

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

231959
(11) (B2)



GRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

[22] Přihlášeno 07 11 75
[21] (PV 5984-77)

[51] Int. Cl.³
C 07 D 471/04
A 61 K 31/495

[40] Zveřejněno 13 01 84

[45] Vydáno 15 12 86

[72]
Autor vynálezu

COTREL CLAUDE, PAŘÍŽ, CRISAN CORNEL, SCEAUX,
JEANMART CLAUDE, BRUNOY, MESSER MAYER NAOUM, BIEVRES
(Francie)

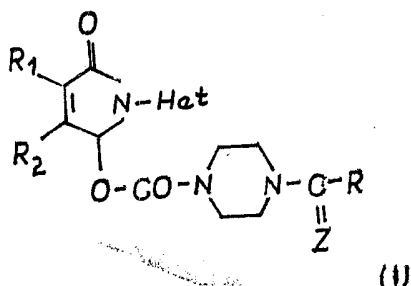
[73]
Majitel patentu

RHONE-POULENC INDUSTRIES, PAŘÍŽ (Francie)

(54) Způsob výroby nových heterocyklických sloučenin

1

Vynález se týká způsobu výroby nových heterocyklických sloučenin obecného vzorce I



kde

R₁ a R₂ tvoří s pyrrolinovým jádrem jádro isoindolinové, 6,7-dihydro, 5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazinové, 2,3,6,7-tetrahydro-5H-oxathiino[1,4][2,3-c]pyrrolové nebo 2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiino[1,4][2,3-c]pyrrolové,

Het znamená 2-pyridyl, popřípadě substituovaný v poloze 5, 2-chinolyl nebo 1,8-naftiridin-2-yl, popřípadě substituovaný v poloze 7 atomem halogenu nebo alkylem s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku,

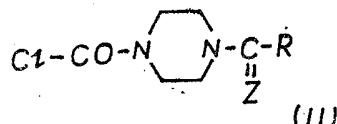
Z znamená atom kyslíku nebo síry,

R znamená atom uhlíku, alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný 1 až

2

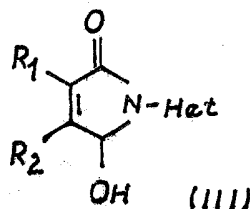
3 atomy halogenu, alkenyl o 2 až 4 atomech uhlíku, alkynyl o 2 až 4 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, alkoxyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku, fenyl nebo pyridyl, přičemž v případě, že R₁ a R₂ tvoří spolu s pyrrolinovým jádrem jádro isoindolinové, je toto jádro popřípadě substituováno atomem halogenu.

Způsobem podle vynálezu je možno vyrobit sloučeniny obecného vzorce I působením chlorkarbonylpiperazinu obecného vzorce II



kde

R a Z mají svrchu uvedený význam na sloučeninu obecného vzorce III

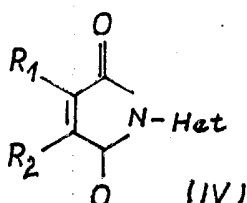


kde

R_1 , R_2 a Het mají svrchu uvedený význam.

S výhodou se uvede v reakci sloučenina obecného vzorce II s alkalickou solí sloučeniny obecného vzorce III, popřípadě vyrobenou přímo v reakční směsi, a to v bezvodém organickém rozpouštědle, jako dimethylformamidu nebo tetrahydrofuranu při teplotě nižší než 60 °C.

Sloučeniny vzorce III je možno získat částečnou redukcí imidu obecného vzorce IV



kde

R_1 , R_2 a Het mají svrchu uvedený význam.

Reakce se obvykle provádí v prostředí borohydridu alkalického kovu v organickém rozpouštědle nebo ve směsi vody a organického rozpouštědla, například ve směsi dioxanu a vody, dioxanu a methanolu, methanolu a vody, ethanolu a vody nebo tetrahydrofuranu a methanolu.

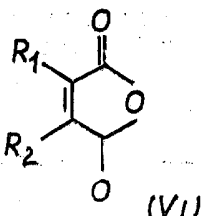
Částečná redukce sloučenin obecného vzorce IV, v nichž R_1 a R_2 tvoří spolu s pyrrolinovým jádrem jádro isoindolinové, substituované svrchu uvedeným způsobem, může vést k tvorbě isomerních produktů, které je možno od sebe oddělit fyzikálně-chemickými způsoby, jako frakční krystalizací nebo chromatografií.

Imid obecného vzorce IV je možno vyrobit působením aminu obecného vzorce V



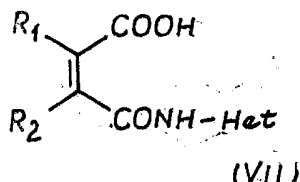
kde

Het má svrchu uvedený význam na anhydrid obecného vzorce VI



kde

R_1 a R_2 mají svrchu uvedený význam, přes meziprodukt obecného vzorce VII



kde

R_1 , R_2 a Het mají svrchu uvedený význam.

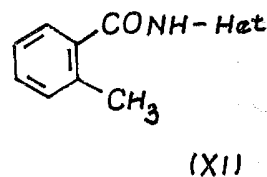
Obvykle se reakce aminu obecného vzorce V s anhydridem kyseliny obecného vzorce VI provádí zahřátím v organickém rozpouštědle jako ethanolu, kyselině octové, dimethylformamidu, acetonitrilu, fenyloxidu nebo dimethylformamidu s příměsí dicyklohexylkarbodiimidu nebo N-hydroxysukcinimidu.

Cyklizace sloučeniny obecného vzorce VII na sloučeninu obecného vzorce IV se obvykle provádí zahřátím s anhydridem kyseliny octové nebo s acetylchloridem v kyselině octové nebo v anhydridu kyseliny octové nebo působením kondenzačního činidla jako dicyklohexylkarbodiimidu v dimethylformamidu při teplotě 20 °C nebo působením thionylchloridu a zahřátím.

Anhydrid kyseliny 2,3-pyrazindikarboxylové je možno vyrobit způsobem, popsáným v publikaci S. Gabriel a A. Sonn, Chem. Ber., **40**, 4850 (1907), anhydrid kyseliny 5,6-dihydro-1,4-oxathiin-2,3-dikarboxylové je možno vyrobit podle publikace P. Haken, J. Het. Chem., **7**, 1211 (1970) a anhydrid kyseliny 5,6-dihydro-1,4-dithiin-2,3-dikarboxylové je možno vyrobit podle publikace H. R. Schweizer, Helv. Chim. Acta, **52**, 2229 (1969).

Sloučeniny obecného vzorce VI, v nichž substituenty R_1 a R_2 tvoří s jádrem pyrrolinovým jádro isoindolinové, substituované atomem halogenu je možno také získat některým z následujících způsobů:

a) působením aminu obecného vzorce VIII na halogenid kyseliny o-toluylové, substituované atomem halogenu za vzniku výsledného produktu obecného vzorce XI



kde

Het má svrchu uvedený význam, a fenylový zbytek je substituován atomem halogenu, načež se tento produkt cyklizuje N-bromsukcinimidem za přítomnosti azodizobutyronitrilu, působením gem-diesteru v prostředí vody a organického rozpouštědla nebo dichlormethylderivátem, nebo

b) nahradí se nitroskupina na isoindolinovém kruhu produktu obecného vzorce VI atomem halogenu působením diazoniové soli.

Nové sloučeniny obecného vzorce I je popřípadě možno čistit fyzikálním způsobem, například krystalizací nebo chromatografií.

Nové sloučeniny podle vynálezu mají zajímavé farmakologické vlastnosti, jsou účinné zejména jako uklidňující látky, látky pro-

tikřečové, uspávací a látky, snižující vznik kontraktur.

U krys jsou tyto látky účinné v dávkách 0,1 až 100 mg/kg při perorálním podání například v následujících pokusech:

— elektrický šok, prováděný způsobem podle publikace Tedeschi a další, J. Pharmacol., **125**, 28 (1959),

— pentatetrazolové křeče podle publikace Everett a Richards, J. Pharmacol., **81**, 40 (1944),

— supramaximální elektrošok způsobem podle publikace Wwinyard a další, J. Pharmacol., **106**, 319 (1952) a

— lokomoční aktivita podle publikace Courvoisier (Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes-Tours — 8.—12. juin 1959) a Julou (Bulletin de la Société de Pharmacie de Lille, č. 2, leden 1957, str. 7).

Mimoto mají tyto látky jen velmi malou toxicitu a jejich letální dávka DL_{50} je obvykle u krys vyšší než 300 mg/kg per os.

Zvláštní význam mají sloučeniny obecného vzorce I, v nichž R_1 a R_2 tvoří spolu s pyrrolinovým jádrem jádro isoindolinové, 6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin, 2,3,6,7-tetrahydro-5H-oxathiin[1,4][2,3-c]pyrrol nebo 2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiin[1,4][2,3-c]pyrrol, Het znamená zbytek jako 2-pyridyl, 2-chinolyl nebo 1,8-naftyridin-2-yl, substituovaný atomem halogenu, Z znamená atom kyslíku nebo síry a R znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovaný 3 atomy halogenu, alkenyl o 2 až 4 atomech uhlíku, alkynyl o 2 až 4 atomech uhlíku nebo alkoxyl o 1 až 4 atomech uhlíku.

Zvláštní význam mají sloučeniny obecného vzorce I, v nichž R_1 a R_2 tvoří s pyrrolinovým jádrem jádro isoindolinové, Het znamená 1,8-naftyridin-2-yl, substituovaný atomem chloru, Z znamená atom kyslíku nebo síry a R znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, alkoxyl o 1 až 4 atomech uhlíku, alkenyl o 2 až 4 atomech uhlíku nebo trifluormethyl.

Z výhodných sloučenin podle vynálezu je možno uvést zejména tyto látky:

(4-akryloyl-1-piperaziny)-3-karbonyloxy-2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-1-isoindolinon,

2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-(4-methakryloyl-1-piperaziny)-3-karbonyloxy-1-isoindolinon,

2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-(4-propionyl-1-piperaziny)-3-karbonyloxy-1-isoindolinon,

2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-(4-trifluoracetyl-1-piperaziny)-3-karbonyloxy-1-isoindolinon,

(4-butyryl-1-piperaziny)-3-karbonyloxy-2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-1-isoindolinon,

2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-(4-formyl-1-piperaziny)-3-karbonyloxy-1-isoindolinon,

2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-(4-thioformyl-1-piperaziny)-3-karbonyloxy-1-isoindolinon,

2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-(4-ethoxykarbonyl-1-piperaziny)-3-karbonyloxy-1-isoindolinon,

2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-[4-(3-methyl-2-butenoyl)-1-piperaziny]-3-karbonyloxy-1-isoindolinon.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady.

Příklad 1

K suspenzi 0,20 g hydridu sodíku v 10 ml bezvodého dimethylformamidu se přidá při teplotě 0 °C 2,5 g 6-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-5-hydroxy-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiin[1,4][2,3-c]pyrrolu. Reakční směs se hodinu míchá při teplotě 2 °C, načež se přidá 2,85 g 1-acetyl-4-chlorformylpiperazinu v roztoku ve 20 ml bezvodého dimethylformamidu. Po 18 hodinách stání při teplotě 2 °C se reakční směs zředí 100 ml destilované vody. Vyloučená sraženina se oddělí filtrací, promyje se 10 ml destilované vody a usuší se na vzduchu. 3,6 g takto získaného produktu se rozpustí v 50 ml chloroformu, roztok se zfiltruje přes 50,0 g silikagelu ve sloupci o průměru 4,1 cm. Roztok se promývá směsí 400 ml chloroformu a methanolu v objemovém poměru 98:2 a eluát se odloží. Pak se sloupec dále vymývá 400 ml téže směsi. Tento eluát se odpaří dosucha za sníženého tlaku 2660 Pa. Chromatografovaný produkt se čistí překrystalováním z 20 ml směsi dimethylformamidu a ethanolu v objemovém poměru 50:50. Tímto způsobem se získá 1,40 g (4-acetyl-1-piperaziny)-5-karbonyloxy-6-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiin[1,4][2,3-c]pyrrolu o bodu tání 271 °C.

1-acetyl-4-chlorformylpiperazin je možno vyrobit působením 9,9 g fosgenu na 26,5 g 1-acetyl-piperazinu v 75 ml bezvodého toluenu v průběhu 1 hodiny při teplotě 2 °C. 1-acetyl-piperazinhydrochlorid, vytvořený v průběhu reakce se oddělí filtrací, promyje se 50 ml bezvodého toluenu, toluenový filtrát se odpaří dosucha při tlaku 20 torr, a získá se 15,0 g 1-acetyl-4-chlorformylpiperazinu jako olejovitá kapalina.

Postupuje-li se obdobným způsobem za

použití příslušných výchozích látek, získají se produkty z příkladů 2 až 39.

Příklad 2

[4-akryloyl-1-piperaziny]-3-karbonyloxy-2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-1-isoindolinon o bodu tání 188 °C.

Příklad 3

[4-acetyl-1-piperaziny]-3-karbonyloxy-2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-1-isoindolinon o bodu tání 224 °C.

Příklad 4

[4-benzoyl-1-piperaziny]-3-karbonyloxy-2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-1-isoindolinon o bodu tání 216 °C.

Příklad 5

2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-(4-cyklopropylkarbonyl-1-piperaziny)-3-karbonyloxy-1-isoindolinon o bodu tání 252 °C.

Příklad 6

2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-(4-ethoxykarbonyl-1-piperaziny)-3-karbonyloxy-1-isoindolinon o bodu tání 211 °C.

Příklad 7

[4-acetyl-1-piperaziny]-5-karbonyloxy-6-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin o bodu tání 270 °C.

Příklad 8

[4-akryloyl-1-piperaziny]-5-karbonyloxy-6-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin hydratovaný o bodu tání 224 °C.

Příklad 9

[4-akryloyl-1-piperaziny]-5-karbonyloxy-6-(5-chlor-2-pyridyl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-g]pyrazin, hydratovaný o bodu tání 202 až 204 °C.

Příklad 10

[4-akryloyl-1-piperaziny]-5-karbonyloxy-6-(7-chlor-2-chinolyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin o bodu tání 226 °C po přeměně při 150 °C.

Příklad 11

[4-acetyl-1-piperaziny]-5-karbonyl-6-(5-methyl-2-pyridyl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin o bodu tání 200 °C.

Příklad 12

[4-benzoyl-1-piperaziny]-5-karbonyloxy-6-(5-methyl-2-pyridyl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin o bodu tání 194 °C.

Příklad 13

[4-akryloyl-1-piperaziny]-5-karbonyloxy-6-(5-methyl-2-pyridyl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin o bodu tání 221 °C.

Příklad 14

[4-acetyl-1-piperaziny]-5-karbonyloxy-6-(7-chlor-2-chinolyl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin o bodu tání 270 °C.

Příklad 15

2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-(4-formyl-1-piperaziny)-3-karbonyloxy-1-isoindolinon o bodu tání 260 °C.

Příklad 16

2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-(4-propionyl-1-piperaziny)-3-karbonyloxy-1-isoindolinon o bodu tání 221 °C.

Příklad 17

[4-butyryl-1-piperaziny]-3-karbonyloxy-2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-1-isoindolinon o bodu tání 202 °C.

Příklad 18

[4-isobutyryl-1-piperaziny]-3-karbonyloxy-2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-1-isoindolinon o bodu tání 254 °C.

Příklad 19

2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-(4-cyklohexylkarbonyl-1-piperaziny)-3-karbonyloxy-1-isoindolinon o bodu tání 240 °C.

Příklad 20

[4-chloracetyl-1-piperaziny]-3-karbonyloxy-2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-1-isoindolinon o bodu tání 222 až 224 °C.

Příklad 21

2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-(4-trifluoracetyl-1-piperaziny)-3-karbonyloxy-1-isoindolinon o bodu tání 218 °C.

Příklad 22

2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-(4-isoni-

kotinoyl-1-piperaziny]-3-karboxyloxy-1-isoindolinon o bodu tání 185 °C.

Příklad 23

2-(7-chlor-1,8-naftiridin-2-yl)-(4-krotonoyl-1-piperaziny]-3-karboxyloxy-1-isoindolinon o bodu tání 220 až 222 °C.

Příklad 24

2-(7-chlor-1,8-naftiridin-2-yl)-(4-methakryloyl-1-piperaziny]-3-karboxyloxy-1-isoindolinon o bodu tání 165 až 200 °C.

Příklad 25

2-(7-chlor-1,8-naftiridin-2-yl)-(4-terc.-butoxykarboxyl-1-piperaziny]-3-karboxyloxy-1-isoindolinon o bodu tání 195 °C.

Příklad 26

2-(7-chlor-1,8-naftiridin-2-yl)-(4-propioloyl-1-piperaziny]-3-karboxyloxy-1-isoindolinon o bodu tání 265 °C.

Příklad 27

2-(7-chlor-1,8-naftiridin-2-yl)-[4-(3-methyl-2-butenoyl)-1-piperaziny]-3-karboxyloxy-1-isoindolinon o bodu tání 205 °C.

Příklad 28

[4-akryloyl-1-piperaziny]-3-karboxyloxy-6-chlor-2-(7-chlor-1,8-naftiridin-2-yl)-1-isoindolinon o bodu tání 272 °C.

Příklad 29

6-chlor-2-(7-chlor-1,8-naftiridin-2-yl)-[4-methakryloyl-1-piperaziny]-3-karboxyloxy-1-isoindolinon o bodu tání 211 °C.

Příklad 30

2-(7-chlor-1,8-naftiridin-2-yl)-(4-thioformyl-1-piperaziny]-3-karboxyloxy-1-isoindolinon o bodu tání 295 °C za rozkladu.

Příklad 31

2-[5-chlor-2-pyridyl]-[4-ethoxykarboxyl-1-piperaziny]-3-karboxyloxy-1-isoindolinon o bodu tání 160 °C.

Příklad 32

6-(7-chlor-1,8-naftiridin-2-yl)-7-oxo-[4-propionoyl-1-piperaziny]-5-karboxyloxy-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oxathiin[1,4][2,3-c]-pyrrol o bodu tání 240 °C.

Příklad 33

6-(7-chlor-1,8-naftiridin-2-yl)-7-oxo-[4-propionoyl-1-piperaziny]-5-karboxyloxy-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oxathiin[1,4][2,3-c]-pyrrol o bodu tání 203 °C za rozkladu.

Příklad 34

[4-akryloyl-1-piperaziny]-5-karboxyloxy-6-(7-chlor-1,8-naftiridin-2-yl)-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oxathiin[1,4][2,3-c]-pyrrol o bodu tání 287 °C za rozkladu.

Příklad 35

6-(7-chlor-1,8-naftiridin-2-yl)-[4-formyl-1-piraziny]-5-karboxyloxy-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oxanthiin[1,4][2,3-c]pyrrol o bodu tání 305 °C.

Příklad 36

6-(7-chlor-1,8-naftiridin-2-yl)-[4-ethoxykarboxyl-1-piperaziny]-5-karboxyloxy-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oxathiin[1,4][2,3-c]pyrrol o bodu tání 275 °C.

Příklad 37

[4-butyryl-1-piperaziny]-5-karboxyloxy-6-(7-chlor-1,8-naftiridin-2-yl)-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiin[1,4][2,3-c]pyrrol o bodu tání 248 °C.

Příklad 38

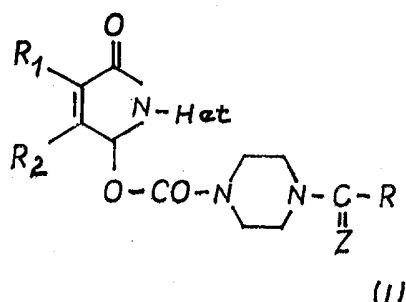
6-(7-chlor-1,8-naftiridin-2-yl)-[4-methakryloyl-1-piperaziny]-5-karboxyloxy-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiin[1,4][2,3-c]pyrrol o bodu tání 240 °C.

Příklad 39

[4-akryloyl-1-piperaziny]-5-karboxyloxy-6-(7-chlor-1,8-naftiridin-2-yl)-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiin[1,4][2,3-c]pyrrol o bodu tání 250 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby nových heterocyklických sloučenin obecného vzorce I



kde

R₁ a R₂ tvoří s pyrrolinovým jádrem jádro isoindolinové, 6,7-dihydro, 5H-pyrrolo-[3,4-b]pyrazinové, 2,3,6,7-tetrahydro-5H-oxathiino[1,4][2,3-c]pyrrolové nebo 2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiino[1,4][2,3-c]pyrrolové,

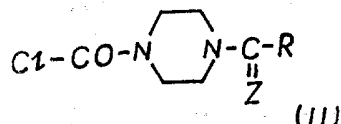
Het znamená 2-pyridyl, popřípadě substituovaný v poloze 5, 2-chinolyl nebo 1,8-naftyridin-2-yl, popřípadě substituovaný v poloze 7 atomem nebo alkylem s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku,

Z znamená atom kyslíku nebo síry,

R znamená atom vodíku, alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný 1 až 3 atomy halogenu, alkenyl o 2 až 4 atomech uhlíku, alkinyl o 2 až 4 atomech uhlíku,

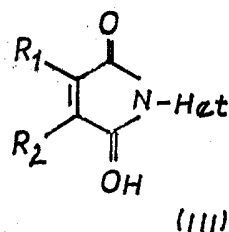
cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, alkoxyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku, fenyl nebo pyridyl,

příčemž v případě, že R₁ a R₂ tvoří spolu s pyrrolinovým jádrem jádro isoindolinové, je toto jádro popřípadě substituováno atomem halogenu, vyznačující se tím, že se uvede v reakci chlorkarbonylpiperazin obecného vzorce II



kde

R a Z mají svrchu uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III



kde

Z, R, R₁, R₂ a Het mají svrchu uvedený význam.