

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

220313
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 12 04 77
(21) (PV 2394-77)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 13 04 76
(76 10773), od 27 10 76 (76 32319),
od 24 12 76 (76 39035) a od 11 03 77
(77 07248 a 77 07249) Francie

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

(51) Int. Cl.³
C 07 D 471/04

(72)
Autor vynálezu

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

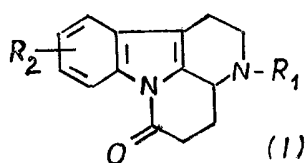
(73)
Majitel patentu

SYNTHÉLABO, PAŘÍŽ (Francie)

(54) Způsob výroby nových derivátů naftyridinu

1

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



ve kterém

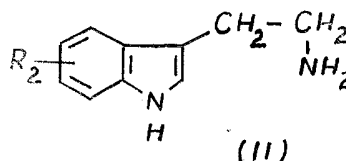
R₁ znamená atom vodíku, alkoxylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, 2-oxopropyllovou skupinu, 2-hydroxypropyllovou skupinu, 3-oxobutyllovou skupinu, 3-hydroxybutyllovou skupinu, cyklopropylmethyllovou skupinu, benzylovou skupinu, halogenbenzylovou skupinu s výhodou fluorbenzylovou nebo chlorbenzylovou skupinu, acetyllovou skupinu, cyklopropylkarbonylovou skupinu, benzoylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce $-(CH_2)_n-R'$, kde n je 1 nebo 2 a R' značí skupinu methoxykarbonylovou, ethoxykarbonylovou nebo kyanovou, a

R₂ znamená atom vodíku, atom halogenu, methyllovou skupinu nebo methoxylovou skupinu,

2

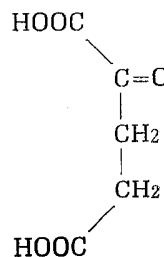
s výjimkou sloučenin, u kterých buď R₁ znamená atom vodíku a R₂ znamená methoxylovou skupinu v poloze 10, anebo R₁ a R₂ znamenají atomy vodíku, jakož i jejich adičních solí s farmaceuticky vhodnými kyselinami.

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

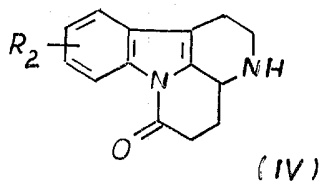


ve kterém

R₂ má shora uvedený význam, kondenzuje s kyselinou glutarovou, mající v poloze alfa ketonovou skupinu, vzorce III



získaný meziprodukt se cyklizuje v prostředí kyseliny chlorovodíkové a ethanolu na sloučeninu obecného vzorce IV



ve kterém

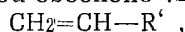
R_2 má shora uvedený význam, která se pak nechá reagovat buď

s aldehydem obecného vzorce $R_3\text{CHO}$, v němž R_3 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, cyklopropyl, fenyl nebo halogenfenyl, v kyselém prostředí, nebo

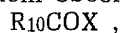
s kyselinou obecného vzorce $R_3\text{COOH}$, v němž R_3 má shora uvedený význam, v přítomnosti borohydridu sodíku, nebo

s halogenidem obecného vzorce R_1X , v němž R_1 má shora uvedený význam a X značí atom halogenu, v přítomnosti uhličitanu sodného, nebo

se sloučeninou obecného vzorce



v němž R' má shora uvedený význam, nebo s acylhalogenidem obecného vzorce



v němž R_{10} značí skupinu methylovou, cyklopropylovou nebo fenylovou a X značí atom halogenu,

a získané sloučeniny se popřípadě převedou na adiční soli a/nebo optické isomery.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli jsou použitelné jako léčiva v medicíně humaní, tak i veterinární.

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

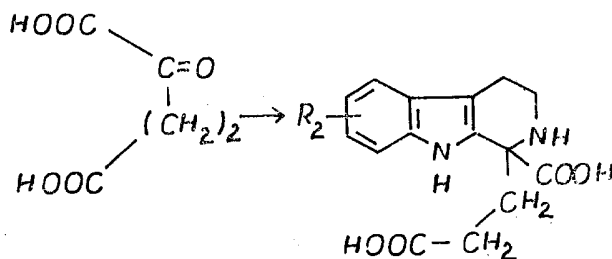
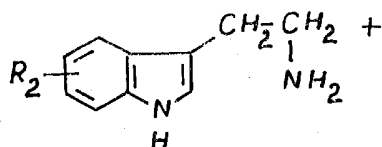
Uvedené dva isomery, cis a trans, mohou být rozděleny pomocí sloupcové chromatografie.

Při výrobě sloučenin postupem podle vynálezu se vychází z tryptaminu, anebo některého jeho derivátu, který se kondenzuje s kyselinou glutarovou s ketoskupinou v poloze alfa. Potom se provede cyklizace za tvorby indolo[3,2,1-de][1,5]-naftyridinového jádra a na konec se popřípadě uskuteční různé reakce umožňující zavedení žádaných substituentů do tohoto jádra nebo přeměnu již existujících substituentů, nebo změnu stupně nasycení molekuly.

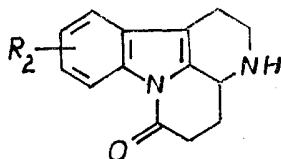
Dále uvedená reakční schémata znázorňují hlavní cesty získávání sloučenin obecného vzorce I.

CYKLIZACE

Schéma A — $\text{R}_1 = \text{H}$



$\text{HCl}/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$



PODROBNÉ POSTUPY — VARIANTY

Schéma B

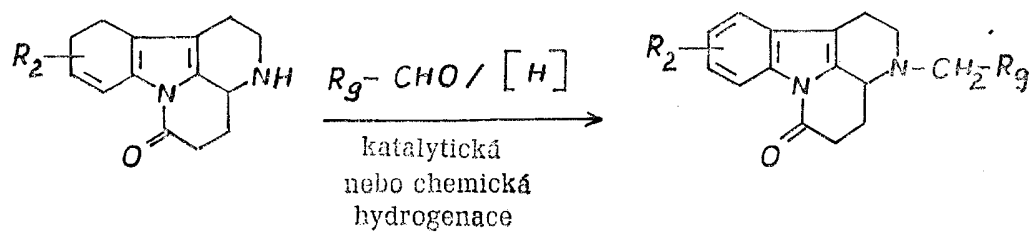


Schéma C

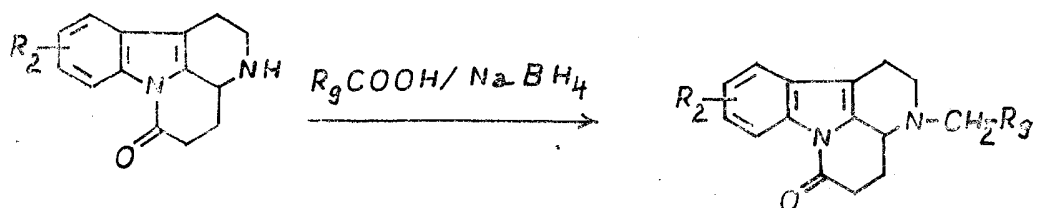


Schéma D

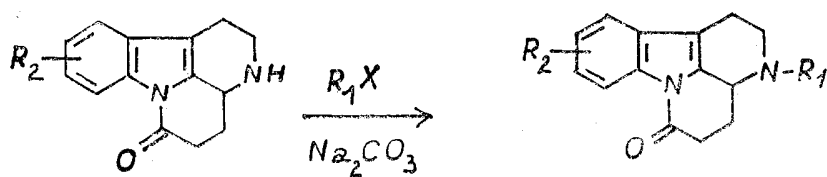


Schéma E

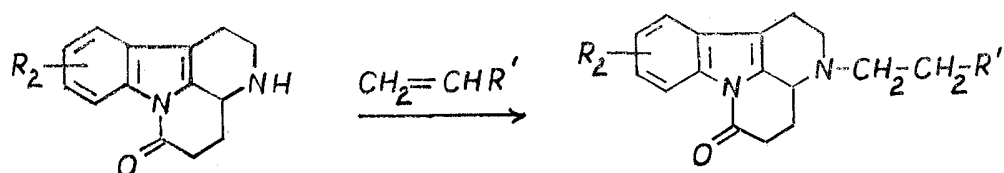


Schéma F

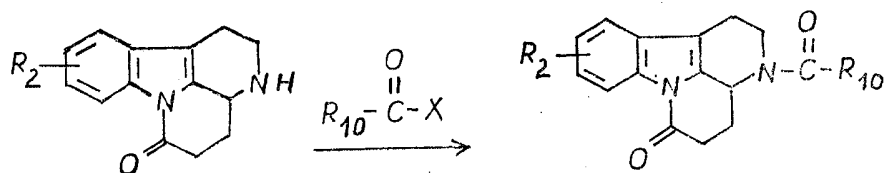
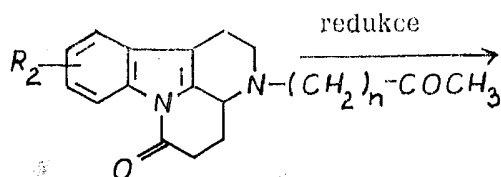


Schéma J



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

Vzniklé dva diastereoizomery se oddělí chromatograficky.

V předchozích schématech mají substituenty R_1 , R_2 , R' a n význam uvedený u obecného vzorce I, R_9 znamená atom vodíku, alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku, cyklopropyl, fenyl nebo halogenfenyl a R_{10} znamená methyl, cyklopropyl nebo fenyl a X značí atom halogenu, zejména chloru, bromu nebo jodu.

Následující příklady ilustrují uskutečnění vynálezu, aniž by ho omezovaly, a poskytou detaily postupů uvedených ve schématech A až J.

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

IČ a NMR spektra, jakož i analýzy potvrzují struktury sloučenin.

Příklad 1

1,2,3,3a,4,5-hexahydro-3-methyl-6H-indolo[3,2,1-de][1,5]-naftyridin-6-on a jeho methansulfonát (postup B)

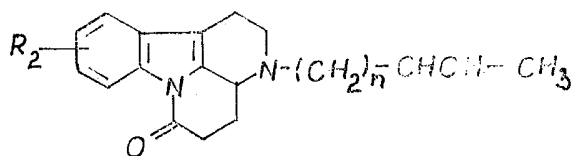
[$R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$]

Do baňky obsahu 50 ml se za míchání přidá 2,26 g (0,010 molu) 1,2,3,3a,4,5-hexahydro-6H-indolo[3,2,1-de][1,5]-naftyridin-6-onu (získaného podle schématu A) 3 g (0,059 molu) 98% kyseliny mravenčí a 2,5 g (0,024 molu) 30% formaldehydu.

Získaný roztok se zahřeje k varu a pak ponechá stát při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Reakční směs se vlije do 250 ml vody, a to se promyje dvakrát 100 ml benzenem. Vodná fáze se pak alkalizuje uhlíkatým sodným, přičemž produkt vykřystaluje.

Produkt se překrystaluje z minimálního množství diisopropyletheru a získá se tak 1,2 g 1,2,3,3a,4,5-hexahydro-5-methyl-6H-indolo[3,2,1-de][1,5]-naftyridin-6-onu o t. t. 95 °C. Výtěžek je 50% a struktura byla potvrzena pomocí IČ a NMR spekter.

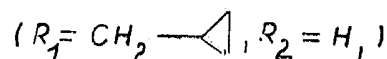
Při přípravě methansulfonátu se suspenduje 5 g (0,0208 molu) předchozí sloučeniny v 50 ml methanolu a k tomu se přidá 2,110 g kyseliny methansulfonové (tj. 10% přebytek). Získaný roztok se míchá 15 minut a



k němu se přidává po kapkách 500 ml bezvodého diethyletheru, což způsobí bohatou krystalizaci. Po jednohodinovém míchání se odsají krystaly methansulfonátu a rekrystalují z minimálního množství isopropanolu. Získá se tak 6,3 g methansulfonátu 1,2,3,3a,4,5-hexahydro-3-methyl-6H-indolo[3,2,1-de][1,5]-naftyridin-6-onu o t. t. 188 °C. Výtěžek je 85 %.

Příklad 2

1,2,3,3a,4,5-hexahydro-3-cyklopropylmethyl-6H-indolo[3,2,1-de][1,5]-naftyridin-6-on (postup C)



Do trojhrdlé baňky obsahu jednoho litru, opatřené míchadlem, se vnese roztok 33,8 ml (0,430 molu) kyseliny cyklopropankarboxylové v 500 ml benzenu a k tomu se přidá v malých dávkách 5 g (0,130 molu) natriumborohydridu tak, aby teplota nepřekročila 25 °C. Toto přidávání trvá kolem 4 hodin. Pak se směs nechá stát při teplotě místnosti přes noc.

Příští den se k roztoku přidá najednou 5,5 g (0,0243 molu) 1,2,3,3a,4,5-hexahydro-6H-indolo[3,2,1-de][1,5]-naftyridin-6-onu a směs se zahřívá k varu 5 hodin.

Po ochlazení se k reakční směsi přidá 500 ml vody a uhlíčitán sodný do alkalického pH. Benzenová fáze se oddělí od vodné, která se extrahuje dvakrát po 100 ml benzenem a extrakty se přidají k původnímu extraktu. Tento roztok se promyje vodou, vysuší síranem sodným, filtruje a odpaří do sucha. Zbytek je olej, který zkrystaluje po přidání diisopropyletheru. Produkt se překrystaluje dvakrát z minimálního množství stejného etheru a získá se tak 3,2 g 1,2,3,3a,4,5-hexahydro-5-cyklopropylmethyl-6H-indolo[3,2,1-de][1,5]-naftyridin-6-onu o t. t. 126 °C.

Příklad 3

1,2,3,3a,4,5-hexahydro-3-(2-kyanoethyl)-6H-indolo[3,2,1-de][1,5]-naftyridin-6-on (postupy D a E)

($R_1 = -CH_2-CH_2-C\equiv N$, $R_2 = H$)

1. Postup D

Do 250 ml baňky se vnese za míchání 5 g (22 mmolu) 1,2,3,3a,4,5-hexahydro-6H-indolo[3,2,1-de][1,5]-naftyridin-6-onu rozpuštěného v 100 ml methylethylketonu, jakož i 4,7 gramu (44 mmolu) uhličitanu sodného a směs se vaří pod zpětným chladičem 1 hodinu. Pak se k suspenzi přidá 8 g (60 mmolů) bromopropionitrilu a 5 g (30 mmolů) jodidu draselného a pokračuje se ve varu po dobu 48 hodin. Reakční směs se ochladí, minerální soli se odfiltrují, filtrát se odpaří do sucha a získá se tak zbytek, který po chromatografii na koloně silikagelu Merck 7734 pomocí směsi benzen ethanol 7 : 3 poskytně 4,3 g sloučeniny o t. t. kolem 155 °C.

Po dvou krystalizacích za horka a za studena se izoluje 2,7 g (výtěžek 44 %) 1,2,3,3a,4,5-hexahydro-3-(2-kyanoethyl)-6H-indolo[3,2,1-de][1,5]-naftyridin-6-onu o t. t. 156 až 157 °C.

2. Postup E

Do 100 ml baňky opatřené míchadlem se pod dusíkem vnese 4,52 g (0,020 molu) 1,2,3,3a,4,5-hexahydro-6H-indolo[3,2,1-de][1,5]-naftyridin-6-onu suspendovaného v 30 ml absolutního ethanolu a 3 ml akrylonitrilu.

Pak se směs vaří 24 hodiny pod zpětným chladičem. Při ochlazování dochází ke krystalizaci. Krystaly se odsají a rekrystalují z minimálního množství bezvodého ethanolu. Získá se 3,4 g 1,2,3,3a,4,5-hexahydro-3-(2-kyanoethyl)-6H-indolo[3,2,1-de][1,5]-naftyridin-6-onu. Tato sloučenina má stejné vlastnosti jako sloučenina získaná postupem D.

Příklad 4

1,2,3,3a,4,5-hexahydro-3-benzyl-6H-indolo[3,2,1-de][1,5]-naftyridin-6-on (postup F)

($R_1 = C_6H_5CO$, $R_2 = H$)

Do 250 ml baňky se dá roztok 4 g (0,017 molu) 1,2,3,3a,4,5-hexahydro-6H-indolo[3,2,1-de][1,5]-naftyridin-6-onu v 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu, 2 ml pyridinu a 4 ml benzoylchloridu a směs se míchá 16 hodin při 20 °C.

Hydrochlorid pyridinu utvořený během reakce se odsaje, filtrát se promývá vodou do neutrality promývacích vod. Pak se filtrát suší síranem sodným, zfiltruje se a odpaří do sucha. Získané krystaly se rozpustí v petroletheru a rekrystalují z minimálního množství methanolu. Získá se 4,8 g (výtěžek 82 %) 1,2,3,3a,4,5-hexahydro-3-benzoyl-6H-indolo[3,2,1-de][1,5]-naftyridin-6-onu o t. t. 171 až 172 °C.

Příklad 5

1,2,3,3a,4,5-hexahydro-3,6-dimethyl-6-hydroxy-6H-indolo[3,2,1-de][1,5]-naftyridin (postup G)

($R_1 = CH_3$, $R_2 = H$)

Obvyklým způsobem se připraví methylmagnesiumjodid z 5 g hoblin hořčiku, 75 ml bezvodého diethyletheru a 11 ml (25 g neboli 0,420 molu) methyljodidu.

K získanému roztoku, ochlazenému na 0 °Celsia, se přidá po kapkách a pod dusíkem roztok 5 g (0,028 molu) 1,2,3,3a,4,5-hexahydro-3-methyl-6H-indolo[3,2,1-de][1,5]-naftyridin-6-onu v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Přidávání se provádí tak, aby se teplota nezvýšila nad 5 °C. Když je přidávání ukončeno, reakční směs se ještě míchá 1 hodinu 30 minut při 0 °C. Nadbytek magnesia se rozruší pomalým přidáváním ledové vody a směs se konečně vlije do 1000 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného, přičemž dojde ke krystalizaci. Produkt se rekrystaluje z minimálního množství octanu ethylnatého a získá se tak 2,5 g (výtěžek 47 %) 1,2,3,3a,4,5-hexahydro-3,6-dimethyl-6-hydroxy-6H-indolo[3,2,1-de][1,5]-naftyridinu o t. t. 194 °C.

Příklad 6

1,2,3,3a-tetrahydro-3,6-dimethyl-4H-indolo[3,2,1-de][1,5]-naftyridin (postup H)

($R_1 = CH_3$, $R_2 = H$)

Do 250 ml baňky se přidají 4 g (0,0156 molu) 1,2,3,3a,4,5-hexahydro-3,6-dimethyl-6-hydroxy-6H-indolo[3,2,1-de][1,5]-naftyridinu, 60 ml benzenu a 60 ml pyridinu a obsah se míchá do úplného rozpuštění. Pak se přidají 4 ml oxychloridu fosforu, baňka se uzavře chlorkalciovou rourkou a v míchání se pokračuje 2 hodiny při 25 °C. Získaná sraženina se nalije do 1500 ml vody. Organická fáze se dekantuje, vodná fáze se extrahuje dvakrát 200 ml benzenu, organická fáze se spojí, promyje vodou, vysuší síranem sodným, filtruje a konečně odpaří do sucha. Získá se zbytek ve formě pryskyřice, který se nejdříve podrobí působení petroletheru; pak se krystaluje z minimálního množství diisopropyletheru a získá tak 1,2 g (výtěžek 32 %) 1,2,3,3a-tetrahydro-3,6-dimethyl-4H-indolo[3,2,1-de][1,5]-naftyridinu o t. t. 89 °C.

Sloučeniny připravené podle vynálezu byly podrobeny farmakologickému zkoumání.

1. Toxicita

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

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

2. Hypobarická anoxie

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

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

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

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

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

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

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

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

Zhodnocení záznamu se uskuteční v 15minutovém intervalu 75 minut po injekci „GHB“. Během této doby analýzy se stanoví celkové trvání spánku. Série 15 kontrolních zvířat dovoluje zpřesnit trvání „spánku po GHB“.

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

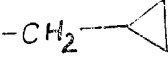
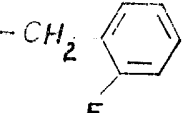
Výsledky jsou uvedeny v tabulce III.

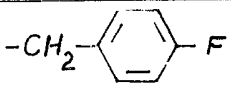
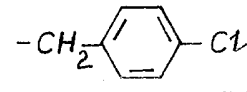
Farmakologická studie sloučenin podle vynálezu ukazuje, že jsou účinné v testu hypobarické anoxie u myši, a že jsou jen málo toxické, a že mají významný budicí vliv v testu „spánku“, vyvolaného 4-hydroxymáseľnanem sodným.

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

TABULKA I

m. s. = methansulfonát

Sloučení- na číslo	R ₁	R ₂	Metoda	Báze nebo sůl	Teplota tání, °C
2 (př. 1)	CH ₃	H	B	báze m. s.	95 188
3	C ₂ H ₅	H	B	báze	114
4 (př. 2)		H	C	báze	126
5	C ₆ H ₅ CH ₂ —	H	D	báze m. s.	174 227—230
6 (př. 3)	—CH ₂ CH ₂ CN	H	DE	báze	156
7 (př. 4)	C ₆ H ₅ CO—	H	F	báze	171—172
11	H	CH ₃ (10)	A	báze	170—172
12	n-C ₃ H ₇	H	B	báze	111—113
13	i-C ₃ H ₇	H	D	báze	161
14	CH ₃ CO—	H	F	báze	174
15		H	F	báze	134
16		H	D	báze	160

Sloučení- na číslo	11		12		
	R ₁	R ₂	Metoda	Báze nebo sůl	Teplota tání, °C
17		H	D	báze	165
18		H	D	báze	148
19	-CH ₂ -CH ₂ -COOCH ₃	H	E	báze m. s.	122—125 213—215
20	CH ₃	CH ₃ (10)	B	báze	108—109
33	-CH ₂ CH ₂ COCH ₃	H	E	báze	100
34	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	H	D	m. s.	203
35	-CH ₂ CH ₂ CHOHCH ₃	H	J	báze isomer A báze isomer B	144 115
38	CH ₃	CH ₃ O (10)	B	m. s.	245—246
52	H	Cl (10)	A	báze	161—163
53	CH ₃	Cl (10)	B	báze	118—119
54	H	F (10)	A	báze	123—125
55	CH ₃	F (10)	B	báze	146—147
56	-CH ₂ -CH ₂ COCH ₃	Cl (10)	E	báze	135—136
57	-CH ₂ -CH ₂ COCH ₃	F (10)	E	báze	124—125
62	-CH ₂ COCH ₃	H	D	báze	135—136
63	-CH ₂ CHOHCH ₃	H	J	báze isomer A báze isomer B	164,5—165,6 142—143
64	-CH ₂ CH ₂ -COCH ₃	CH ₃ (10)	D	báze	120—121
65	H	Cl (11)	A	báze	145—146
66	CH ₃	Cl (9)	B	báze	168—169
67	-CH ₂ -CH ₂ -COCH ₃	F (10)	D	báze	140—142
68	-CH ₂ -CH ₂ -COCH ₃	Cl (10)	D	báze	113—114
69	CH ₃	CH ₃ (9)	B	báze	145—151 rozkł.
70	C ₂ H ₅	Cl (10)	D	báze	124—125
72	H	Cl (9)	A	báze	195—196
73	H	CH ₃ (8)	A	báze	76—78

Farmaceutické přípravky obsahující sloučeniny vyráběné způsobem podle vynálezu anebo jejich soli jako aktivní složky v kombinaci s obvyklými pomocnými látkami vhod-

nými pro jejich podávání, mohou být podávány zejména perorálně nebo parenterálně. Denní dávkování se může pohybovat od 10 do 100 mg.

TABULKA II

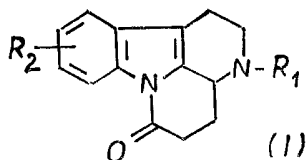
Sloučenina	Akutní toxicita DL 50 (mg/kg) i. p.	Hypobarická anoxie i. p.
2 (báze)	85	6
2 (m. s.)	52	4,5
3	58	9
1 (m. s. cis)	170	4
33	170	8
35 (báze isomer A)	150	9
38	65	8
52	165	9,5
53	150	8
62	190	10

TABULKA III

Sloučenina	Toxicita mg/kg		Aktivita		Celkové trvání v min	Odchylka v % vzhledem ke kontrolám
	i. v.	i. p.	počet zvířat	dávka mg/kg i. p.		
Kontrola			15	—	54,12 ± 2,07	—
11	105	155	6	30	34,08 ± 1,21	—37
19 m. s.	103	680	6	30	38,59 ± 1,20	—28
52	110	165	6	30	32,35 ± 5,02	—40
			6	10	37,34 ± 3,35	
54	—	100	6	30	28,28 ± 4,28	—47
			6	10	40,01 ± 5,00	—26
56	—	575	6	30	30,39 ± 3,01	—43
			6	10	43,07 ± 3,26	—20
63 isomer A	75	125	6	30	34,52 ± 2,14	—36
65	—	54	6	10	34,51 ± 1,42	—36
69	—	88	6	10	29,46 ± 1,27	—45

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů naftyridinu obecného vzorce



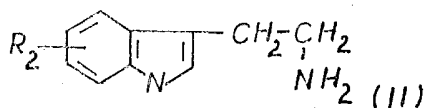
ve kterém

R₁ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, 2-oxopropylovou skupinu, 2-hydroxypropylovou skupinu, 3-oxobutylovou skupinu, 3-hydroxybutylovou skupinu, cyklopropylmethylovou skupinu, benzylovou skupinu, halogenbenzylovou skupinu, s výhodou fluorbenzylovou nebo chlorbenzylovou skupinu, acetylovou skupinu, cyklopropylkarbonylovou skupinu, benzoylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce $-(CH_2)_n-R'$, kde n je 1 nebo 2 a R' značí skupinu methoxykarbonylovou, ethoxykarbonylovou nebo kyanovou, a

R₂ znamená atom vodíku, atom halogenu, methylovou skupinu nebo methoxylovou skupinu, s výjimkou sloučenin, u kterých buď

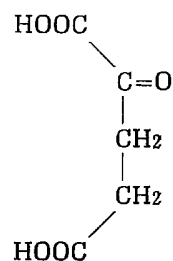
R₁ znamená atom vodíku a R₂ znamená methoxyskupinu v poloze 10, anebo

R₁ a R₂ znamenají atomy vodíku, jakož i jejich adičních solí s farmaceuticky vhodnými kyselinami, a/nebo optických isomerů, vyznačující se tím, že se derivát tryptaminu obecného vzorce II

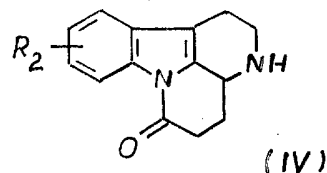


ve kterém

R₂ má shora uvedený význam, kondenzuje s α-ketoglutarovou kyselinou vzorce III



získaný meziprodukt se cykлизuje v prostředí kyseliny chlorovodíkové a ethanolu na sloučeninu obecného vzorce IV



ve kterém

R₂ má shora uvedený význam, která se pak popřípadě nechá reagovat buď

s aldehydem obecného vzorce R₉CHO, v němž R₉ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, cyklopropyl, fenyl nebo halogenfenyl, v kyselém prostředí, nebo

s kyselinou obecného vzorce R₉COOH, v němž R₉ má shora uvedený význam, v přítomnosti borohydridu sodíku, nebo

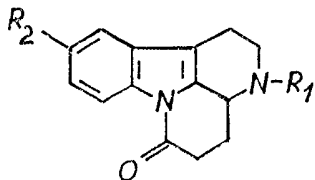
s halogenidem obecného vzorce R₁X, v němž R₁ má shora uvedený význam a X značí atom halogenu, v přítomnosti uhličitanu sodného, nebo

se sloučeninou obecného vzorce CH₂ = CH-R', v němž R' má shora uvedený význam, nebo

s acylhalogenidem obecného vzorce R₁₀COX, v němž R₁₀ značí skupinu methyl-

vou, cyklopropylovou nebo fenylovou a X značí atom halogenu, a vzniklá racemická směs se popřípadě rozdělí na optické isomery a/nebo vzniklé sloučeniny se popřípadě převedou na adiční soli s farmaceuticky vhodnými kyselinami.

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

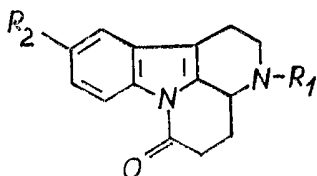


ve kterém

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

R₂ znamená atom vodíku nebo skupinu methylou, a jejich adičních solí s farmaceuticky vhodnými kyselinami a/nebo optických isomerů, vyznačující se tím, že se tryptamin nebo jeho derivát kondenzuje s α -ketoglutarovou kyselinou vzorce III, získaný meziprodukt se cyklizuje za vzniku indolo[3,2,1-de][1,5]naftyridinové sloučeniny obecného vzorce IV a do vzniklého jádra se popřípadě zavedou výše uvedené substituenty nebo se modifikují existující substituenty v rozsahu výše uvedených substituentů, nebo se modifikuje stupeň nasycení molekuly v rozsahu výše uvedených substituentů, a vzniklá racemická směs se popřípadě rozdělí na optické isomery a/nebo se získané sloučeniny popřípadě převedou v adiční soli farmaceuticky vhodnými kyselinami.

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



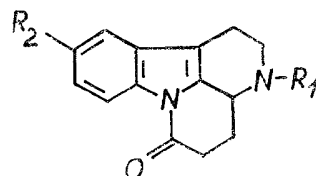
ve kterém

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

R₂ znamená atom vodíku nebo methoxylovou skupinu, a jejich adičních solí s farmaceuticky vhodnými kyselinami, a/nebo optických isomerů, vyznačující se tím, že se tryptamin obecného vzorce II kondenzuje s α -ketoglutarovou kyselinou vzorce III, získaný meziprodukt se cyklizuje za vzniku

indolo[3,2,1-de][1,5]naftyridinové sloučeniny obecného vzorce IV a do vzniklého jádra se popřípadě zavedou výše uvedené substituenty, nebo se modifikují existující substituenty v rozsahu výše uvedených substituentů, a vzniklá racemická směs se popřípadě rozdělí na optické isomery a/nebo vzniklé sloučeniny se popřípadě převedou na adiční soli s farmaceuticky vhodnými kyselinami.

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

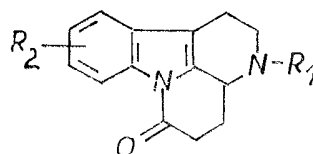


ve kterém

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

R₂ znamená atom halogenu, a jejich adičních solí s farmaceuticky vhodnými kyselinami a/nebo optických isomerů, vyznačující se tím, že se tryptamin obecného vzorce II kondenzuje s α -ketoglutarovou kyselinou vzorce III, získaný meziprodukt se cyklizuje za vzniku indolo[3,2,1-de][1,5]naftyridinové sloučeniny obecného vzorce IV a do vzniklého jádra se popřípadě zavedou výše uvedené substituenty, nebo se existující substituenty modifikují v rozsahu výše uvedených substituentů, nebo se modifikuje stupeň nasycení molekuly v rozsahu výše uvedených substituentů, a vzniklá racemická směs se popřípadě rozdělí na optické isomery a/nebo vzniklé sloučeniny se popřípadě převedou na adiční soli s farmaceuticky vhodnými kyselinami.

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



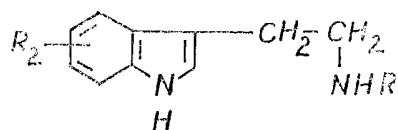
ve kterém

R₁ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, 3-oxobutylovou skupinu, 3-hydroxybutylovou skupinu, cyklopropylmethylou skupinu, benzylovou skupinu, halogenbenzylovou skupinu, acetylovou skupinu, cyklopropylkarbonylovou skupinu, benzoylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}'$, v němž R' značí methoxykarbonylovou skupinu, ethoxykarbonylovou skupinu nebo kyanovou skupinu a

R₂ znamená atom halogenu, methylou

skupinu nebo ethylovou skupinu,

a jejich adičních solí s farmaceuticky vhodnými kyselinami a/nebo optických isomerů, vyznačující se tím, že se tryptamin nebo jeho derivát obecného vzorce

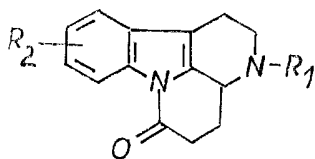


ve kterém

R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinu, popřípadě substituovanou atomem halogenu, a

R2 má shora uvedený význam, kondenzuje s derivátem α -ketoglutarové kyseliny vzorce III, potom se provede cyklizace za vzniku indolo[3,2,1-de]-[1,5]naftyridinové sloučeniny obecného vzorce IV, načež se popřípadě zavedou do jádra výše uvedené substituenty nebo se modifikují již existující substituenty nebo stupeň nasycení molekuly v rozsahu výše uvedených substituentů, a vzniklá racemická směs se popřípadě rozdělí na optické isomery a/nebo se vzniklé sloučeniny převedou popřípadě v adiční soli s farmaceuticky vhodnými kyselinami.

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

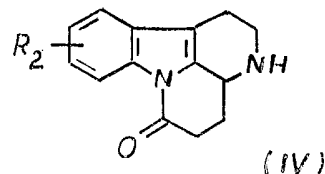


ve kterém

R1 znamená 2-oxopropylovou skupinu nebo 2-hydroxypropylovou skupinu a

R2 znamená atom vodíku, atom halogenu, methylovou skupinu nebo methoxylovou skupinu,

a jejich adičních solí s farmaceuticky vhodnými kyselinami a/nebo optických isomerů, vyznačující se tím, že se naftyridin obecného vzorce



ve kterém

R2 má shora uvedený význam, uvede v reakci s 2-oxopropylchloridem a získaný keton se popřípadě redukuje a vzniklá racemická směs se popřípadě rozdělí na optické isomery a/nebo se vzniklé sloučeniny popřípadě převedou v adiční soli s farmaceuticky vhodnými kyselinami.