



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTELEGNINGSSKRIFT Nr. 144019

**[C] (45) PATENT MEDDELT
3. JUNI 1981**

(51) Int. cl.³ C 07 D 471/04

(21) Patentsøknad nr. 761168

(22) Inngitt 06.04.76

(23) Løpedag 06.04.76

(41) Alment tilgjengelig fra 08.10.76

(44) Søknaden utlagt, utlegningskrift utgitt 23.02.81

(30) Prioritet begjært 07.04.75, 11.02.76, Frankrike, nr. 7510756,
7603773, 7603774

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling
av terapeutisk aktive naftyridinderivater.

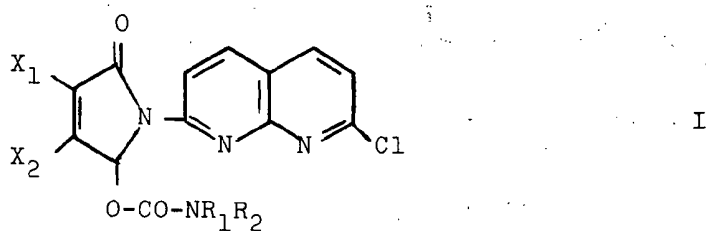
(71)(73) Søker/Patenthaver RHONE-POULENC INDUSTRIES,
22 Avenue Montaigne,
Paris 8,
Frankrike.

(72) Oppfinner CLAUDE COTREL, Paris,
CORNEL CRISAN, Sceaux (Hauts-de-Seine),
CLAUDE JEANMART, Brunoy (Essonne),
ANDRÉ LEGER, Paris,
Frankrike.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Norsk (NO) utl. skrift nr. 140012

Foreliggende oppfinnelse angår fremstilling av nye terapeutisk aktive naftyridinderivater med den generelle formel:



samt addisjonssalter derav med syrer.

I den generelle formel I danner symbolene X_1 og X_2 sammen med pyrrolinkjernen en isoindolinkjerne (eventuelt substituert med et halogenatom eller en trifluormetylgruppe, en 6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazinkjerne, en 6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyridinkjerne eller en 2,3,6,7-tetrahydro-5H-oksatiino[1,4][2,3-c]pyrrolkjerne; angir symbolene R_1 og R_2 som kan være like eller forskjellige, hver et hydrogenatom, en alkylgruppe inneholdende 1-12 karbonatomer (eventuelt substituert med en

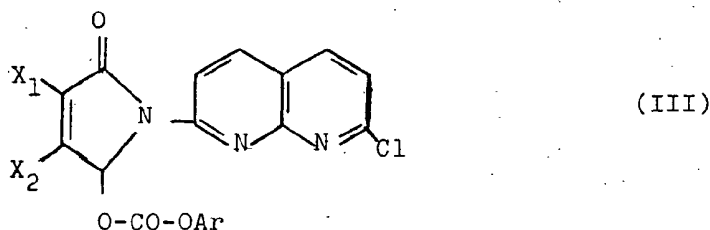
hydroksygruppe, med en alkoksygruppe hvis alkyldel inneholder 1-4 karbonatomer, med en fenylgruppe, men en aminogruppe, med en monoalkylaminogruppe hvis alkyldel inneholder 1-4 karbonatomer, med en dialkylaminogruppe hvori hver alkyldel inneholder 1-4 karbonatomer) en alkenylgruppe inneholdende 3 eller 4 karbonatomer eller en cykloalkylgruppe inneholdende 3-6 karbonatomer, eller danner symbolene R_1 og R_2 sammen med det nitrogenatom hvortil de er bundet en piperidin- eller morfolinring.

De nye forbindelser med foremelen I kan ifølge oppfinnelsen fremstilles ifølge en av de følgende fremgangsmåter.

(1) Når X_1 , X_2 , R_1 og R_2 har de ovenfor angitte betydninger, kan de nye forbindelser med formelen I fremstilles ved at et amin med den generelle formel:



der R_1 og R_2 har den ovenfor angitte betydning, omsettes med et blandet karbonat med den generelle formel:



der X_1 og X_2 har den ovenfor angitte betydning og Ar angir en fenylgruppe (eventuelt substituert med en alkylgruppe inneholdende 1-4 karbonatomer eller med en nitrogruppe).

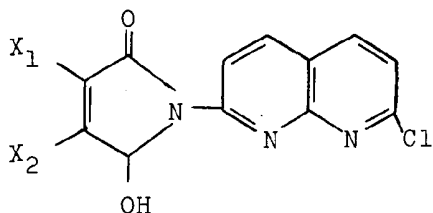
Reaksjonen gjennomføres vanligvis i et vannfritt organisk oppløsningsmiddel slik som acetonitril eller dimetylformamid ved en temperatur mellom 20 og 100°C.

Det blandede karbonat med den generelle formel III kan fremstilles ved at et klorformiat med den generelle formel:



der Ar har den ovenfor angitte betydning omsettes med en for-

bindelse med den generelle formel:

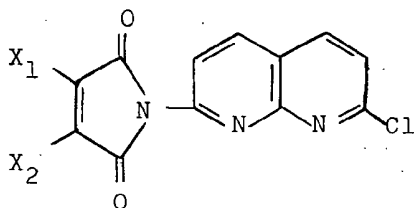


(V)

der X_1 og X_2 har den ovenfor angitte betydning.

Reaksjonen gjennomføres vanligvis i et basisk organisk oppløsningsmiddel slik som pyridin ved en temperatur som fortrinnsvis er mellom 0 og 60°C.

Forbindelsen med den generelle formel V kan fremstilles ved partiell reduksjon av et imid med den generelle formel:



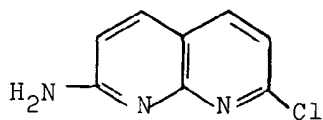
(VI)

der X_1 og X_2 har den ovenfor angitte betydning.

Reaksjonen gjennomføres vanligvis ved hjelp av et alkalimetallborhydrid, hvorved man arbeider i en organisk oppløsning eller i en vannholdig organisk oppløsning, f.eks. i en blanding av dioksan og vann, en blanding av dioksan og metanol, en blanding av metanol og vann, en blanding av etanol og vann eller en blanding av tetrahydrofuran og metanol.

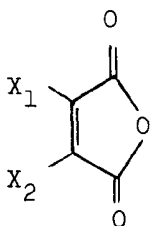
Den partielle reduksjon av en forbindelse med formelen VI der symbolene X_1 og X_2 sammen med pyrrolinkjernen danner en isoindolinkjerne, hvilken er substituert på ovenfor angitte måte, en 6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyridinkjerne eller en 2,3,6,7-tetrahydro-5H-oksatiino[1,4][2,3-c]pyrrolkjerner, kan føre til isomere forbindelser som kan separeres ved tillempling av fysikalskjemiske metoder, f.eks. fraksjonert krystallisasjon eller kromatografi.

Imidet med den generelle formel VI kan fremstilles ved at 2-aminonafthyridin med den generelle formel:



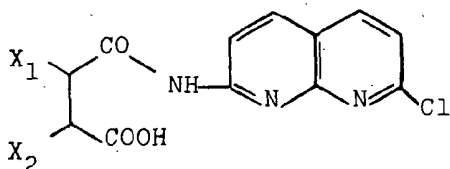
(VII)

omsettes med et anhydrid med den generelle formel:



(VIII)

der X_1 og X_2 har den ovenfor angitte betydning, hvorved reaksjonen eventuelt forløper via et mellomprodukt med den generelle formel:



(IX)

der X_1 og X_2 har den ovenfor angitte betydning.

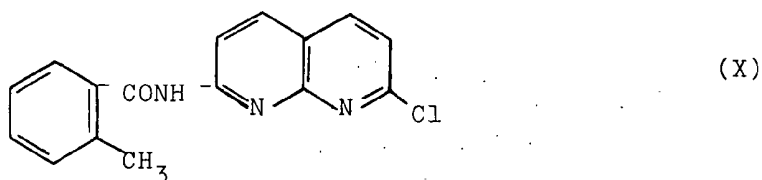
Reaksjonen mellom 2-aminonafthyridinet med formelen VII og anhydridet med formelen VIII gjennomføres vanligvis ved oppvarming i et organisk oppløsningsmiddel slik som etanol, eddiksyre, dimetylformamid, acetonitril eller fenyleter, eller i dimetylformamid i nærvær av dicykloheksylkarbodiimid og N-hydroksysuccinimid.

Ringslutningen av forbindelsen med formelen IX til forbindelsen med formelen VI kan gjennomføres enten ved oppvarming med acetylklorid i eddiksyre eller eddiksyreanhydrid, eller ved innvirkning av et kondensasjonsmiddel slik som dicykloheksylkarbodiimid i dimetylformamid ved en temperatur mellom 20 og 100°C, eller ved innvirkning av tionylklorid eller fosforoksyklorid, eventuelt i oppløsning i et organisk oppløsningsmiddel slik som metylenklorid eller kloroform.

Anhydridet av pyrazin-2,3-dikarboksylysyre kan fremstilles ifølge den fremgangsmåte som er beskrevet av S. Gabriel og A. Sonn i "Chem. Ber.", 40, 4850 (1907), anhydridet av pyridin-2,3-dikarboksylysyre kan fremstilles ifølge den fremgangsmåte som er beskrevet av F.F. Blicke og E.L. Jenner i "J. Amer. Chem.Soc.", 64, 1741 (1942), og anhydridet av 5,6-dihydro-1,4-oksatiin-2,3-dikarboksylysyre kan fremstilles ifølge den fremgangsmåte som er beskrevet P. ten Haken i "J. Het. Chem.", 7, 1211 (1970).

De forbindelser med formelen V der symbolene X_1 og X_2 sammer med pyrrolinkjernen danner en isoindolinkjerne, hvilken er substituert på ovenfor angitte måte, kan også fremstilles ifølge en av de følgende metoder.

(a) Når isoindolinkjernen er substituert med et halogenatom, med en alkoksygruppe inneholdende 1-4 karbonatomer eller med en nitrogruppe, kan et 2-aminonafterydin med formelen VII omsettes med et halogenid av ortotoluensyre, substituert med et halogenatom, med en alkoksygruppe inneholdende 1-4 karbonatomer eller med en nitrogruppe. Man oppnår herved en forbindelse med den generelle formel:



og fenykjernen er substituert på ovenfor angitte måte. Forbindelsen med formelen X ringsluttet deretter, enten ved hjelp av N-bromsuccinimid i nærvær av azodiisobutyronitril eller via en gem-diester i vannholdig organisk medium, eller via et diklormetylert derivat.

(b) Når isoindolinkjernen er substituert med en nitrogruppe, kan man nitrere en forbindelse med formelen V i hvilken fenykjernen ikke er substituert.

(c) Når isoindolinkjernen er substituert med et halogenatom, kan nitrogruppen i en forbindelse med formelen V erstattes med et halogenatom via et diazoniumsalt.

(2) Når X_1 og X_2 har den ovenfor angitte betydning,

og symbolene R_1 og R_2 som kan være like eller forskjellige, hver angir en alkylgruppe inneholdende 1-12 karbonatomer, en alkenylgruppe inneholdende 3 eller 4 karbonatomer, en alkynylgruppe inneholdende 3 eller 4 karbonatomer eller en cykloalkylgruppe inneholdende 3-6 karbonatomer, eller symbolene R_1 og R_2 sammen med det nitrogenatom hvortil de er bundet, danner en 5- eller 6-leddet mettet heterocyklisk gruppe, hvilken eventuelt inneholder et oksygen- eller svovelatom som det andre heteroatom, kan de nye forbindelsene med formelen I fremstilles ved at et karbamoylklorid med den generelle formel:



der R_1 og R_2 har den ovenfor angitte betydning, omsettes med en forbindelse med den generelle formel V.

En forbindelse med formelen XI omsettes vanligvis med et alkalimetallsalt, eventuelt fremstilt in situ, av en forbindelse med formelen V, hvorved man arbeider i et vannfritt organisk oppløsningsmiddel slik som dimetylformamid eller tetrahydrofuran ved en temperatur under 60°C .

Reaksjonen kan også gjennomføres ved at en forbindelse med formelen XI omsettes med en forbindelse med formelen V i pyridin og eventuel i nærvær av et tertiært amin slik som trietylamin.

(3) Når X_1 og X_2 har den ovenfor angitte betydning, R angir en alkylgruppe inneholdende 1-12 karbonatomer (eventuelt substituert med en alkoksygruppe inneholdende 1-4 karbonatomer, med en fenylgruppe eller med en alkoksykarbonylgruppe hvis alkyl-del inneholder 1-4 karbonatomer), en alkenylgruppe inneholdende 3 eller 4 karbonatomer, en alkynylgruppe inneholdende 3 eller 4 karbonatomer eller en cykloalkylgruppe inneholdende 3-6 karbonatomer, og R angir et hydrogenatom, kan de nye forbindelser med formelen I fremstilles ved at et isocyanat med den generelle formel:



der R_1 angir en alkylgruppe inneholdende 1-12 karbonatomer (eventuelt substituert med en fenylgruppe, med en alkoksygruppe inneholdende 1-4 karbonatomer eller med en alkoksykarbonylgruppe hvis alkyl-del inneholder 1-4 karbonatomer), en alkenylgruppe innehold-

ende 3 eller 4 karbonatomer, en alkynylgruppe inneholdende 3 eller 4 karbonatomer eller en cykloalkylgruppe inneholdende 3-6 karbonatomer, omsettes med en forbindelse med den generelle formel V.

Reaksjonen gjennomføres vanligvis i et organisk oppløsningsmiddel slik som acetonitril ved en temperatur mellom 20 og 100°C og eventuelt i nærvær av et tertiært amin slik som trietylamin.

De nye forbindelser med formelen I kan eventuelt renses ved tillempling av fysikalske metoder (slik som krystallisering eller kromatografi) eller kjemiske metoder (slik som dannelse av salter, krystallisering av disse og etterfølgende spaltning i alkalisk medium).

De forbindelser med den generelle formel I der symbolene R_1 og R_2 angir en alkylgruppe substituert med en amino-gruppe, med en monoalkylaminogruppe eller med en dialkylamino-gruppe hvis alkylgrupper eventuelt danner en heterocyklisk gruppe sammen med et nitrogenatom hvortil de er bundet, kan omdannes til addisjonssalter med syrer ved at de omsettes med syrer i egnede oppløsningsmidler.

De nye forbindelser med formelen I og deres eventuelle salter oppviser interessante farmakologiske egenskaper. De har spesielt vist seg virksomme som beroligende midler, hypnotika, midler mot kramper og muskelavslappende midler.

Hos mus har forbindelsene i orale doser på mellom 0,1 og 10 mg/kg vist seg å være virksomme ved følgende forsøk:

slagsmål fremkalt ved hjelp av elektriske støt ifølge en fremgangsmåte som tilsvarer den som beskrives av Tedeschi et al i "J. Pharmacol.", 125, 28 (1959);

kramper fremkalt ved hjelp av pentetrazol ifølge en fremgangsmåte som tilsvarer den som beskrives av Everett og Richards i "J. Pharmacol.", 81, 402 (1944);

supramaksimale elektrosjokk ifølge den fremgangsmåte som beskrives av Swinyard et al. i "J. Pharmacol.", 106, 319 (1952);

mortalitet fremkalt ved hjelp av strykinin ifølge en fremgangsmåte som tilsvarer den som beskrives av F. Barzaghi et al. i "Arzneimittel Forschung", 23, 683 (1973);

lokomotorisk aktivitet ifølge den fremgangsmåte som beskrives av Courvoisier, Congrès Médecins Aliénistes et Neurologistes, Tours, 8-13 juni 1959 og av Julo, Bulletin de la Société

de Pharmacie de Lille, nr. 2, januar 1967, side 7.

De nye forbindelser med formelen I har dessuten kun en ubetydelig giftighet. Ved oral ingivelse til mus er den letale dose 50% (LD₅₀) vanligvis større enn 300 mg/kg.

Av spesiell interesse er de forbindelser med den generelle formel I der X₁ og X₂ sammen med pyrolinkjernen danner en isoindolinkjerne (eventuelt substituert med et halogenatom eller en trifluormetylgruppe), en 6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]-pyrazinkjerne eller en 6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyridinkjerne, der R₁ angir en alkylgruppe inneholdende 1-6 karbonatomer (eventuelt substituert med en fenylgruppe, med en alkoksygruppe hvis alkylidel inneholder 1-4 karbonatomer, med en dialkylaminogruppe, i hvilken hver alkylidel inneholder 1-4 karbonatomer, eller med en alkoksykarbonylgruppe hvis alkylidel inneholder 1-4 karbonatomer), en alkenylgruppe inneholdende 3 eller 4 karbonatomer eller en cykloalkylgruppe inneholdende 3-6 karbonatomer og der R₂ angir et hydrogenatom eller en alkylgruppe inneholdende 1-4 karbonatomer, eller der R₁ og R₂ sammen med det nitrogenatom hvortil de er bundet danner en 5- eller 6-leddet mettete heterocyklisk gruppe, hvilken eventuelt inneholder et oksygenatom.

Aller mest interessante er de forbindelser med formelen I der X₁ og X₂ sammen med pyrrolinkjernen danner en isoindolinkjerne, der R₁ angir en alkylgruppe inneholdende 1-6 karbonatomer (eventuelt substituert med en fenylgruppe), en alkenylgruppe inneholdende 3 eller 4 karbonatomer eller en cykloalkylgruppe inneholdende 3-6 karbonatomer, der R₂ angir et hydrogenatom eller en alkylgruppe inneholdende 1-4 karbonatomer, eller der R₁ og R₂ sammen med det nitrogenatom hvortil de er bundet danner en 5- eller 6-leddet mettete heterocyklisk gruppe som eventuelt inneholder et oksygenatom.

Oppfinnelsen skal illustreres ved følgende ikke begrensede eksempler.

Eksempel 1

Til en suspensjon av 8,62 g 2-(7-klor-1,8-naftiridin-2-yl)-3-fenoksykarbonyloksyisodinodlin-1-on i 200 cm³ acetonitril setter man ved en temperatur nær 20°C 4,4 cm³ av en vannopløsning av metylamin inneholdende 40 g metylamin pr. 100 ml. Etter to timer filtrerer man av den blandede utfelling

hvoretter man vasker denne, først med 60 cm³ acetonitril og deretter med 60 cm³ etyleter. Man oppnår 7,65 g av et produkt som man omkrystalliserer i 140 cm³ dimetylformamid. Man oppnår herved 6,15 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-metylaminokarbonyloksyisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 260°C.

Utgangsmaterialet 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-fenoksykarbonyloksyisoindolin-1-on kan fremstilles på følgende måte. Til en suspensjon av 86,5 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-hydroksyisoindolin-1-on i 980 cm³ pyridin setter man 126 g fenylklorformiat mens temperaturen holdes nær 25°C. Man omrører deretter reaksjonsblandingen i 3 timer ved en temperatur nær 20°C, hvoretter man heller reaksjonsblandingen i 9000 cm³ isvann. Det utkrystalliserte produkt separeres ved filtrering hvoretter det vaskes med 6 x 500 cm³ vann og deretter med 3 x 200 cm³ acetonitril. Etter tørking oppnår man 96,7 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-fenoksykarbonyloksyisoindolin-1-on som smelter ved 235°C under spalting.

2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-hydroksyisoindolin-1-on kan fremstilles ved at man setter 1,72 g kaliumborhydrid til en suspensjon av 17,7 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)ftalimid i 87 cm³ dioksan og 26,4 cm³ av en mettett vannopløsning av dinatriumfosfat mens man kjøler det hele utvendig ved hjelp av et isbad. Etter 14 timers omrøring lar man temperaturen stige til nær 20°C hvoretter man omrører i ytterligere to timer. Man tilsetter deretter 400 cm³ av en mettett vannopløsning av dinatriumfosfat. Den dannede utfelling separeres ved filtrering og vaskes med 225 cm³ kaldt vann. Etter tørking i luft oppnår man 17,5 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-hydroksyisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 248°C.

2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)ftalimid kan fremstilles ved at en blanding av 26,3 g 2-(7-hydroksy-1,8-naftyridin-2-yl)ftalimid, 79 cm³ fosforoksyklorid og 3,5 cm³ dimetylformamid oppvarmes under tilbakeløp helt til gassutviklingen opphører. Etter avkjøling helles reaksjonsblandingen i 650 cm³ isvann uten at temperaturen for overstige 25°C. Det oppnådde produkt separeres ved filtrering, vaskes med 150 cm³ vann og tørkes til konstant vekt. Man oppnår herved 24,1 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)ftalimid med et smeltepunkt på 268°C.

2-(7-hydroksy-1,8-naftyridin-2-yl)ftalimid kan fremstilles ved at en blanding av 25 g 2-amino-7-hydroksy-1,8-naftyridin og 70 g ftalsyreanhydrid i 1400 cm⁴ eddiksyre oppvarmes under tilbakeløp i tre timer. Etter avkjøling separeres et uopløselig fast stoff ved filtrering. De oppnådde krystaller filtreres og vaskes i tur og orden med 60 cm³ eter, 90 cm³ vann, 120 cm³ av en mettett natriumbikarbonatopløsning og 60 cm³ vann. Man tørker til konstant vekt og oppnår herved 17 g 2-(7-hydroksy-1,8-naftyridin-2-yl)ftalimid med et smeltepunkt på 370°C.

2-amino-7-hydroksy-1,8-naftyridin kan fremstilles ifølge den fremgangsmåte som er beskrevet av S. Carboni et al. i "Gazz. Chim. Ital.", 95, 1498 (1965).

Eksempel 2

Ved å arbeide på samme måte som i eks. 1, men ved å gå ut fra 12,93 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-fenoksykarbonyloksyisoindolin-1-on og 8,7 cm³ n-butylamin i 300 cm³ acetonitril oppnår man 8,7 g 3-n-butylaminokarbonyloksy-2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)isoindolin-1-on med et smeltepunkt på 152°C.

Eksempel 3

Ved å arbeide på samme måte som i eks. 1, men ved å gå ut fra 8,62 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-fenoksykarbonyloksyisoindolin-1-on og 6 cm³ piperidin i 200 cm³ acetonitril oppnår man 6,5 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-piperidinokarbonyloksyisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 223°C.

Eksempel 4

Ved å arbeide på samme måte som i eks. 1, men ved å gå ut fra 17,24 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-fenoksykarbonyloksyisoindolin-1-on og 6,24 g 2-dietyl aminoetylamin i 400 cm³ acetonitril oppnår man etter to omkrystalliseringer i isopropanol 8 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(2-dietyl aminoetyl amino)karbonyloksyisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 167°C.

Eksempel 5

Ved å arbeide på samme måte som i eks. 1, men ved å gå ut fra 8,6 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-fenoksykarbonyloksyisoindolin-1-on og 9 cm³ av en vannopløsning av etylamin (33 g etylamin pr. 100 ml; d = 0,92) i 200 cm³ acetonitril oppnår man 4,1 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-etylaminokarbonyloksyisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 212-215°C.

Eksempel 6

Ved å arbeide på samme måte som i eks. 1, men ved å gå ut fra 8,6 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-fenoksykarbonyloksyisoindolin-1-on og 8,75 cm³ av en vannoppløsning av propylamin (40 g propylamin pr. 100 ml) i 200 cm³ acetonitril oppnår man 4,7 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-propylaminokarbonyloksyisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 208-209°C.

Eksempel 7

Man oppvarmer til 65°C helt til oppløsning en blanding av 8,6 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-fenoksykarbonyloksyisoindolin-1-on og 40 cm³ sekundært butylamin. Man fortynner deretter reaksjonsblandingen med 240 cm³ isopropyleter. Den dannede utfelling separerer ved filtrering og omkrystalliseres i 60 cm³ acetonitril. Man oppnår herved 3 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-sek.butylaminokarbonyloksyisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 220-222°C.

Eksempel 8

Ved å arbeide på samme måte som i eks. 1, med ved å gå ut fra 8,6 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-fenoksykarbonyloksyisoindolin-1-on og 5,2 g pentylamin i 200 cm³ acetonitril oppnår man 4 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-pentylaminokarbonyloksyisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 150-151°C.

Eksempel 9

Til en suspensjon av 4,3 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-fenoksykarbonyloksyisoindolin-1-on i 43 cm³ acetonitril setter man 2,85 g syklopropylamin, og den oppnådde suspensjon omrøres i 20 timer ved en temperatur nær 20°C. Man tilsetter deretter 85 cm³ isopropyleter. Det oppnådde uoppløselige produkt separeres ved filtrering og vaskes to ganger med 10 cm³ isopropyleter. Ved omkrystallisering i 130 cm³ acetonitril oppnår man 3,2 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-cyklopropylaminokarbonyloksyisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 220°C.

Eksempel 10

Ved å arbeide på samme måte som i eks. 9, men ved å gå ut fra 4,3 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-fenoksykarbonyloksyisoindolin-1-on og 4,95 g cykloheksylamin i 43 cm³ acetonitril oppnår man etter omkrystallisering i acetonitril 2,5 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-cykloheksylaminokarbonyloksyisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 216°C.

Eksempel 11

Ved å arbeide på samme måte som i eks. 9, men ved å gå ut fra 4,3 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-fenoksykarbonyloksyisoindolin-1-on og 4,25 g cyklopentylamin i 43 cm³ acetonitril oppnår man etter omkrystallisering i acetonitril 2,5 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-cyklopentylaminokarbonyloksyisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 238°C.

Eksempel 12

Ved å arbeide på samme måte som i eks. 1, men ved gå ut fra 4,3 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-fenoksykarbonyloksyisoindolin-1-on og 2,85 g allylamin i 43 cm³ acetonitril oppnår man etter omkrystallisering i acetonitril 2,5 g 3-allylamino-karbonyloksy-2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)isoindolin-1-on med et smeltepunkt på 202°C.

Eksempel 13

Ved å arbeide på samme måte som i eks. 1, men ved å gå ut fra 4,3 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-fenoksykarbonyloksyisoindolin-1-on og 3,75 g 2-metoksyetylamin i 43 cm³ acetonitril oppnår man etter omkrystallisering i acetonitril 2,5 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(2-metoksyetyl)aminokarbonyloksyisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 172°C.

Eksempel 14

Ved å arbeide på samme måte som i eks. 1, men ved å gå ut fra 8,6 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-fenoksykarbonyloksyisoindolin-1-on og 6,06 g n-heksylamin i 200 cm³ acetonitril oppnår man etter omkrystallisering i 50 cm³ acetonitril 3,2 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-n-heksylaminokarbonyloksyisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 145-146°C.

Eksempel 15

Til en suspensjon av 8,62 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-fenoksykarbonyloksyisoindolin-1-on i 6,8 cm³ av en vannoppløsning av dimetylamin (40 g dimetylamin pr. 100 ml) og 200 cm³ acetonitril omrøres i 4 timer ved en temperatur nær 20°C. Den dannende utfelling separeres ved filtrering.

Filtratet fortynnes ved tilsetting av 900 cm³ vann. Den herved dannede utfelling separeres ved filtrering og tørkes deretter. De to fellinger forenes og oppløses i 500 cm³ metylenklorid. Den oppnådde oppløsning ledes gjennom en kolonne (diameter 3 cm) inneholdende 110 g silisiumdioksyd. Man eluerer med

samme oppløsningsmiddel og konsentrerer deretter det oppnådde eluat til tørr tilstand. Den oppnådde rest omkrystalliseres i 250 cm³ isopropanol. Man oppnår herved 2,86 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-dimetylamino-karbonyloksyisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 217-218°C.

Eksempel 16

Til en suspensjon av 4,31 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-fenoksykarbonyloksyisoindolin-1-on i 100 cm³ acetonitril setter man 2,26 g 3-dimetylamino-n-propylamin. Man omrører reaksjonsblandingen i to timer ved en temperatur nær 20°C, og deretter tilsetter man 0,4 g animalsk kull. Etter filtrering setter man 300 cm³ vann til filtratet. Det dannede faste stoff separeres ved filtrering. Man oppnår herved 3,4 g av et urent produkt som renses ved kromatografi på 30 g silisiumdioksyd i en kolonne med diameter på 3 cm. Man eluerer først med 13 x 50 cm³ metylenklorid og deretter med 12 x 50 cm³ av en blanding av metylenklorid og etylacetat i like volumdeler. De herved oppnådde eluater kastes. Man eluerer til slutt med 24 x 50 cm³ av en blanding av etylacetat og metanol i like volumdeler. De herved oppnådde eluatfraksjoner forenes og konsentreres til tørr tilstand under et redusert trykk på 20 mm Hg. Resten omkrystalliseres i 25 cm³ isopropanol. Man oppnår herved 2,1 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(3-dimetylamino-propylamino)karbonyloksyisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 162°C.

Eksempel 17

En blanding av 8,6 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-fenoksykarbonyloksyisoindolin-1-on og 40 cm³ isobutylamin oppvarmes til 60°C inntil man oppnår en oppløsning. Etter avkjøling tilsetter man 120 cm³ isopropyleter. Den dannede utfelling separeres ved filtrering og vaskes med 15 cm³ isopropyleter. Etter omkrystallisering i 60 cm³ etylacetat oppnår man 1,8 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-isobutylaminokarbonyloksyisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 200-202°C.

Eksempel 18

En suspensjon på 4,3 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-fenoksykarbonyloksyisoindolin-1-on og 3,1 g N,N,N'-trimetyletylendiamin i 100 cm³ acetonitril omrøres i 18 timer. Man oppvarmer deretter reaksjonsblandingen under tilbakeløp i 30 min. hvorefter man lar blandingen stå i 24 timer. Det separeres et

fast produkt som man isolerer ved filtrering og tørker. Filtratet konsentreres til tørr tilstand og resten på 5 g renses ved kromatografi på 100 g silisiumdioksyd i etylacetat i en kolonne med en diameter på 3 cm. Man eluerer først med 5 x 100 cm³ etylacetat. Det herved oppnådde eluat kasseres. Man eluerer deretter med 8 x 100 cm³ av en blanding av etylacetat og metanol i like volumdeler. De herved oppnådde åtte eluatfraksjoner forenes og dampes inn under redusert trykk. Resten forenes med de første produkt som isoleres ved filtrering, hvoretter man oppløser hele produktet i 100 cm³ metylenklorid. Den organiske fase vaskes med 75 cm³ vann, tørkes over kaliumkarbonat, avfarges med karbon og filtreres.

Etter inndamping av filtratet til tørr tilstand oppnås en fast rest som rives med 25 cm³ isopropyleter og deretter med 50 cm³ vann. Produktet avfiltreres og tørkes. Man oppnår herved 1,2 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-[(2-N-dimetylaminoetyl)-N-metylamino]karbonyloksyisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 174-176°C.

N,N,N'-trimetyletylendiamin kan fremstilles ifølge den fremgangsmåte som er beskrevet av J. von Braun, K. Heider, F. Müller i "Chem. Ber.", 51, 737 (1918).

Eksempel 19

Ved å arbeide på samme måte som i eks. 1, men ved å gå ut fra 4,3 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-fenoksykarbonyloksyisoindolin-1-on og 4,28 g benzylamin i 45 cm³ acetonitril oppnår man etter omkrystallisering i 40 cm³ acetonitril 2,95 g 3-benzylaminokarbonyloksy-2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-isoindolin-1-on med et smeltepunkt på 180°C.

Eksempel 20

Til en suspensjon av 5,2 g 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-okso-5-fenoksykarbonyloksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]-pyrazin i 21 cm³ vannfri dimetylformamid setter man en oppløsning av 3,06 g piperidin i 5 cm³ vannfri dimetylformamid. Reaksjonsblandingen omrøres i 15 min. ved en temperatur nær 25°C, og deretter tilsetter man 75 cm³ isopropyleter. Det dannede uoppløselige produkt separeres ved filtrering, vaskes fire ganger med 10 cm³ isopropyleter og behandles deretter med 100 cm³ metylenklorid. Et lett uoppløselig stoff separeres ved filtrering hvoretter den oppnådde organiske oppløsning vaskes ved dekantering

to ganger etter hverandre med 25 cm³ 1N natriumhydroksydoppløsning og med 25 cm³ vann. Oppløsningen tørkes deretter over vannfri natriumsulfat og dampes inn til tørr tilstand under redusert trykk. Etter omkrystallisering av den oppnådde rest i 130 cm³ acetonitril oppnår man 2,25 g 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-okso-5-piperidinokarbonyloksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin med et smeltepunkt på 249°C.

Utgangsforbindelsen 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-okso-5-fenoksykarbonyloksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin kan fremstilles ved at 9,4 g fenyklorformiat settes til en suspensjon av 6,3 g 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5-hydroksy-7-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin i 63 cm³ vannfri pyridin, hvorved tilsetningen skjer under omrøring og med en temperatur nær 5°C. Etter avsluttet tilsetning oppvarmes reaksjonsblandingen progressivt opptil 60°C, hvorefter denne temperatur opprettholdes i en time. Etter avkjøling helles reaksjonsblandingen deretter i 350 cm³ destillert vann mens temperaturen holdes nær 10°C. Det uoppløselige produkt separeres ved filtrering og vaskes med i tur og orden 120 cm³ vann, 40 cm³ acetonitril og 40 cm³ isopropyleter. Etter tørking oppnår man 7,2 g 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-okso-5-fenoksykarbonyloksy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin med et smeltepunkt på 270°C.

6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5-hydroksy-7-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin kan fremstilles ved at 0,97 g kaliumborhydrid settes til en suspensjon av 7,45 g 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5,7-diokso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin i 288 cm³ av en blanding av like store volumdeler dioksan og metanol, hvorved tilsetningen skjer under omrøring og ved en temperatur nær 3°C. Etter to timers omrøring ved en temperatur nær 3°C separeres det oppløselige produkt ved filtrering og vaskes med i tur og orden 24 cm³ av en blanding av like store volumdeler dioksan og metanol, 24 cm³ vann, 24 cm³ av en blanding av like store volumdeler dioksan og metanol og 12 cm³ isopropyleter. Etter tørking oppnår man 5,3 g 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5-hydroksy-7-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin, som smelter ved 270°C under spalting.

6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5,7-diokso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin kan fremstilles ved at man progressivt og ved en temperatur nær 15°C setter 32 g 6-(7-hydroksy-

1,8-naftyridin-2-yl)-5,7-diokso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin til en oppløsning av 3,8 cm³ dimetylformamid i 128 cm³ fosforoksyklorid. Etter avsluttet tilsetning oppvarmes reaksjonsblandingen under tilbakeløpskoking en halv time hvoretter den avkjøles og helles i små porsjoner på 1,3 kg knust is. Det uoppløselige produkt separeres ved filtrering og vaskes deretter med vann helt til vakseoppløsningen får en pH-verdi på 5. Etter tørking oppnår man 21,3 g 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5,7-diokso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin som smelter ved 340°C under spalting.

6-(7-hydroksy-1,8-naftyridin-2-yl)-5,7-diokso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin kan fremstilles ved at en suspensjon av 22,4 g 2-amino-7-hydroksy-1,8-naftyridin og 23 g pyrazin-2,3-dikarboksylysyreanhydrid i 280 cm³ eddiksyre oppvarmes under tilbakeløp. Etter en times tilbakeløpskoking avkjøles reaksjonsblandingen til en temperatur nær 30°C og deretter tilsetter man 280 cm³ eddiksyreanhydrid. Reaksjonsblandingen oppvarmes på nytt under tilbakeløp i 10 min. hvoretter den avkjøles til en temperatur nær 20°C. Det uoppløselige produkt separeres ved filtrering og vaskes med 40 cm⁴ eddiksyre og deretter med 200 cm³ isopropyl-eter. Etter tørking oppnås 32,1 g 6-(7-hydroksy-1,8-naftyridin-2-yl)-5,7-diokso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin med et smeltepunkt på 373°C.

2-amino-7-hydroksy-1,8-naftyridin kan fremstilles ifølge den fremgangsmåte som er beskrevet av S. Carboni et al. i "Gazz. Chim. Ital.", 95, 1498 (1965).

Eksempel 21

Til en suspensjon av 3,11 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-hydroksyisoindolin-1-on i 50 cm³ metylenklorid setter man i tur og orden 10 cm³ pyridin, 5 cm³ trietylamin og 1,6 g dimetylkarbamoylchlorid. Reaksjonsblandingen omrøres i 16 timer ved en temperatur nær 20°C og deretter tilsettes 50 cm³ vann og 25 cm³ metylenklorid. Vannsjiktet separeres ved dekantering og vaskes to ganger med 25 cm³ metylenklorid. De organiske sjiktene forenes, vakses to ganger med 25 cm³ vann, tørkes over natriumsulfat og dampes deretter inn til tørr tilstand under redusert trykk. Ved omkrystallisering av resten i 45 cm³ acetonitril, oppnår man 2,8 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-dimetylaminokarbonyloksyisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 218°C.

Eksempel 22

Til en suspensjon av 6,2 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-hydroksyisoindolin-1-on i 300 cm³ metylenklorid setter man i tur og orden 30 cm³ pyridin, 8,4 cm³ trietylamin og 8,97 g N-klorkarbonylmorfolin. Man omrører reaksjonsblandingen i 20 timer ved en temperatur nær 20°C, hvorefter man tilsetter 250 cm³ vann. Den dannede utfelling separeres ved filtrering, vaskes med 30 cm³ vann og tørkes. Etter omkrystallisering i 60 cm³ dimetylformamid oppnår man 6 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(4-morfolino)karbonyloksyisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 290°C.

N-klorkarbonylmorfolin kan fremstilles ifølge den fremgangsmåte som er beskrevet av V.G. Nemetz og J.P. Kurlina i "Arb. Leningrader chem.-technol. Rote-Fahne - Inst. Leningrader Rates", 10, 3 (1941) ["Chemisches Zentralblatt", II: 2088 (1941)].

Eksempel 23

Man arbeider på samme måte som i eks. 21, men går ut fra 6,2 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-hydroksyisoindolin-1-on i 300 cm³ metylenklorid, 8,15 g dietylkarbamoylchlorid, 8,4 cm³ trietylamin og 30 cm³ pyridin. Reaksjonsblandingen omrøres i 48 timer ved en temperatur nær 20°C, hvorefter man tilsetter 250 cm³ vann. Den dannede utfelling separeres ved filtrering og omkrystalliseres i 800 cm³ isopropyleter. Man oppnår herved 4,7 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-dietylaminokarbonyloksyisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 142-144°C.

Dietylkarbamoylchloridet kan fremstilles ifølge den fremgangsmåte som er beskrevet av W.R. Boon i "J. Chem. Soc.", 307 (1947).

Eksempel 24

Man arbeider på samme måte som i eks. 21, men går ut fra 6,2 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-hydroksyisoindolin-1-on, 7,3 g N-etyl-N-metylkarbamoylchlorid, 8,4 cm³ trietylamin og 30 cm³ pyridin i 300 cm³ metylenklorid. Etter 24 timers omrøring ved en temperatur nær 20°C avdampes oppløsningsmidlet under redusert trykk og resten rives med 100 cm³ vann. Den oppnådde utfelling separeres ved filtrering, hvorefter den oppløses i 70 cm³ kokende etylacetat inneholdende 0,5 g animalsk kull. Etter filtrering i varme og avkjøling separeres de oppnådde krystaller ved filtrering og tørkes. Man oppnår herved 5,2 g 2-(7-klor-1,8-

naftyridin-2-yl)-3-(N-metyl-N-etyl-amino)karbonyloksyisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 184°C.

N-etyl-N-metylkarbamoylchloridet kan fremstilles på følgende måte. 84 cm³ av en 2,5N oppløsning av fosgen i metylcykloheksan avkjøles til -10°C. Ved denne temperatur tilsettes 20,2 g trietylamin og deretter en oppløsning av 11,8 g N-metyl-etylamin i 100 cm³ toluen. Man holder reaksjonsblandingen i 18 timer ved 0°C og deretter separeres utfellingen ved filtrering. Filtratet konsentreres og resten destilleres hurtig ved atmosfærestrykk. Man oppnår herved 26 g av et urent produkt. Etter rektifisering oppnår man til slutt 16 g N-etyl-N-metylkarbamoylchlorid som ved 40 mm Hg har et kokepunkt på 88-89°C.

N-metyletylaminet kan fremstilles ifølge den fremgangsmåte som er beskrevet av Wawzonek et al., i "Org. Synth.", 44, 75 (1964).

Eksempel 25

Man arbeider på samme måte som i eks. 21, men går ut fra 6,2 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-hydroksyisoindolin-1-on, 8,3 g N-metyl-N-n-propylkarbamoylchlorid, 8,4 cm³ trietylamin og 30 cm³ pyridin i 300 cm³ metylenklorid. Etter konsentrering opptas resten i 100 cm³ vann. Den dannede felling separeres ved filtrering og tørkes og omkrystalliseres deretter i 80 cm³ etylacetat. Man oppnår herved 5,7 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(N-metyl-N-propylamino)karbonyloksyisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 180°C.

N-metyl-N-propylkarbamoylchloridet kan fremstilles ved å gå ut fra 840 cm³ av en 2,5N oppløsning av fosgen i metylcykloheksan, 20,2 g trietylamin og 14,6 g N-metylpropylamin i 100 cm³ toluen. Man oppnår herved 18 g N-metyl-N-propylkarbamoylchlorid som ved 40 mm Hg har et kokepunkt på 100°C.

N-metylpropylaminet kan fremstilles ifølge den fremgangsmåte som er beskrevet av J. von Braun et al. i "Chem. Ber.", 61, 1427 (1928).

Eksempel 26

Man arbeider på samme måte som i eks. 1, men går ut fra 6,2 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-hydroksyisoindolin-1-on, 9 g N-n-butyl-N-metylkarbamoylchlorid, 8,4 cm³ trietylamin og 30 cm³ pyridin i 300 cm³ metylenklorid. Oppløsningen konsentreres til tørr tilstand og resten tas opp i 300 cm³ vann. Den

dannede utfelling separeres ved filtrering og omkrystalliseres deretter i 90 cm³ av en kokende blanding av like volumdeler etylacetat og isopropyleter. Man tilsetter 0,5 g animalsk kull og filtrerer deretter i varme. Etter avkjøling separeres de oppnådde krystaller ved filtrering hvoretter de tørkes. Man oppnår herved 4,2 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(N-butyl-N-metylamino)karbonyloksyisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 148°C.

N-butyl-N-metylkarbamoylchloridet kan fremstilles ved å gå ut fra 126 cm³ av en 2,5 N oppløsning av fosgen i metylcykloheksan, 30,3 g trietylamin og 26,1 g N-metylbutylamin i 150 cm³ toluen. Man oppnår herved 27,5 g N-butyl-N-metylkarbamoylchlorid som ved 35 mm Hg har et kokepunkt på 110-111°C.

Eksempel 27

Man arbeider på samme måte som i eks. 21, men går ut fra 6,2 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-hydroksyisoindolin-1-on, 11,5 g dibutylkarbamoylchlorid, 8,4 cm³ trietylamin og 30 cm³ pyridin i 300 cm³ metylenklorid. Man setter 250 cm³ vann til reaksjonsblandingen hvoretter man dekanterer den organiske fase. Vannfasen ekstraheres med 250 cm³ metylenklorid. De forende organiske ekstrakter tørkes over 15 g vannfri natriumsulfat, hvoretter de filtreres og konsentreres til tørr tilstand. Resten rives med 100 cm³ isopropyleter. Den dannede utfelling separeres ved filtrering og kromatograferes deretter på 80 g silisiumdioksyd i metylenklorid i en kolonne med en diameter på 4 cm. Man eluerer først med 5 x 100 cm³ metylenklorid og deretter med 2 x 100 cm³ av en blanding av metylenklorid og etylacetat i et volumforhold på 8:2. De to sistnevnte eluatfraksjoner dampes inn under redusert trykk og resten omkrystalliseres i 140 cm³ isopropyleter. Man oppnår herved 2,2 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(N,N-dibutylamino)karbonyloksyisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 136-138°C.

Dibutylkarbamoylchloridet kan fremstilles ifølge den fremgangsmåte som er beskrevet av F.A. Werner i "J. Chem. Soc.", 115, 1013 (1919).

Eksempel 28

Til en oppløsning av 3,5 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-hydroksyisoindolin-1-on i 150 cm³ metylenklorid setter man 5,6 g N-metyl-N-n-pentylkarbamoylchlorid, 4,7 cm³ trietylamin og 15 cm³ pyridin. Etter 72 timer ved en temperatur

nær 20°C konsentreres reaksjonsblandingen under et redusert trykk på 300 mm Hg. Til resten setter man 200 cm³ vann. Den dannede utfelling separeres ved filtrering og vaskes med 30 cm³ vann og deretter med 30 cm³ eter. Etter omkrystallisering i 30 cm³ av en blanding av like volumdeler etylacetat og isopropyleter oppnår man 3,6 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(N-metyl-N-pentylamino)-karbonyloksyisindolin-1-on med et smeltepunkt på 135-136°C.

N-metyl-N-pentylkarbamoylchlorid kan fremstilles på følgende måte. Til 42 cm³ av en 2,5N oppløsning av fosgen i metylcykloheksan, hvilken oppløsning er avkjølt til -10°C, setter man i løpet av 8 minutter 14 cm³ trietylamin og deretter en oppløsning av 13,7 cm³ N-metylpentylamin i 50 cm³ toluen, mens temperaturen holdes ved -10°C. Man omrører deretter i en time ved +5°C. Det uoppløselige stoff separeres ved filtrering og vaskes med 80 cm³ toluen. De organiske oppløsninger tørkes over 10 g kalsiumklorid. Etter filtrering dampes oppløsningsmidlet av under et redusert trykk på 40 mm Hg. Resten destilleres under redusert trykk. Man oppnår herved 5,6 g N-metyl-N-pentylkarbamoylchlorid som ved 40 mm Hg har et kokepunkt på 120-125°C.

Eksempel 29

Til en suspensjon av 4,7 g 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5-hydroksy-7-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin i en blanding av 47 cm³ vannfri metylenklorid og 16 cm³ vannfri pyridin setter man 4,85 g dimetylkarbamoylchlorid og deretter 4,55 g trietylamin. Reaksjonsblandingen oppvarmes deretter under tilbake-løp i to timer hvorefter den avkjøles og helles i 180 cm³ vann. Et lett uoppløselig stoff separeres ved filtrering hvorefter vannfasen separeres ved dekantering og vaskes med 2 x 50 cm³ metylenklorid ved suksessive dekanteringer. De forende organiske sjikt vaskes ved suksessive dekanteringer med 2 x 30 cm³ 1N natriumhydroksydoppløsning og med 2 x 30 cm³ vann, hvorefter de tørkes over vannfritt natriumsulfat i nærvær av avfargingskull, filtreres og dampes til tørr tilstand under redusert trykk. Den oppnådde rest taes opp i 20 cm³ acetonitril. Det uoppløselige produkt separeres ved filtrering og vaskes med 3 x 2 cm³ acetonitril. Ved omkrystallisering av det oppnådde produkt i 14 cm³ dimetylformamid oppnås 4,1 g av et solvatisert produkt. Dette produkt oppløses i 100 cm³ dimetylformamid ved en temperatur nær 70°C. Den således oppnådde oppløsning helles i 1200 cm³ vann hvorefter det uoppløselige produkt separeres ved filtrering og

vaskes med 5x 20 cm³ vann. Etter tørking oppnår man 3,6 g 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5-dimetylamino-karbonyloksy-7-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin med et smeltepunkt på 270°C.

Eksempel 30

Ved å arbeide på samme måte som i eks. 29, men ved å gå ut fra 4,7 g 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5-hydroksy-7-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin og 6,23 g N-butyl-N-metylkarbamoylchlorid i en blanding av 47 cm³ metylenklorid og 16 cm³ pyridin og i nærvær av 4,55 g trietylamin oppnår man etter omkrystallisering i 65 cm³ acetonitril 3,9 g 5-(N-butyl-N-metylamino)karbonyloksy-6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin med et smeltepunkt på 234°C.

Eksempel 31

En blanding av 1,56 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-hydroksyisoindolin-1-on og 0,99 g n-butylisocyanat i 30 cm³ vannfri acetonitril oppvarmes under tilbakeløp i to timer. Den oppnådde oppløsning behandles deretter under tilbakeløpskoking med avfargingskull, varmfiltreres og avkjøles til en temperatur nær 20°C. Det utkrystalliserte produkt separeres ved filtrering og vaskes med 4 cm³ acetonitril. Etter tørking oppnår man 0,96 g 3-n-butylaminokarbonyloksy-2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)isoindolin-1-on som smelter ved 152°C og deretter ved 174°C.

Eksempel 32

En suspensjon av 3,2 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-hydroksyisoindolin-1-on, 1,4 g metyl-2-isocyanatoacetat og 1,2 g trietylamin i 50 cm³ acetonitril omrøres i 18 timer ved en temperatur nær 20°C. Man tilsetter deretter ytterligere 0,7 g metyl-2-isocyanatoacetat og fortsetter omrøringen i ytterligere 3 timer. Den dannede utfelling separeres ved filtrering og oppløses deretter i 35 cm³ metylenklorid. Man tilsetter 0,5 g avfargingskull. Etter filtrering setter man 105 cm³ isopropyleter til filtratet. Den dannede krystalliserte utfelling separeres ved filtrering, vaskes med 15 cm³ isopropyleter og tørkes. Man oppnår herved 2,5 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-metoksykarbonylmetylamino-karbonyloksyisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 208-210°C.

Metyl-2-isocyanatoacetatet kan fremstilles ifølge den fremgangsmåte som er beskrevet av M.H. Benn et al. i "J. Chem. Soc.", 2365 (1961).

Eksempel 33

Til en suspensjon av 3,8 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-hydroksy-5-trifluormetylisoinolin-1-on i 380 cm³ acetonitril setter man 10 cm³ pyridin og 11,2 cm³ n-butylisocyanat. Man oppvarmer reaksjonsblandingen til tilbakeløpskoking hvoretter man tilsetter 0,5 cm³ trietylamin. Man fortsetter tilbakeløpskokingen i en time og 30 min. inntil det er oppnådd fullstending oppløsning. Man konsentrerer deretter reaksjonsblandingen under et redusert trykk på 40 mm Hg, hvoretter man omkrystalliserer resten i 48 cm³ acetonitril. Man oppnår herved 3,5 g 3-n-butylaminokarbonyloksy-2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5-trifluormetylisoinolin-1-on som smelter ved 120°C og deretter ved 176°C.

2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-hydroksy-5-trifluormetylisoinolin-1-on og dennes isomer 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-hydroksy-6-trifluormetylisoinolin-1-on kan fremstilles på følgende måte.

Til en suspensjon av 83,6 g 5-trifluormetyl-N-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)ftalimid i 420 cm³ metanol og 420 cm³ dioksan setter man 12 g kalsiumborhydrid ved en temperatur på 15-18°C. Reaksjonsblandingen omrøres i to timer hvoretter den avkjøles i et isbad. Den dannede utfelling separeres ved filtrering og vaskes med 40 cm³ av en blanding av like volumdeler metanol og dioksan. Fellingen separeres ved filtrering og tørkes, hvoretter den omrøres i 30 min. med 200 cm³ av samme blanding. Fellingen separeres deretter ved filtrering hvoretter den opptas i 200 cm³ etanol og den oppnådde blanding oppvarmes til tilbakeløpskoking. Etter avkjøling av suspensjonen og filtrering oppnår man 21,9 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-hydroksy-5-trifluormetylisoinolin-1-on med et smeltepunkt over 300°C.

Den etter filtreringen av reaksjonsblandingen oppnådde oppløsning forenes med de vaskeoppløsninger som ble oppnådd ved vaskingene med blandingen av metanol og dioksan. Man tilsetter 2500 cm³ vann. Den dannede utfelling separeres ved filtrering, vaskes med 600 cm³ vann og omkrystalliseres to ganger i en blanding av like volumdeler metanol og dioksan. Man oppnår herved 15,3 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-hydroksy-6-trifluormetylisoinolin-1-on med et smeltepunkt på 265°C.

5-trifluormetyl-N-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-

ftalimid kan fremstilles på følgende måte. En blanding av 73,5 g 4-trifluormetylfaltsyreanhydrid og 50,2 g N-hydroksysuccinimid i 1500 cm³ dimetylformamid oppvarmes i 18 timer til 75-78°C. Man tilsetter deretter 61,4 g 2-amino-7-klor-1,8-naftyridin og 140 g N,N'-dicykloheksylkarbodiimid, hvorefter man oppvarmer reaksjonsblandingen ytterligere 3 timer ved samme temperatur. Etter avkjøling separeres den blandede utfelling ved filtrering og vaskes med 100 cm³ dimetylformamid og deretter med 200 cm³ isopropyleter.

Man setter 1500 cm³ vann til reaksjonsblandingen. Den dannede utfelling separeres ved filtrering og vaskes med 1500 cm³ metylenklorid. De to fellinger forenes og vakses med 8 liter metylenklorid. Et uoppløselig stoff separeres ved filtrering hvorefter filtratet konsentreres til tørr tilstand. Man oppnår herved 83,6 g 5-trifluormetyl-N-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)ftalimid med et smeltepunkt på 265°C.

4-trifluormetylfaltsyreanhydridet kan fremstilles på følgende måte. 106,6 g 4-trifluormetylfaltsyre og 215 cm³ eddiksyreanhydrid oppvarmes under tilbakeløpskoking i 30 min. Etter konsentrering av reaksjonsblandingen under et redusert trykk på 30 mm Hg omrøres resten i 420 cm³ cykloheksan. Etter filtrering og tørking oppnår man 73,5 g 4-trifluormetylfaltsyreanhydrid med et smeltepunkt på 54°C.

4-trifluorometylfaltsyre kan fremstilles på følgende måte. 102,3 g metyl-2-cyan-4-trifluormetylbenzoat, 108 g natriumhydroksydpastiller, 900 cm³ vann og 1900 cm³ metanol oppvarmes under tilbakeløp i 12 timer. Man avfarger oppløsningen med 0,6 g animalsk kull. Etter filtrering tilsetter man 100 cm³ saltsyre (d = 1,19). Man ekstraherer med 2,25 l etyleter. Det organiske sjikt tørkes over 40 cm⁴ vannfri magnesiumsulfat. Etter filtrering og konsentrering av filtratet oppnår man 99,1 g 4-trifluormetylfaltsyre med et smeltepunkt på 178°C.

Metyl-2-cyan-4-trifluormetylbenzoatet kan fremstillet på følgende måte. 144,6 g metyl-2-amino-4-trifluormetylbenzoat suspenderes i en blanding av 1,3 kg is, 730 cm³ vann og 171,5 cm³ saltsyre (d = 1,19). Til den oppnådde oppløsning setter man på en gang en oppløsning av 49,9 g natriumnitrit i 172 cm³ vann. Man omrører i 2,5 timer ved 0-1°C. Etter filtrering settes reaksjonsblandingen i løpet av 1 time og 20 min. dråpevis

til en oppløsning som holdes ved 4-5°C, av 226 g kobbersulfat og 261 g kaliumcyanid i 1320 cm³ vann (denne oppløsning er fremstilt ifølge Gabriel, "Ber.", 52, 1089 (1919)). Under tilsetningen av diazoforbindelsen holder man pH-verdien ved 6-7 ved tilsetning av en 10%-ig natriumkarbonatoppløsning. Man fortsetter omrøringen mens man lar temperaturen stige til 20°C. Man ekstraherer deretter med 3 liter eter. Etersjiktet vaskes med 150 cm³ vann og tørkes deretter over 30 g vannfri magnesiumsulfat. Etter filtrering og konsentrering oppnår man 94,9 g metyl-2-cyan-4-trifluormetylbenzoat med et smeltepunkt på 52°C.

Metyl-2-amin-4-trifluormetylbenzoatet kan fremstilles på følgende måte. 141,2 g 2-amino-4-trifluormetylbenzoesyre, 1,51 l metanol og 506 cm³ bortrifluorideterat oppvarmes under tilbakeløp i 99 timer. Den oppnådde oppløsning tilsettes til en oppløsning av 350 g natriumkarbonat i 2,8 kg isvann. Man omrører i 15 min. og ekstraherer deretter med 3 l etyleter. Etersjiktet vaskes med 250 cm³ vann og tørkes deretter over 30 g vannfri magnesiumsulfat. Etter filtrering og konsentrering oppnår man 137 g metyl-2-amin-4-trifluormetylbenzoat med et smeltepunkt på 64°C.

2-amino-4-trifluormetylbenzoesyre kan fremstilles ifølge den fremgangsmåte som er beskrevet av Hauptschein et al. i "J. Amer. Chem. Soc.", 76, 1051 (1954).

Eksempel 34

Til en suspensjon av 3,8 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-hydroksy-6-trifluormetylisindolin-1-on i 380 cm³ acetonitrol setter man 10 cm³ pyridin og 11,2 cm³ butylisocyanat. Man oppvarmer til tilbakeløpskoking og tilsetter deretter 0,5 cm³ trietylamin. Man fortsetter tilbakeløpskokingen i 50 min. inntil fullstending oppløsning. Etter avkjøling separeres den dannede utfelling ved filtrering og vaskes med 30 cm³ vann. Etter tørking oppnår man en først sats på 2,8 g 3-n-butylaminokarbonyloksy-2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-6-trifluormetylisindolin-1-on.

Moderlutene konsentreres til tørr tilstand. Resten tas opp i 30 cm³ vann. Den dannede utfelling separeres ved filtrering, vaskes med 20 cm³ acetonitril og omkrystalliseres i 40 cm⁴ aceton. Man oppnår herved en andre produktsats på 0,6 g. De to produktsatser forenes og omkrystalliseres i 140 cm⁴ aceto-

nitril. Man oppnår herved 3 g 3-n-butylaminokarbonyloksy-2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-6-trifluormetylisindolin-2-on med et smeltepunkt på 245°C.

Eksempel 35

Til en suspensjon av 3,5 g 5-klor-2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-hydroksyisindolin-1-on i 350 cm³ acetonitril og 0,2 cm³ trietylamin, hvilken suspensjon er oppvarmet til tilbakeløpskoking, setter man 11,2 cm³ n-butylisocyanat i løpet av 15 minutter. Man tilsetter deretter 10 cm³ pyridin og 5 cm³ trietylamin og fortsetter tilbakeløpskokingen i ytterligere 40 min. Reaksjonsblandingen filtreres deretter varm, hvorefter den avkjøles. Den dannede utfelling separeres ved filtrering og omkrystalliseres i 250 cm³ acetonitril. Man oppnår herved 3,3 g 3-n-butylaminokarbonyloksy-5-klor-2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)isindolin-1-on med et smeltepunkt på 228-230°C.

2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-hydroksy-5-klorisindolin-1-on kan fremstilles på følgende måte.

4-klorftalsyreanhydrid med smeltepunkt 96°C fremstilles ifølge E.E. Ayling i "J. Chem Soc.", 1929, 253.

2-amino-7-hydroksy-1,8-naftyridin med smeltepunkt 300-305°C fremstilles ifølge S. Carboni et al. i "Ann. Chim." (Roma/, 54, 883 (1964).

7g 2-(7-hydroksy-1,8-naftyridin-2-yl)-5-klorftalimid med smeltepunkt 320°C fremstilles ved omsetning av 9,5 g 2-amino-7-hydroksy-1,8-naftyridin med 21,5 g 4-klorftalsyreanhydrid i 459 cm³ eddiksyre i en time ved 116°C.

6,4 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5-klorftalimid med smeltepunkt 280°C fremstilles ved omsetning av 70 cm³ forsforoksyklorid med 7 g 2-(7-hydroksy-1,8-naftyridin-2-yl)-5-klorftalimid i nærvær av 0,7 cm³ dimetylformamid.

Ved omsetning av 0,75 g kaliumborhydrat med 6,4 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5-klorftalimid i 300 cm³ av en blanding av like volumdeler dioksan og metanol oppnår man 5,2 g av en blanding av 2-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5-klor-3-hydroksyisindolin-1-on og 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-6-klor-3-hydroksyisindolin-1-on. Man omkrystalliserer denne blanding først i 700 cm³ diklorethan og deretter i 315 cm³ av det samme oppløsningsmiddel. Man oppnår herved 1,51 g av et produkt som man omkrystalliserer først i 38 cm³ bromoform og deretter i

104,5 cm³ av en blanding av dikloretan og etanol i et volumforhold på 91:9. Man oppnår herved 0,65 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5-klor-3-hydroksyisöindolin-1-on.

Eksempel 36

Til en suspensjon av 7,8 g 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5-hydroksy-7-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin i 156 cm³ vannfri acetonitril setter man 5 g n-butylicyanat, hvoretter reaksjonsblandingen kokes under tilbakeløp i 7 timer. Det uoppløselige produkt separeres ved filtrering og vaskes to ganger med 10 cm³ vannfri acetonitril. Det oppnådde produkt oppløses i 430 cm³ metylenklorid og den resulterende oppløsning vaskes ved dekantering med 85 cm³ 0,1N natriumhydroksydoppløsning og deretter med 85 cm³ vann. Etter tørking konsentreres den organiske fase til tørr tilstand under et redusert trykk på 20 mm Hg. Etter omkrystallisering av den oppnådde rest i 230 cm³ acetonitril oppnår man 5,2 g 5-n-butylaminokarbonyloksy-6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin med et smeltepunkt på 264°C.

Eksempel 37

En suspensjon av 1 g 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5-hydroksy-7-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyridin i 100 cm³ acetonitril inneholdende 7,25 cm³ n-butylicyanat og 0,5 cm³ trietylamin kokes under tilbakeløp i 3 timer. Man tilsetter deretter 2,9 cm³ n-butylicyanat og to dråper trietylamin og fortsetter tilbakeløpskokingen i ytterligere 30 min. Etter konsentrering av reaksjonsblandingen til tørr tilstand under et redusert trykk på 40 mm Hg, rives resten med 10 cm³ isopropyleter. Utfellingen separeres ved filtrering og omkrystalliseres i 41 cm³ acetonitril. Man oppnår herved 0,8 g 5-n-butylaminokarbonyloksy-6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyridin med et smeltepunkt på 215°C.

Utgangsforbindelsen 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5-hydroksy-7-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyridin kan fremstilles på følgende måte.

31,6 g 2-(7-hydroksy-1,8-naftyridin-2-yl)kinolimid med smeltepunkt 364°C fremstilles ved omsetning av 24,2 g 2-amino-7-hydroksy-1,8-naftyridin med 45 g kinolanhydrid i 120 cm³ eddiksyre og 45 cm³ eddiksyreanhydrid ved 130-135°C i en time.

11,4 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)kinolimid

med smeltepunkt 278°C fremstilles ved å gå ut fra 14 g 2-(7-hydroksy-1,8-naftyridin-2-yl)kinolimid i 80 cm^3 fosforoksyklorid og 2 cm^3 dimetylformamid ved $95-97^{\circ}\text{C}$ i en time.

Ved reduksjon av 9,8 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)kinolimid med 1,28 g kaliumborhydrid i en blanding av like volumdeler dioksan og metanol ved en temperatur på $10-15^{\circ}\text{C}$ oppnås 7,4 g av et produkt som kromatograferes på 750 g aluminiumoksyd i en kolonne med diameteren 6 cm. Man eluerer med kloroform og samler opp fraksjoner på 700 cm^3 . De første fem fraksjoner forenes og dampes inn til tørr tilstand. Man oppnår herved 1,2 g 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-hydroksy-5-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyridin med et smeltepunkt på 272°C .

Følgende fraksjon gir 0,9 g av et produkt bestående av en blanding av 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-hydroksy-5-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyridin og 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5-hydroksy-7-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyridin, og fra de siste fem fraksjoner oppnås etter inndamping 3,3 g 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5-hydroksy-7-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyridin som smelter ved en temperatur over 300°C .

Eksempel 38

En suspensjon av lg 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-hydroksy-5-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyridin i 100 cm^3 acetonitril inneholdende $7,25\text{ cm}^3$ n-butylisocyanat og $0,5\text{ cm}^3$ trietylamin kokes under tilbakeløp i 1 time og 30 min. Man tilsetter deretter $7,25\text{ cm}^3$ n-butylisocyanat og $0,5\text{ cm}^3$ trietylamin og fortsetter tilbakeløpskokingen i ytterligere tre timer. Reaksjonsblandingen filtreres deretter, hvoretter filtratet konsentreres under et redusert trykk på 40 mm Hg. Den oppnådde rest rives med 20 cm^3 isopropyleter. Det faste stoff separeres ved filtrering og krystalliseres i 35 cm^3 acetonitril. Man oppnår herved 0,96 g 7-n-butylaminokarbonyloksy-6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyridin med et smeltepunkt på 215°C .

Eksempel 39

Til en suspensjon av 3,12 g 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5-hydroksy-7-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin i 60 cm^3 vannfri acetonitril og 1 cm^3 trietylamin setter man 1,38 g cykloheksylisocyanat, hvoretter reaksjonsblandingen kokes

under tilbakeløp i 13 timer. Etter avkjøling separeres det uoppløselige produkt ved filtrering og vaskes to ganger med 10 cm³ acetonitril og deretter to ganger med 20 cm³ isopropyleter. Produktet oppløses deretter i 300 cm³ metylenklorid og den oppnådde oppløsning omrører i 15 minutter med 50 cm³ 1N natriumhydroksydoppløsning. Det uorganiske sjikt separeres deretter ved dekantering, vaskes to ganger med 50 cm³ vann, tørkes over vannfri natriumsulfat i nærvær av avfargingskull, filtreres og dampes inn til tørr tilstand under redusert trykk. Resten omkrystalliseres i 95 cm³ acetonitril og det oppnådde produkt tas opp i 65 cm³ etanol, hvorved den oppnådde blanding kokes under tilbakeløp i 10 min. Det uoppløselige produkt separeres deretter fra den kokende oppløsning ved filtrering og vaskes to ganger med 10 cm³ kokende etanol. Etter tørking oppnår man 1,8 g 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5-cykloheksylaminokarbonyloksy-7-okso-6,7-diklor-1,8-naftyridin-2-yl)-5-cykloheksylaminokarbonyloksy-7-okso-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin med et smeltepunkt på 264°C.

Eksempel 40

Til en suspensjon av 3,36 g 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5-hydroksy-7-okso-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oksatiino[1,4][2,3-c]pyrrol i 67 cm³ acetonitril setter man 2 g n-butylicyanat. Reaksjonsblandingen oppvarmes deretter til en temperatur nær 80°C i 6 timer. Etter avkjøling av reaksjonsblandingen separeres det uoppløselige produkt ved filtrering og vaskes med 2 x 10 cm³ acetonitril. Etter omkrystallisering i 60 cm³ acetonitril oppnår man 3,1 g 5-n-butylaminokarbonyloksy-6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-okso-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oksatiino[1,4][2,3-c]pyrrol med et smeltepunkt på 262°C.

6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5-hydroksy-7-okso-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oksatiino[1,4][2,3-c]pyrrol kan fremstilles ved omsetning av 0,54 g kaliumborhydrid med 3,59 g 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5,7-diokso-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oksatiino[1,4][2,3-c]pyrrol i 30 cm³ metanol ved en temperatur nær 30°C. Man oppnår herved 3,06 g 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5-hydroksy-7-okso-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oksatiino[1,4][2,3-c]pyrrol med et smeltepunkt på 277°C.

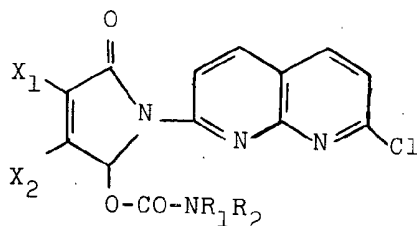
6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5,7-diokso-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oksatiino[1,4][2,3-c]pyrrol kan fremstilles ved at en oppløsning av 3,44 g 5,6-dihydro-1,4-oksatiin-2,3-dikar-

boksylysyreanhydrid og 2,86 g N-hydroksysuccinimid i 100 cm³ vannfri dimetylformamid oppvarmes til en temperatur nær 60°C. Etter 18 timers oppvarming setter man til reaksjonsblandingen 3,6 g 2-amino-7-klor-1,8-naftyridin og 8 g dicykloheksylkarbodiimid. Reaksjonsblandingen oppvarmes deretter til en temperatur nær 75°C i 24 timer. Etter avkjøling setter man 1 cm³ vann til reaksjonsblandingen, hvoretter det uoppløselige produkt separeres ved filtrering og vaskes med 200 cm³ metylenklorid. Etter tørking oppnår man 4,4 g 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5,7-diokso-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oksatiino[1,4][2,3-c]pyrrol med et smeltepunkt på 264°C.

5,6-dihydro-1,4-oksatiino-2,3-dikarboksylysyreanhydridet kan fremstilles ifølge den fremgangsmåte som er beskrevet av P. ten Haken i "J. Het. Chem.", 7, 1211 (1970).

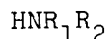
P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive naftyridinderivater med den generelle formel:

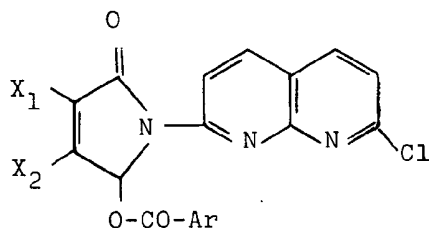


der symbolene X_1 og X_2 sammen med pyrrolinkjernen danner en isoindolinkjerne (eventuelt substituert med et halogenatom eller en trifluormetylgruppe), en 6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazinkjerne, en 6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyridinkjerne, eller en 2,3,6,7-tetrahydro-5H-oksatiino[1,4][2,3-c]pyrrolkjerne; og der symbolene R_1 og R_2 som kan være like eller forskjellige hver angir et hydrogenatom, en alkylgruppe inneholdende 1-12 karbonatomer (eventuelt substituert med en hydroksygruppe, en alkoksygruppe hvis alkylidel inneholder 1-4 karbonatomer, med en fenylgruppe, med en aminogruppe, med en monoalkylaminogruppe hvis alkylidel inneholder 1-4 karbonatomer, med en dialkylaminogruppe i hvilken hver alkylidel inneholder 1-4 karbonatomer, en alkenylgruppe inneholdende 3 eller 4 karbonatomer, eller en cykloalkylgruppe inneholdende 3-6 karbonatomer, eller der symbolene R_1 og R_2 sammen med det nitrogenatom hvortil de er bundet danner en piperidin- eller morfolinring, og eventuelt addisjonssalter derav med syrer, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

(a) et amin med den generelle formel:

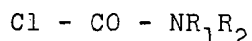


der R_1 og R_2 har den ovenfor angitte betydning, omsettes med et blandet karbonat med den generelle formel:

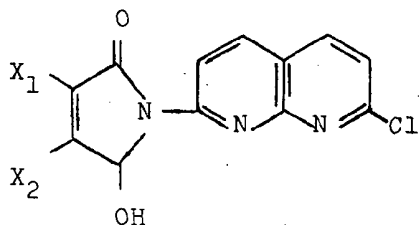


der X_1 og X_2 har den ovenfor angitte betydning og Ar angir en fenylgruppe (eventuelt substituert med en alkylgruppe inneholdende 1-4 karbonatomer eller med en nitrogruppe), hvoretter den oppnådde forbindelse isoleres og eventuelt omdannes til et addisjonssalt med en syre; eller at

(b) når symbolene R_1 og R_2 som kan være like eller forskjellige hver angir en alkylgruppe inneholdende 1-12 karbonatomer, en alkenylgruppe inneholdende 3 eller 4 karbonatomer, en alkynylgruppe inneholdende 3 eller 4 karbonatomer eller en cykloalkylgruppe inneholdende 3-6 karbonatomer, eller når symbolene R_1 og R_2 sammen med det nitrogenatom hvortil de er bundet danner en 5- eller 6-leddet mettet heterocyklisk gruppe, hvilken eventuelt inneholder et oksygenatom eller et svovelatom som andre heteroatom, et karbamoylchlorid med den generelle formel:

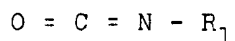


der R_1 og R_2 har den ovenfor angitte betydning, omsettes med en heterocyklisk forbindelse med den generelle formel:



der X_1 og X_2 har den ovenfor angitte betydning, hvoretter den oppnådde forbindelse isoleres; eller at

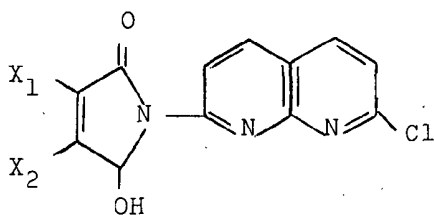
(c) når R_1 angir en alkylgruppe med 1-12 karbonatomer (eventuelt substituert med en fenylgruppe, men en alkoksygruppe inneholdende 1-4 karbonatomer eller med en alkyloksykarbonylgruppe hvis alkylidel inneholder 1-4 karbonatomer), en alkenylgruppe inneholdende 3 eller 4 karbonatomer, en alkynylgruppe inneholdende 3 eller 4 karbonatomer eller en cykloalkylgruppe inneholdende 3-6 karbonatomer, og R_2 angir et hydrogenatom, et isocyanat med den generelle formel:



144019

32

der R_1 har den ovenfor angitte betydning, omsettes med en heterocyklisk forbindelse med den generelle formel:



der X_1 og X_2 har den ovenfor angitte betydning, hvorefter den oppnådde forbindelse isoleres.