflukses i 6 timer. Blandingen avkjøles til romtemperatur og tilsettes ammoniumacetat (82 g, 1,06 mol), og blandingen reflukses under røring i 1 time. Reaksjonsløsningen konsentreres til tørrhet under redusert trykk slik at etyl-6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-karboksylat dannes, som benyttes i det påfølgende trinn uten isolering eller ytterligere rensing.

Til etylesteren beskrevet ovenfor, tilsettes 20% vandig saltsyreløsning (600 ml), og blandingen reflukses i 3 timer. Etter avkjøling oppsamles de utfelte krystaller ved filtrering, vaskes med vann og rekrystalliseres fra metanol-vann for erholdelse av den ønskede forbindelse som et fargeløst, fast stoff (105 g).

Utbytte: 61,9%.

Sm.p.: 260-263°C.

Eksempel 3

Fremstilling av etyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-karboksylat

Til en løsning av etyl-6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-karboksylat (8 g) i iseddik (360 ml) tilsettes 10% palladium-karbonkatalysator (200 mg), og blandingen utsettes for katalytisk hydrogenering ved romtemperatur under hydrogengass. Etter forbruk av den teoretiske mengde hydrogengass fjernes katalysatoren ved filtrering. Filtratet konsentreres til tørrhet under redusert trykk. Til restmaterialet tilsettes etanol, og den utfelte krystall oppsamles ved filtrering og rekrystalliseres fra etanol-vann slik at et fargeløst, fast stoff (6,8 g) erholdes.

Utbytte: 94%.

Sm.p.: 125-130°C.

Eksempel 4

Etyl-6-(3-fluorbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-karboksylat

En suspensjon av etyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-karboksylat-acetat (2,0 g, 7,1 mmol), 3-fluorbenzylbromid (1,7 g, 9 mmol) og natriumhydrogenkarbonat (2,0 g, 24 mmol) i metyletylketon (100 ml) reflukses i

16 timer. Uløselige stoffer fjernes ved filtrering, og filtratet konsentreres til tørrhet under redusert trykk. Restmaterialet renses ved middeltrykks-kolonnekromatografi pakket med "Diaion CHP-20P" (høyporøs polystyrenharpiks fremstilt av Mitsubishi Kasei Corporation, Japan) (løsemiddel: acetonitril og vann med konsentrasjonsgradient) og rekrystalliseres fra etanol slik at et fargeløst, fast stoff (1,91 g) erholdes. Utbytte: 81,4%.
Sm.p.: 276-280°C.

10

Eksempel 5

Fremstilling av 6-(2-fluorbenzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-karboksytsyre-hydroklorid

(1) Til fenylfosfordiklorid (1 ml) tilsettes etyl-6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-karboksylat (1,0 g, 3,2 mmol) ved romtemperatur, og blandingen røres ved 150°C i 1 time. Etter avkjøling tilsettes diisopropyleter, og de utfelte krystaller oppsamles ved filtrering. Krystallene suspenderes i kloroform, og blandingen gjøres alkalisk ved gradvis tilsetning av 28% vandig ammoniakk under røring og isavkjøling. Det organiske lag separeres, tørkes over vannfritt magnesiumsulfat og inndampes under redusert trykk for å fjerne løsemidlet. Det resulterende, oljeaktige produkt renses ved kiselgelkolonnekromatografi (løsemiddel: kloroform:metanol = 200:1) for erholdelse av etyl-6-benzyl-2-klor-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-3-karboksylat (0,7 g) som en fargeløs olje. Utbytte: 66,1%.

(2) Til en løsning av den ovenfor beskrevne ester (20,0 g, 60 mmol) i metylenklorid (200 ml) tilsettes dråpevis 1-kloretylchlorformiat (10,4 g, 72 mmol) ved romtemperatur, og blandingen reflukses i 20 timer. Blandingens konsentreres til tørrhet under redusert trykk, og til restmaterialet tilsettes metanol (200 ml). Blandingens oppvarmes under røring ved 40°C i 2 timer. Reaksjonsblandingens konsentreres til tørrhet under redusert trykk, og isopropyleter tilsettes restmaterialet. De utfelte krystaller oppsamles ved filtrering og rekrystalliseres fra etanol for erholdelse av etyl-2-klor-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-3-karboksylat-hydroklorid (21,2 g) som et

fargeløst, fast stoff.

Utbytte: 85,8%.

Sm.p.: 153-156°C.

(3) Til en løsning av det ovenfor beskrevne hydro-
5 klorid (5,0 g, 18 mmol) og trietylamin (4,0 g, 40 mmol) i N,N-
dimetylformamid (DMF) (50 ml) tilsettes 2-fluorbenzylbromid
(3,1 g, 21 mmol), og blandingen oppvarmes under røring ved
60°C i 15 timer. Reaksjonsløsningen konsentreres til tørrhet
under redusert trykk, og restmaterialet oppløses i kloroform.
10 Blandingens vaskes først med 10% vandig kaliumkarbonatløsning
og så med vann. Det organiske lag tørkes over vannfritt mag-
nesiumsulfat og inndampes under redusert trykk for fjerning av
løsemidlet. Det resulterende, oljeaktige produkt renses ved
kiselgelkolonnekromatografi (løsemiddel: kloroform:metanol =
15 100:1) for erholdelse av etyl-2-klor-6-(2-fluorbenzyl)-
5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-3-karboksylat (4,6 g) som en
fargeløs olje.

Utbytte: 73,3%.

(4) En løsning av den ovenfor beskrevne ester
20 (4,6 g, 13 mmol) i 20% vandig saltsyreløsning (80 ml) refluk-
seres i 24 timer. Etter avkjøling oppsamles de utfelte krys-
taller ved filtrering, vaskes og rekrystalliseres fra etanol
for erholdelse av den ønskede forbindelse (3,4 g) som et
fargeløst, fast stoff.

25 Utbytte: 77,2%.

Sm.p.: 273-276°C.

Eksempel 6

Fremstilling av 6-benzyl-3-(5-metoksy-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-
30 5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on

(1) En løsning av 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-
okso-1,6-naftyridin-3-karboksylsyre-hydroklorid (3,0 g, 9,4
mmol) og N,N'-karbonyldiimidazol (2,3 g, 14 mmol) i DMF
(50 ml) oppvarmes under røring ved 70°C i 3 timer. Til løsnin-
35 gen tilsettes metylkarbazat (1,0 g, 11 mmol), og blandingen
røres ved samme temperatur i 2 timer. Reaksjonsløsningen kon-
sentreres til tørrhet under redusert trykk, og isopropanol og
trietylamin tilsettes restmaterialet. De utfelte krystaller
oppsamles ved filtrering og rekrystalliseres fra metanol for

erholdelse av N-metoksykarbonyl-6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-karbohydrazid (2,4 g) som et fargeløst, fast stoff.

Utbytte: 71,6%.

5 Sm.p.: 240-242°C.

(2) Til en løsning av det ovenfor beskrevne produkt (2,0 g, 5,6 mmol), trifenylfosfin (3,0 g, 11 mmol) og trietylamin (2,0 g, 20 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (THF) (50 ml) tilsettes dråpevis under omrøring en løsning av diisopropylazodikarboksylat (2,2 g, 11 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (10 ml) under isavkjøling. Blandingen røres ved romtemperatur i 1 time og tilsettes en liten mengde vann, og blandingen konsentreres til tørrhet under redusert trykk. Til restmaterialet tilsettes isopropanol, og de utfelte krystaller
10 oppsamles ved filtrering og rekrystalliseres fra acetonitril for erholdelse av den ønskede forbindelse (0,8 g) som et fargeløst, fast stoff.

Utbytte: 43%.

Sm.p.: 176-178°C.

20

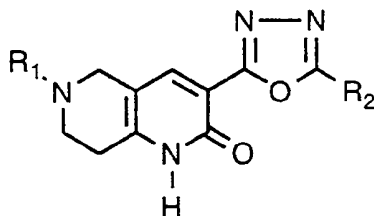
Eksempel 7-54

På samme måte som beskrevet i eksempel 6, ble forbindelsene fra eksemplene 7-54 opplistet i tabell 3, fremstilt.

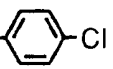
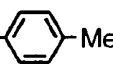
25

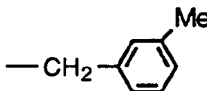
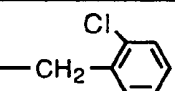
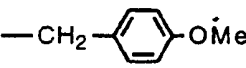
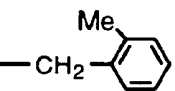
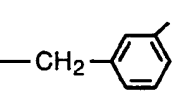
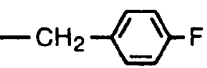
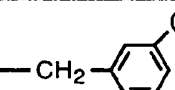
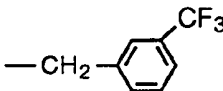
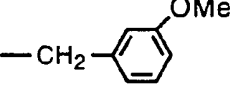
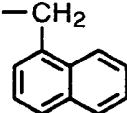
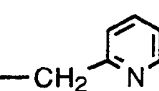
Tabell 3

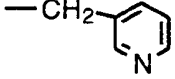
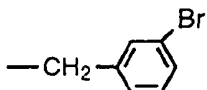
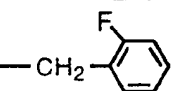
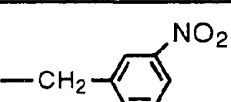
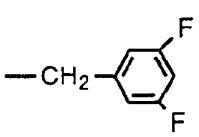
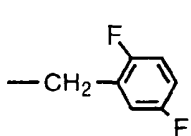
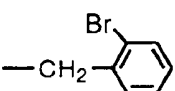
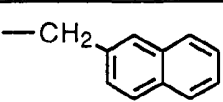
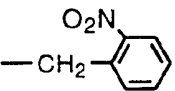
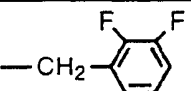
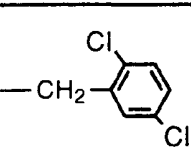
30

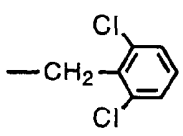
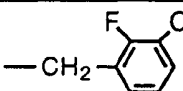
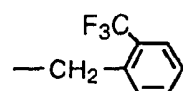
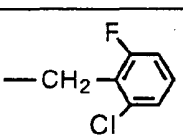
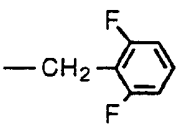
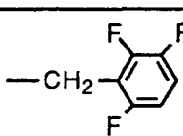
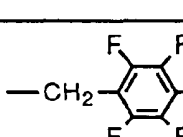
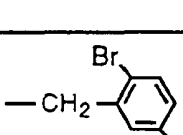
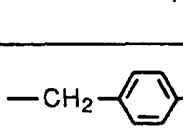
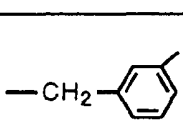


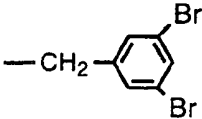
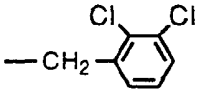
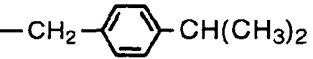
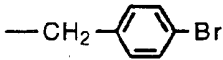
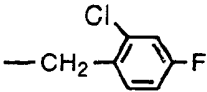
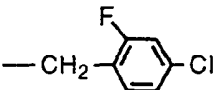
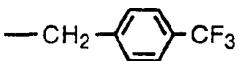
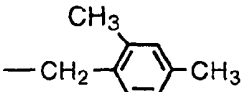
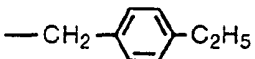
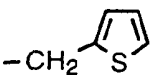
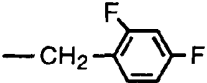
35

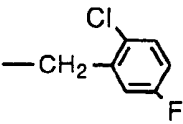
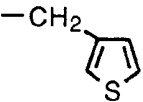
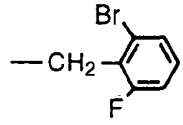
Eks. nr.	R ₁	R ₂	Sm.p. °C	Løsemiddel for rekrystallisering
7	—CH ₂ — 	-OCH ₃	182-184	Etanol
8	—CH ₂ — 	-OCH ₃	183-185	Etanol

9		-OCH ₃	187-189	Etanol
10		-OCH ₃	189-191	Etanol
11		-OCH ₃	183-185	Etanol
12		-OCH ₃	179-181	Etanol
13		-OCH ₃	184-186	Etanol
14		-OCH ₃	203-205	Etanol
15		-OCH ₃	184-185	Etanol
16		-OCH ₃	192-194	Metanol
17		-OCH ₃	178-180	Etanol
18		-OCH ₃	178-180	Etanol
19		-OCH ₃	171-173	Acetonitril

20		-OCH ₃	167-169	Acetonitril
21		-OCH ₃	185-187	Etanol
22		-OCH ₃	174-176	Etanol
23		-OCH ₃	185-187	Etanol
24		-OCH ₃	206-208	Etanol
25		-OCH ₃	202-204	Etanol
26		-OCH ₃	191-193	Etanol
27		-OCH ₃	203-205	Metanol
28		-OCH ₃	194-196	Metanol
29		-OCH ₃	195-197	Etanol
30		-OCH ₃	193-195	Metanol

5	31		-OCH ₃	199-201	Metanol
	32		-OCH ₃	177-179	Etanol
10	33		-OCH ₃	189-191	Metanol
	34		-OCH ₃	187-189	Etanol
15	35		-OCH ₃	186-188	Etanol
	36		-OCH ₃	199-201	Etanol
20	37		-OCH ₃	210-212	Metanol
25	38		-OCH ₃	208-210	Metanol
30	39		-OCH ₃	213-215	Etanol
35	40		-OCH ₃	185-187	Etanol

41		-OCH ₃	219-221	Metanol
42		-OCH ₃	193-195	Metanol
43		-OCH ₃	195-197	Acetonitril
44		-OCH ₃	191-193	Etanol
45		-OCH ₃	194-196	Etanol
46		-OCH ₃	190-192	Etanol
47		-OCH ₃	207-209	Etanol
48		-OCH ₃	181-183	Etanol
49		-OCH ₃	181-183	Acetonitril
50		-OCH ₃	153-155	Acetonitril
51		-OCH ₃	196-198	Etanol

52		-OCH ₃	209-211	Etanol
53		-OCH ₃	156-158	Acetonitril
54		-OCH ₃	187-189	Etanol

Eksempel 55Fremstilling av 6-benzyl-3-(5-syklopropyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on

(1) En løsning av 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-karboksytsyre-hydroklorid (1,5 g, 4,7 mmol) og N,N'-karbonyldiimidazol (1,14 g, 7 mmol) i DMF (30 ml) oppvarmes under røring ved 70°C i 3 timer. Til løsningen tilsettes syklopropankarbohydrazid (0,51 g, 5,2 mmol), og blandingen omrøres ved samme temperatur i 2 timer. Reaksjons-
 25 løsningen konsentreres til tørrhet under redusert trykk, og isopropanol og trietylamin tilsettes restmaterialet. De utfelte krystaller oppsamles ved filtrering og rekrystalliseres fra metanol for erholdelse av N'-syklopropankarbonyl-6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-karbohydrazid
 30 (1,2 g) som et fargeløst, fast stoff.

Utbytte: 66,1%.

Sm.p.: 256-258°C.

(2) Til en løsning av det ovenfor beskrevne produkt (1,1 g, 2,9 mmol) trifenylfosfin (1,62 g, 6,2 mmol) og trietylamin (1,05 g, 10 mmol) i vannfritt THF (75 ml) tilsettes
 35 dråpevis under omrøring en løsning av dietylazodikarboksylyat (1,05 g, 6 mmol) i vannfritt THF (5 ml) under isavkjøling. Blanding oppvarmes under omrøring ved 60°C i 2 timer, tilsettes en liten mengde vann og konsentreres til tørrhet. Rest-

materialet renses ved middeltrykks-kolonnekromatografi på "Diaion CHP-20P" (løsemiddel: acetonitril og vann med konsentrasjonsgradient) og rekrystalliseres fra acetonitril for erholdelse av et fargeløst, fast stoff (0,31 g).

5 Utbytte: 44,5%.

Sm.p.: 212-214°C.

Eksempel 56-110

Forbindelsene opplistet i tabell 4, ble fremstilt på
10 samme måte som beskrevet i eksempel 55.

15

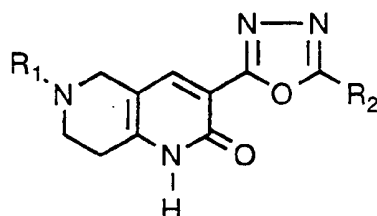
20

25

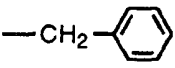
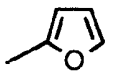
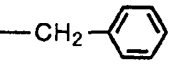
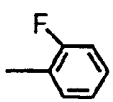
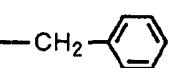
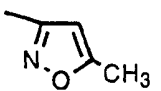
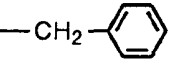
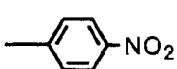
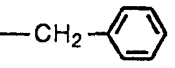
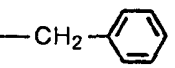
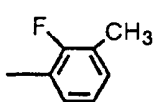
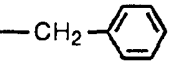
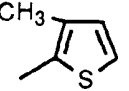
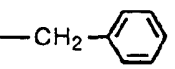
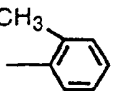
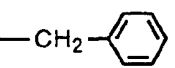
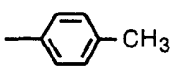
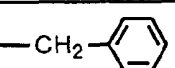
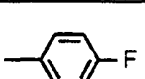
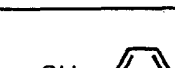
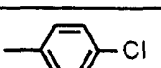
30

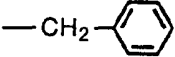
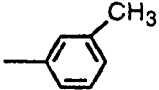
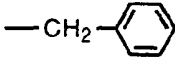
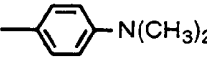
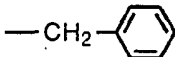
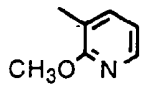
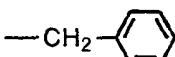
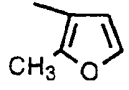
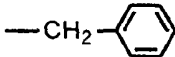
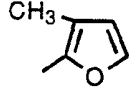
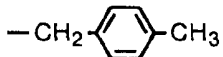
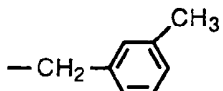
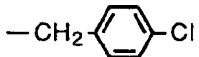
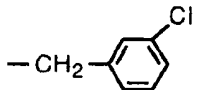
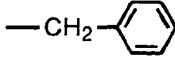
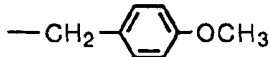
35

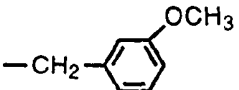
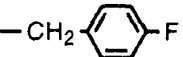
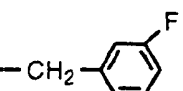
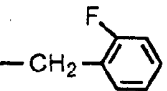
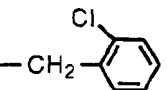
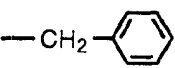
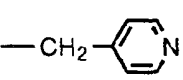
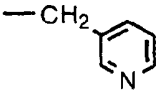
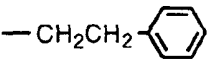
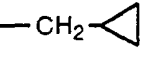
Tabell 4

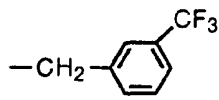
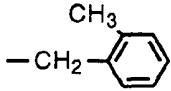
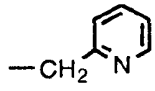
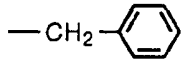
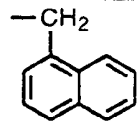
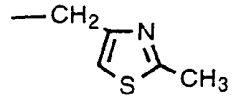
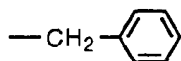
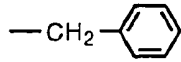


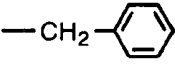
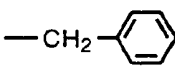
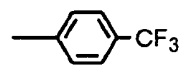
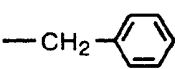
Eks. nr.	R ₁	R ₂	Sm.p. (°C)	Løsemiddel for rekrystallisering
56		-CH(CH ₃) ₂	246-250	Metanol
57		-OC ₂ H ₅	211-213	Etanol
58			258-260	Metanol
59			252-255	Metanol
60			239-242	Etanol
61			227-230	Metanol
62		-(CH ₂) ₂ CH ₃	219-221	Etanol
63			221-224	Metanol

64			224-227	Etanol
65			229-231	Metanol
66			247-250	Metanol
67			224-226	THF
68			207-209	Acetonitril
69			232-234	THF
70			234-236	Metanol
71			231-233	Metanol
72			239-241	Metanol
73			230-232	Metanol
74			241-243	THF

75			258-260	Kloroform
76			224-226	Metanol
77			216-218	Metanol
78			259-261	Metanol
79			228-230	Metanol
80			214-216	Acetonitril
81			224-226	Etanol
82			222-224	Acetonitril
83			221-223	Acetonitril
84		-CH ₃	226-228	Etanol
85			184-186	Acetonitril

86			212-214	Acetonitril
87			212-214	Acetonitril
88			219-221	Etanol
89			210-212	Acetonitril
90			225-227	Etanol
91		-C ₂ H ₅	213-215	Etanol
92			230-232	Acetonitril
93			209-211	Acetonitril
94	-CH ₂ CH=CH ₂		205-207	Acetonitril
95			214-216	Acetonitril
96			206-208	Acetonitril

97			220-222	Acetonitril
98			192-194	Acetonitril
99			213-215	Etanol
100	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$		197-199	Acetonitril
101		$-\text{CH}_2\text{OCH}_3$	187-189	Acetonitril
102			218-220	Acetonitril
103			197-199	Acetonitril
104	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		201-203	Acetonitril
105	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		223-225	Acetonitril
106		$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	195-197	Etanol
107			253-256	Metanol

108			242-244	Etanol
109			254-256	Kloroform
110		$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	224-226	Etanol

Eksempel 111Fremstilling av 6-benzyl-3-(5-isopropenyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on

(1) Til en løsning av 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-karbohydrazid (1,49 g, 5 mmol) i pyridin (20 ml) tilsettes under omrøring metakryloylchlorid (0,57 g, 5,5 mmol) under isavkjøling. Blandingen oppvarmes til romtemperatur og omrøres i 2 timer og konsentreres til tørrhet under redusert trykk. Til restmaterialet tilsettes 10% vandig kaliumkarbonatløsning, og løsningen ekstraheres med kloroform. Det organiske lag tørkes over vannfritt natriumsulfat og inn-

dampes under redusert trykk for å fjerne løsemidlet. Til residu-

duet tilsettes isopropanol, og de utfelte krystaller oppsamles ved filtrering og rekrystalliseres fra metanol for erholdelse av N'-metakryl-oyl-6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-karbohydrazid (1,21 g) som et fargeløst, fast stoff.

Utbytte: 66%.

Sm.p.: 245-248°C.

(2) Til en løsning av det ovenfor beskrevne produkt (0,92 g, 2,5 mmol) trifenylfosfin (1,35 g, 5 mmol) og trietylamin (0,87 g, 8,6 mmol) i vannfritt THF (50 ml) tilsettes dråpevis under omrøring en løsning av diethylazodikarboksyilat (0,87 g, 5 mmol) i vannfritt THF (5 ml) under isavkjøling. Blandingen oppvarmes under røring ved 60°C i 2 timer og tilsettes en liten mengde vann og konsentreres til tørrhet under

redusert trykk. Til restmaterialet tilsettes isopropanol, og de utfelte krystaller oppsamles ved filtrering og rekrystalliseres fra acetonitril for erholdelse av et fargeløst, fast stoff (0,39 g).

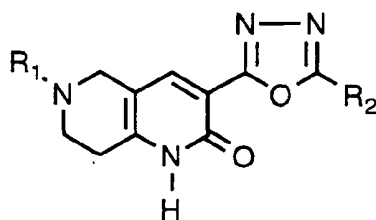
5 Utbytte: 44,8%.

Sm.p.: 221-223°C.

Eksempel 112-116

Forbindelsene opplistet i tabell 5, ble fremstilt på
10 samme måte som beskrevet i eksempel 111.

Tabell 5



20

Eks. nr.	R ₁	R ₂	Sm.p. °C	Løsemiddel for rekrystallisering
112		-CH=CHCH ₃	210-212	Acetonitril
25 113		-OCH(CH ₃) ₂	209-211	Etanol
114			230-232	Metanol
30 115		-CF ₃	230-232	Acetonitril
35 116			190-192	Acetonitril

Eksempel 117Fremstilling av 6-benzyl-3-(5-metyltio-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on

(1) Til en løsning av 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-
5 2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-karbohydrazid (1,49 g, 5 mmol) i etanol (20 ml) tilsettes en løsning av kaliumhydroksid (0,29 g) i vann (1 ml), og videre tilsettes til dette karbon-disulfid (0,46 g, 6 mmol) under omrøring og isavkjøling, og blandingen reflukses i 7 timer. Etter avkjøling oppsamles de
10 utfelte krystaller ved filtrering for erholdelse av 2-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-yl)-1,3,4-oksadiazol-5-tiol-kaliumsalt (1,88 g) som et fargeløst, fast stoff.

Utbytte: 99%.

15 (2) Til en løsning av det ovenfor beskrevne produkt (1,14 g, 3 mmol) i metanol (500 ml) tilsettes metyljodid (0,51 g, 3,6 mmol), og blandingen omrøres ved romtemperatur i 3 timer. Reaksjonsløsningen konsentreres til tørrhet under redusert trykk, og isopropanol tilsettes restmaterialet. De
20 utfelte krystaller oppsamles ved filtrering og rekrySTALLISeres fra etanol for erholdelse av den ønskede forbindelse (0,59 g) som et fargeløst, fast stoff.

Utbytte: 55,5%.

Sm.p.: 215-217°C.

25

Eksempel 118Fremstilling av 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-karbonitril

(1) En løsning av 1-benzyl-4-piperidon (26,8 g,
30 0,14 mol) og pyrrolidin (20 g, 0,28 mol) i toluen (300 ml) reflukses i 4 timer med avdestillering av vann. Reaksjonsblandingens konsentreres til tørrhet under redusert trykk, og vannfritt dioksan (300 ml) tilsettes restmaterialet. Til blandingen tilsettes dråpevis og gradvis under omrøring en
35 løsning av etoksymetylenmalononitril (19 g, 0,16 mol) i vannfritt dioksan (40 ml) under isavkjøling. Blandingens oppvarmes til romtemperatur og omrøres i 1 time. Til blandingen tilsettes ammoniumacetat (22 g, 0,29 mol), og blandingen røres ved 70°C over natten og konsentreres til tørrhet under redusert

trykk. Til restmaterialet tilsettes isopropanol, og de utfelte krystaller oppsamles ved filtrering, vaskes med vann og tørkes for erholdelse av 2-amino-6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-3-karbonitril (18,3 g, utbytte: 49%), som benyttes i
5 den påfølgende reaksjon uten rensing.

(2) Til en løsning av produktet ovenfor (15 g, 56,7 mmol) i 10% vandig svovelsyreløsning (150 ml) tilsettes dråpevis under omrøring natriumnitritt (7,83 g, 113 mmol) under isavkjøling, hvorefter blandingen omrøres i 2 timer.
10 Blandingen gjøres alkalisk ved tilsetning av 20% vandig natriumhydroksidløsning under omrøring og isavkjøling. Blandingen ekstraheres med kloroform, og ekstrakten tørkes over vannfritt natriumsulfat og inndampes under redusert trykk for fjerning av løsemidlet. Isopropanol tilsettes til restmaterialet, og de
15 utfelte krystaller oppsamles ved filtrering og rekrySTALLIS-eres fra acetonitril for erholdelse av den ønskede forbindelse (10 g) som et fargeløst, fast stoff.
Utbytte: 66%.
Sm.p.: 230-233°C.

20

Eksempel 119

Fremstilling av 6-benzyl-3-(5-syklopropyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on

(1) Til en løsning av 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-
25 2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-karbonitril (1,6 g, 6 mmol) i etanol (30 ml) tilsettes hydroksylamin-hydroklorid (0,52 g, 7,5 mmol) og natriumkarbonat (0,8 g, 7,5 mmol), og blandingen reflukseres under omrøring over natten. Reaksjonsløsningen konsentreres til tørrhet under redusert trykk, og vann tilset-
30 tes restmaterialet. De utfelte krystaller oppsamles ved filtrering, vaskes med isopropanol og tørkes for erholdelse av amidoksimet (1,4 g) som et fargeløst, fast stoff, som benyttes i den påfølgende reaksjon uten rensing.

(2) Til en suspensjon av det ovenfor beskrevne prod-
35 ukt (1,19 g, 4 mmol) og kaliumkarbonat (0,66 g, 4,2 mmol) i metyletylketon (50 ml) tilsettes dråpevis under omrøring en løsning av syklopropankarbonylchlorid (0,44 g, 4,2 mmol) i metyletylketon (3 ml) under isavkjøling. Blandingen oppvarmes til romtemperatur og omrøres i 2 timer. Reaksjonsløsningen

konsentreres til tørrhet under redusert trykk, og vann tilsettes restmaterialet. De utfelte krystaller oppsamles ved filtrering og vaskes først med vann, så med isopropanol. En blanding av de således erholdte krystaller og toluen (50 ml)

5 refluksres i 24 timer og konsentreres til tørrhet under redusert trykk. Restmaterialet renses ved kiselgelkolonnekromatografi (løsemiddel: kloroform:metanol = 100:3) og rekrystalliseres fra acetonitril for erholdelse av den ønskede forbindelse (0,93 g) som et fargeløst, fast stoff.

10 Utbytte: 66,7%.

Sm.p.: 187-190°C.

Eksempel 120-140

Forbindelsene opplistet i tabell 6, ble fremstilt på
15 samme måte som beskrevet i eksempel 119.

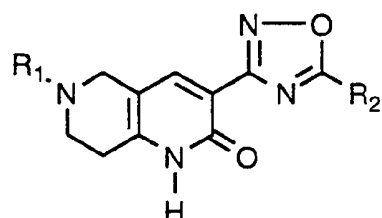
20

25

30

35

Tabell 6

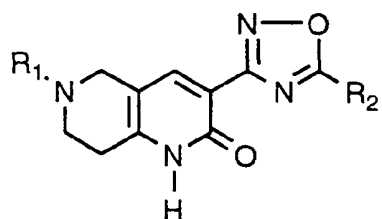


Eks. nr.	R ₁	R ₂	Sm.p. °C	Løsemiddel for rekrySTALLisering
120		-C ₂ H ₅	230-232	Acetonitril
121			239-241	Etanol
122		-CH ₃	232-235	Etanol
123			230-233	Kloroform/ Etanol
124		-CH(CH ₃) ₂	191-194	Etanol
125		-(CH ₂) ₂ CH ₃	175-177	Etanol

Eksemplene 126-140

Ved benyttelse av egnede utgangsforbindelser ble de samme fremgangsmåter som i eksempel 119 gjentatt for erholdelse av forbindelsene opplistet i tabell 7.

Tabell 7



Eks. nr.	R_1	R_2
126		$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$
127		$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$
128		$-\text{CH}=\text{CHCH}_3$
129		
130		
131		
132		
133		
134		
135		

136		
137		
138		
139		
140		

Eksempel 141Fremstilling av 6-benzyl-3-(3-fenyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on

(1) Til en suspensjon av 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-karboksytsyre-hydroklorid (1,6 g, 5 mmol) og trietylamin (0,56 g, 5,5 mmol) i 1,2-dikloretan (50 ml) tilsettes N,N'-karbonyldiimidazol (1,22 g, 7,5 mmol), og blandingen oppvarmes under omrøring ved 70°C i 3 timer. Blandingens avkjøles til romtemperatur og tilsettes benzamidoksim (0,82 g, 6 mmol), og blandingen omrøres i 2 timer. Reaksjonsløsningen konsentreres til tørrhet under redusert trykk, og isopropanol tilsettes restmaterialet. De utfelte krystaller oppsamles ved filtrering for erholdelse av et fargeløst, fast stoff (1,4 g, utbytte: 70%) som benyttes i den påfølgende reaksjon uten rensing.

(2) En løsning av det ovenfor beskrevne produkt (1,4 g) i toluen (50 ml) reflukses over natten. Reaksjons-

løsningen konsentreres til tørrhet under redusert trykk, og restmaterialet renses ved kiselgelkolonnekromatografi (løsemiddel: kloroform:metanol = 100:3) og rekrystalliseres fra kloroform/metanol for erholdelse av den ønskede forbindelse
5 (0,91 g) som et fargeløst, fast stoff.
Utbytte: 68%.
Sm.p.: 231-233°C.

Eksemlene 142-167

10 Ved benyttelse av de tilsvarende utgangsf forbindelser gjentas fremgangsmåtene i eksempel 141 for erholdelse av forbindelsene opplistet i tabell 8.

15

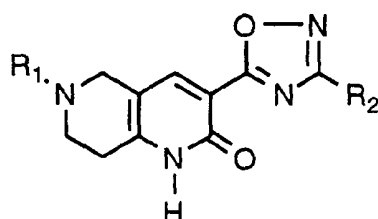
20

25

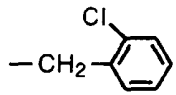
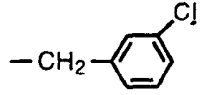
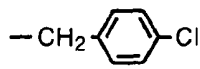
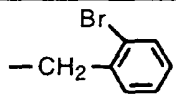
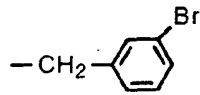
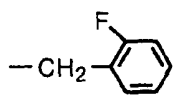
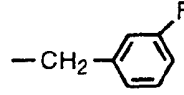
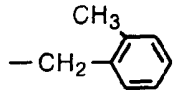
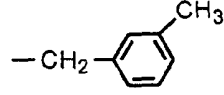
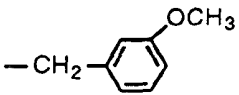
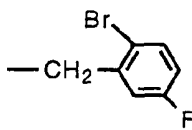
30

35

Tabell 8



Eks. nr.	R ₁	R ₂	Sm.p. °C	Løsemiddel for rekrySTALLISERING
142		-C ₂ H ₅	232-235	Metanol
143			198-235	Etanol
144		-CH ₃	231-234	Metanol
145			226-229	Metanol
146		-CH(CH ₃) ₂	206-208	Etanol
147		-(CH ₂) ₂ CH ₃	185-187	Etanol
148		-CH ₂ CH=CH ₂		
149				
150		-CH=CHCH ₃		
151				

152			226-228	Etanol
153			224-226	Etanol
154			239-241	Etanol
155			229-231	Etanol
156			219-221	Etanol
157			205-207	Etanol
158			200-202	Etanol
159			232-234	Etanol
160			226-229	Etanol
161				
162				

Eksempel 163Fremstilling av 6-benzyl-3-(5-metoksy-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on

(1) Til en blanding av O-metoksykarbonyl-6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-azidoksim (3,8 g, 10 mmol) og diklormetan (40 ml) tilsettes dråpevis under omrøring en løsning av trifenylfosfin (2,7 g, 10 mmol) i diklormetan (20 ml) under isavkjøling. Reaksjonsløsningen får avkjøles i et kjøleskap over natten og konsentreres til tørrhet under redusert trykk. De resulterende krystaller benyttes i den påfølgende reaksjon uten rensing.

(2) Produktet beskrevet ovenfor, løses i vannfritt toluen (40 ml), og blandingen reflukses i 15 timer. Reaksjonsløsningen konsentreres til tørrhet under redusert trykk, og isopropanol tilsettes restmaterialet. De utfelte krystaller oppsamles ved filtrering og rekrystalliseres fra metanol for erholdelse av den ønskede forbindelse som et fargeløst, fast stoff.

Ved bruk av de tilsvarende utgangsforbindelser gjentas fremgangsmåten i eksempel 163 for erholdelse av følgende forbindelser ifølge eksemplene 164-165.

Eksempel 164

6-benzyl-3-(5-etoksy-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on

Eksempel 165

6-benzyl-3-(5-isopropoksy-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on

Eksempel 166Fremstilling av 6-benzyl-3-(3-metoksy-1,2,2,4-oksadiazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on

En suspensjon av N-metoksytiokarbonyl-6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-karboksyamid (3,6 g, 10 mmol) og hydroksylamin-hydroklorid (1,4 g, 20 mmol) i pyridin (20 ml) reflukses over natten. Reaksjonsløsningen konsentreres til tørrhet under redusert trykk, og vann tilsettes restmaterialet. De utfelte krystaller oppsamles ved fil-

trering og rekrystalliseres fra metanol for erholdelse av et fargeløst, fast stoff.

Ved benyttelse av de tilsvarende utgangsf forbindelser gjentas fremgangsmåtene i eksempel 166 for erholdelse av følgende forbindelser ifølge eksemplene 167-168.

Eksempel 167

6-benzyl-3-(3-etoksy-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on

10

Eksempel 168

6-benzyl-3-(3-isopropoksy-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on

15 Referanseeksempel 1

Fremstilling av 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-karbohydrazid

En løsning av etyl-6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-karboksylat (5,6 g, 18 mmol) og hydra-
zinmonohydrat (2,7 g, 54 mmol) i etanol (300 ml) reflukses i
3 timer. Etter avkjøling oppsamles de utfelte krystaller ved
filtrering og rekrystalliseres fra etanol for erholdelse av et
fargeløst, fast stoff (5,2 g).

Utbytte: 96,8%.

25 Sm.p.: 218-220°C.

Referanseeksempel 2

Fremstilling av 1-metyl-1-syklopropankarbohydrazid

En blanding av etyl-1-metyl-1-syklopropankarboksylat
(10 g, 7,8 mmol) og hydrazinmonohydrat (5,1 g, 0,1 mol) opp-
varmes under oppvarming ved 100°C i 4 timer. Til reaksjonsløs-
ningen tilsettes toluen (50 ml), og blandingen reflukses i
3 timer under avdestillering av vann. Etter avkjøling oppsam-
les de utfelte krystaller ved filtrering og vaskes med diiso-
propyleter for erholdelse av den ønskede forbindelse (8,9 g)
som et fargeløst, krystallinsk produkt.

Utbytte: 99%.

Sm.p.: 85-87°C.

Referanseeksempel 3Fremstilling av 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-metanol

En blanding av etyl-6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-
5 2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-karboksylat (20 g, 64 mmol),
tetrametylammoniumborhydrid (25 g, 97 mmol) og 1,2-diklorethan
(200 ml) reflukses i 4 timer. Reaksjonsløsningen konsen-
trereres til tørrhet under redusert trykk. Vann tilsettes rest-
materialet, og blandingen reflukses over natten og avkjøles
10 med is. De utfelte krystaller oppsamles ved filtrering og
tørkes for erholdelse av den ønskede forbindelse.

Referanseeksempel 4Fremstilling av 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-karbaldehyd

Til en løsning av 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-
okso-1,6-naftyridin-3-metanol (2,7 g, 10 mmol) i kloroform
(100 ml) tilsettes aktivt mangandioksid (13,5 g), og blandin-
gen reflukses i 5 timer. Etter avkjøling fjernes uløselige
20 stoffer ved filtrering, og filtratet konsentreres til tørrhet
under redusert trykk. Restmaterialet renses ved middeltrykks-
kolonnekromatografi på "Diaion CHP-20P" (løsemiddel: aceto-
nitril og vann med konsentrasjonsgradient) for erholdelse av
den ønskede forbindelse.

25

Referanseeksempel 5Fremstilling av 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-aldoksim

En løsning av 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-okso-
30 1,6-naftyridin-3-karbaldehyd (5,4 g, 20 mmol) og hydroksyl-
amin-hydroklorid (2,8 g, 40 mmol) i etanol (50 ml) reflukses
i 3 timer. Etter avkjøling oppsamles de utfelte krystaller ved
filtrering og tørkes for erholdelse av den ønskede forbind-
else.

35

Referanseeksempel 6Fremstilling av 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-hydroksyiminoylchlorid

Til en løsning av 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-

okso-1,6-naftyridin-3-aldoksim (2,8 g, 10 mmol) i DMF (30 ml) tilsettes N-klorsuccinimid (1,4 g, 10 mmol) i porsjoner ved romtemperatur, og blandingen røres i 5 timer. Reaksjonsløsningen helles i isvann, og de utfelte krystaller oppsamles ved
5 filtrering og tørkes for erholdelse av den ønskede forbindelse.

Referanseeksempel 7

Fremstilling av 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-azidoksim

En blanding av 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-hydroksyiminoylchlorid (3,2 g, 10 mmol), natriumazid (0,65 g, 10 mmol) og DMF (30 ml) omrøres ved romtemperatur i 6 timer. Reaksjonsløsningen helles i isvann, og
15 de utfelte krystaller oppsamles ved filtrering og tørkes for erholdelse av den ønskede forbindelse.

Referanseeksempel 8

Fremstilling av O-metoksykarbonyl-6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-azidoksim

Til en løsning av 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-azidoksim (3,2 g, 10 mmol) og trietylamin (1,1 g, 10 mmol) i diklormetan (60 ml) tilsettes dråpevis under omrøring en løsning av metylklorformiat (1,0 g, 10 mmol)
25 i diklormetan (5 ml) under isavkjøling. Blandingen oppvarmes til romtemperatur og røres i 3 timer. Reaksjonsløsningen konsentreres til tørrhet under redusert trykk, og vann tilsettes restmaterialet. De utfelte krystaller oppsamles ved filtrering og tørkes for erholdelse av den ønskede forbindelse.

Referanseeksempel 9

Fremstilling av 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-karboisotiocyanat

(1) Til en løsning av 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-karboksylsyre-hydroklorid (3,2 g, 10 mmol) og trietylamin (3,1 g, 30 mmol) i diklormetan (50 ml) tilsettes dråpevis under omrøring en løsning av tionylchlorid (1,3 g, 10 mmol) i diklormetan (5 ml) under isavkjøling. Etter tilsetningen oppvarmes blandingen til romtemperatur og røres i
35

1 time og konsentreres under redusert trykk for erholdelse av et syreklorid som en olje.

(2) Til en løsning av det ovenfor beskrevne, oljeaktige produkt i 2N vandig natriumhydroksidløsning (25 ml) tilsettes kaliumtiocyanat (1,5 g, 15 mmol), og blandingen røres ved romtemperatur i 20 timer. Blandingen ekstraheres med kloroform, og ekstrakten tørkes over vannfri svovelsyre og konsentreres til tørrhet under redusert trykk. Restmaterialet renses ved kiselgelkolonnekromatografi (løsemiddel: kloroform:metanol = 5:1) for erholdelse av den ønskede forbindelse som et fargeløst, fast stoff.

Referanseeksempel 10

Fremstilling av N-metoksytiokarbonyl-6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-karboksamid

Til en løsning av 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-okso-1,6-naftyridin-3-karboisotiocyanat (3,3 g, 10 mmol) i absolutt metanol (30 ml) tilsettes natriummetoksid (1,1 g, 20 mmol), og blandingen reflukseres i 20 timer. Reaksjonsløsningen konsentreres under redusert trykk, og etanol tilsettes restmaterialet. De utfelte krystaller oppsamles ved filtrering og tørkes for erholdelse av den ønskede forbindelse.

Preparat 1

Kapsler:

6-benzyl-3-(3-metoksy-1,3,4-oksadiazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on	5 g
Maisstivelse	57 g
Laktose	10 g
Krystallinsk cellulose	25 g
Hydroksypropylcellulose	2 g
Lett kiselsyreanhydrid	0,5 g
Magnesiumstearat	0,5 g

I henhold til en konvensjonell fremgangsmåte blandes og knaes bestanddelene ovenfor for dannelse av granulatet som så pakkes i 1000 kapsler for erholdelse av et kapselpreparat (hvert på 100 mg).

Preparat 2

Tabletter:

6-benzyl-3-(3-metoksy-1,3,4-oksadiazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-	
5 2(1H)-on	5 g
Maisstivelse	20 g
Laktose	30 g
Hydroksypropylcellulose	5 g
Lavsubstituert hydroksypropylcellulose	10 g

10

I henhold til en konvensjonell fremgangsmåte mikses og knaes bestanddelene ovenfor og tilsettes lett kiselsyreanhydrid og magnesiumstearat, og blandingen tabletteres for dannelse av tabletter som inneholder 10 mg aktiv bestanddel i

15 hver tablett.

Preparat 3

Pulvere:

6-benzyl-3-(3-metoksy-1,3,4-oksadiazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-	
20 2(1H)-on	5 g
Maisstivelse	173 g
Laktose	300 g
Hydroksypropylcellulose	20 g

25

I henhold til en konvensjonell fremgangsmåte mikses og knaes bestanddelene ovenfor, pulveriseres og tilsettes lett kiselsyreanhydrid (q.s.) for å gi 50-finding.

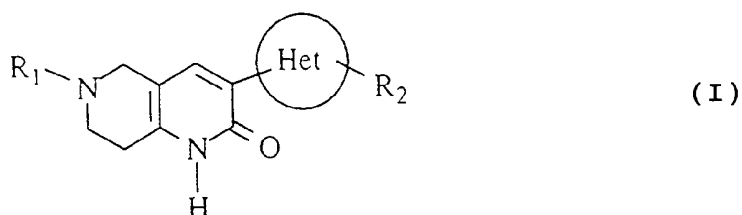
30

35

P a t e n t k r a v

1. 3-oksadiazolyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-derivat,

5 k a r a k t e r i s e r t v e d formelen (I):



10 hvor Het er en oksadiazolring, R_1 er en lavere alkylgruppe
 15 eller en gruppe med formelen $-CH_2R_1'$; i hvilken R_1' er en C_3 - C_6 -
 sykloalkylgruppe, en lavere alkenylgruppe, en lavere alkynyl-
 gruppe, en benzylgruppe, en naftylgruppe, en fenylgruppe
 eventuelt substituert med én eller flere substituenten utvalgt
 fra et halogenatom, en lavere alkylgruppe, en lavere alkoksy-
 20 gruppe, en nitrogruppe, en trifluormetylgruppe eller en tri-
 fluormetoksygruppe, eller en tienylgruppe, en tiazolylgruppe
 eller en pyridylgruppe, hvori hver av de tre sistnevnte
 heteroaromatiske ringer eventuelt kan være substituert med en
 lavere alkylgruppe, R_2 er en lavere alkylgruppe, en C_3 - C_6 -
 25 sykloalkylgruppe; en lavere alkenylgruppe; en lavere alkynyl-
 gruppe; en fenylgruppe eventuelt substituert med én eller
 flere grupper utvalgt fra et halogenatom, en lavere alkyl-
 gruppe, en lavere alkoksygruppe, en nitrogruppe, en trifluor-
 metylgruppe eller en di-lavere alkylaminogruppe; en pyridyl-
 30 gruppe, en tienylgruppe, en isoksazolylgruppe eller en furyl-
 gruppe, hvori hver av de fire sistnevnte heteroaromatiske
 ringer eventuelt kan være substituert med en lavere alkyl-
 gruppe eller en lavere alkoksygruppe; en halogen-lavere alkyl-
 gruppe; en lavere alkoksy-lavere alkylgruppe; en lavere
 35 alkoksygruppe; en lavere alkenyloksygruppe; en fenoksygruppe
 eller en lavere alkyltiogruppe, eller et farmasøytisk aksep-
 terbart syreaddisjonssalt derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at R_1 er en gruppe med formelen $-CH_2R_1'$; i hvilken R_1' er en fenylgruppe, eventuelt substituert med én eller flere substituenten utvalgt fra et halogenatom, en lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en nitrogruppe, en trifluormetylgruppe eller en trifluor-
metoksygruppe, eller en tienylgruppe, en tiazolgruppe eller en pyridylgruppe, hvori hver av de tre sistnevnte heteroaromatiske ringer eventuelt kan være substituert med en lavere
alkylgruppe, R_2 er en lavere alkylgruppe, en C_3 - C_6 -sykloalkylgruppe, en lavere alkenylgruppe, en fenylgruppe eventuelt substituert med én eller flere grupper utvalgt fra et halogenatom, en lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en nitrogruppe, en trifluormetylgruppe eller en di-lavere alkylaminogruppe; en pyridylgruppe, en tienylgruppe, en isokszolylgruppe eller en furylgruppe, hvori hver av de fire sistnevnte heteroaromatiske ringer eventuelt kan være substituert med en lavere alkylgruppe eller en lavere alkoksygruppe; eller en lavere alkoksygruppe, eller et farmasøytisk aksepterbart syreaddisjonssalt derav.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2,

k a r a k t e r i s e r t v e d at R_2 er en C_1 - C_3 -alkylgruppe, en syklopropylgruppe eller en C_1 - C_3 -alkoksygruppe, eller et farmasøytisk aksepterbart syreaddisjonssalt derav.

4. Forbindelse ifølge ethvert av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at Het er en 1,3,4-oksadiazolring, eller et farmasøytisk aksepterbart syreaddisjonssalt derav.

5. Forbindelse ifølge krav 1, 2 eller 3,

k a r a k t e r i s e r t v e d at Het er en 1,2,4-oksadiazolring, eller et farmasøytisk aksepterbart syreaddisjonssalt derav.

6. Forbindelse ifølge ethvert av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er utvalgt fra

6-benzyl-3-(5-metoksy-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on,

6-(2-klorbenzyl)-3-(5-metoksy-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on,

5 6-(4-klorbenzyl)-3-(5-metoksy-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on,

6-(2-brombenzyl)-3-(5-metoksy-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on,

10 6-(2-klor-5-fluorbenzyl)-3-(5-metoksy-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on,

6-(2-brom-5-fluorbenzyl)-3-(5-metoksy-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on,

6-benzyl-3-(5-syklopropyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on,

15 6-benzyl-3-(5-etyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on,

6-benzyl-3-(5-isopropyl-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on, 6-benzyl-3-(5-syklopropyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-

20 naftyridin-2(1H)-on,

6-benzyl-3-(5-metyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on,

6-benzyl-3-(5-etyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on,

25 6-benzyl-3-(3-metyl-1,2,4-oksadiazol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on, eller et farmasøytisk aksepterbart syreaddisjonssalt derav.

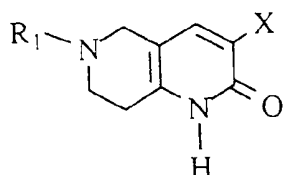
7. Forbindelse ifølge krav 6,

30 k a r a k t e r i s e r t v e d at den er 6-benzyl-3-(5-metoksy-1,3,4-oksadiazol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on, eller et farmasøytisk aksepterbart syreaddisjonssalt av denne.

35 8. Forbindelse ifølge krav 6,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den er 6-benzyl-3-(5-syklopropyl-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridin-2(1H)-on, eller et farmasøytisk aksepterbart syreaddisjonssalt av denne.

9. 5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftyridinderivat,
k a r a k t e r i s e r t v e d formelen:



hvor R_1 er et hydrogenatom, en acylgruppe, en lavere alkyl-
10 gruppe eller en gruppe med formelen $-CH_2R_1'$; i hvilken R_1' er
en syklo-lavere alkylgruppe, en lavere alkenylgruppe, en
lavere alkynylgruppe, en benzylgruppe, en arylgruppe eller en
heteroaromatisk gruppe), X er en karboksylgruppe, en lavere
alkoksykarbonylgruppe, en benzyloksykarbonylgruppe eller en
15 nitrilgruppe, (forutsatt at R_1 ikke er metyl), eller et salt av
denne.

10. Farmasøytisk preparat,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en 3-oksa-
20 diazolylforbindelse ifølge ethvert av kravene 1-8, eller et
farmasøytisk akseptabelt salt derav.

11. Anvendelse av en 3-oksadiazolylforbindelse ifølge
ethvert av kravene 1-8 for fremstilling av et medikament med
25 en benzodiazepinreseptorbindingskapasitet.