



Patent dodatkowy

do patentu nr _____

Zgłoszono: 07.11.75 (P. 184578)

Pierwszeństwo: 07.11.74 dla zastrz. 1

Francja

04.09.75 dla zastrz. 2

Francja

Zgłoszenie ogłoszono: 28.08.76

Opis patentowy opublikowano: 31.03.1979

Int. Cl.² C07D 497/04

C07D 495/04

C07D 471/04

C07D 487/04

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Rhône-Poulenc Industries, Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych piroliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych piroliny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 tworzą z pierścieniem pirolinowym pierścień izoindolinowy, 2,3,6,7-czterowodoro-5H-oksatiino[1,4][2,3-c]pirolowy lub 2,3,6,7-czterowodoro-5H-ditiino[1,4][2,3-c]pirolowy, Het oznacza grupę 1,8-naftyrydynylową-2 ewentualnie podstawioną jednym atomem chlorowca, Z oznacza atom tlenu lub siarki a R oznacza atom wodoru lub rodnik o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym wybrany spośród rodników alkilowych o 1—4 atomach węgla ewentualnie podstawionych 1—3 atomami chlorowca, rodnik alkenylowy o 2—4 atomach węgla lub alkoksylowy o 1—4 atomach węgla.

Związki te wykazują korzystne właściwości farmakologiczne. Okazały się one szczególnie aktywne jako środki uspakajające, przeciwdrgawkowe, przeciwskurczowe i nasenne.

Według wynalazku nowe związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 , R_2 , R, Z i Het mają wyżej podane znaczenie wytwarza się przez poddanie reakcji piperazyny o wzorze ogólnym 2, w którym R i Z mają wyżej podane znaczenie, z mieszanym węglanem o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 , R_2 i Het mają wyżej podane znaczenie, a Ar oznacza rodnik fenyłowy, ewentualnie podstawiony grupą alkilową zawierającą 1—4 atomów węgla, lub grupą nitrową.

Na ogół reakcję przeprowadza się w bezwodnym

2

rozpuszczalniku organicznym takim jak acetonitryl lub dwumetyloformamid w temperaturze pomiędzy 20 a 100°C.

Związki o wzorze ogólnym 2, w których Z oznacza atom tlenu, można wytworzyć wychodząc z piperazyny i stosując zwykłe metody otrzymywania amidów, na przykład poprzez działanie na piperazynę kwasem o wzorze ogólnym $R-COOH$, w którym R ma wyżej podane znaczenie lub pochodną takiego kwasu, na przykład chlorkiem, estrem, bezwodnikiem, bezwodnikiem mieszanym lub azydkiem. Związek o wzorze ogólnym 2 można za pomocą metod fizycznych lub chemicznych oddzielić od jednocześnie tworzącej się dwupodstawionej piperazyny. Związki o wzorze ogólnym 2, w którym Z oznacza atom siarki, można otrzymać działaniem pięciosiarczku fosforu na odpowiedni związek o wzorze ogólnym 2, w którym Z oznacza atom tlenu.

Mieszany węglan o wzorze ogólnym 3 można otrzymać działaniem chloromrówczanu o wzorze ogólnym $Cl-COOAr$, w którym Ar ma znaczenie podane powyżej, na pochodną o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 , R_2 i Het mają znaczenie uprzednio podane.

Reakcję przeprowadza się przeważnie w zasadowym rozpuszczalniku organicznym takim jak pirydyna, i korzystnie w temperaturze 5—60°C. Związek o wzorze ogólnym 4 można otrzymać przez częściową redukcję imidu o wzorze ogólnym

5, w którym R_1 , R_2 i Het mają znaczenie podane powyżej.

Reakcję przeprowadza się na ogół za pomocą borowodoru metalu alkalicznego w roztworze organicznym lub wodno-organicznym, na przykład w mieszaninie dwuoksanu i wody, dwuoksanu i metanolu i wody, etanolu i wody lub czterowodorofuranu i metanolu.

Częściowa redukcja związku o wzorze ogólnym 5, w którym symbole R_1 i R_2 tworzą wraz z pierścieniem pirolinowym pierścień izoindolinowy może prowadzić do związków izomerycznych, które można rozdzielić metodami fizykochemicznymi jak na przykład za pomocą frakcjonowanej krystalizacji lub chromatografii. Imid o wzorze ogólnym 5 można otrzymać działaniem aminy o wzorze ogólnym: H_2N-Het , w którym Het ma znaczenie uprzednio podane, na bezwodnik o wzorze ogólnym 6, w którym symbole R_1 i R_2 mają znaczenie podane uprzednio, przy czym przechodzi się pośrednio przez związek o wzorze ogólnym 7, w którym symbole R_1 , R_2 i Het są określone jak powyżej.

Reakcję aminy o wzorze ogólnym H_2N-Het z bezwodnikiem kwasowym o wzorze ogólnym 6 przeprowadza się na ogół ogrzewając reagenty w rozpuszczalniku organicznym takim jak etanol, kwas octowy, dwumetyloformamid, acetonitryl, eter fenyłowy lub dwumetyloformamid i w obecności dwucykloheksylokarbodwuimidu i N-hydroksysukcynimidu.

Cyklizację związku o wzorze ogólnym 7 do związku o wzorze ogólnym 5 przeważnie przeprowadza się bądź przez ogrzewanie z bezwodnikiem octowym lub z chlorkiem acetylu w kwasie octowym albo w bezwodniku octowym bądź działaniem środka kondensującego takiego jak dwucykloheksylokarbodwuimid w dwumetyloformamidzie w temperaturze około 20°C bądź też działaniem chlorku tionylu albo przez ogrzewanie. Bezwodnik kwasu 5,6-dwuwodoro-1,4-oksatiinodwukarboksylowego-2,3 można wytworzyć metodą według P. ton Hakena /J. Het. Chem., 7 1211 /1970// zaś bezwodnik kwasu 5,6-dwuwodoro-1,4-ditiinodwukarboksylowego-2,3 metodą według H. R. Schweizera /Helv. Chim. Acta, 52 2229 /1969//.

Związki o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 i R_2 tworzą wraz z pierścieniem pirolinowym pierścień izoindolinowy otrzymuje się działając aminą o wzorze ogólnym H_2N-Het na halogenek kwasu O-toluilowego w wyniku czego uzyskuje się związek o wzorze ogólnym 8, w którym Het ma uprzednio podane znaczenie. Związek ten poddaje się cyklizacji albo za pomocą N-bromosukcynimidu w obecności azodwizobutyronitrylu albo za pomocą geminalnego dwuestru w środowisku wodno-organicznym albo też za pomocą dwuchlorometylowanej pochodnej.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 ewentualnie oczyszcza się metodami fizycznymi takimi jak na przykład krystalizacja lub chromatografia.

Nowe związki otrzymane sposobem według wynalazku okazały się one szczególnie aktywne jako środki uspokajające, przeciwdrgawkowe, przeciwskurczowe i nasenne. U zwierząt /myszy/ okazały

się one aktywne w dawkach 0,1–100 mg/kg p.o. w szczególności w następujących testach:

— bitwa elektryczna techniką zbliżoną do techniki Tedeschi i współpracowników /J. Pharmacol., 125 28 /1959//,

— drgawki pod wpływem pentetrazolu techniką zbliżoną do techniki Everetta i Richards'a /J. Pharmacol., 81, 402 /1944//,

— wstrząs elektryczny supramaksymalny według techniki Swinyarda i współpracowników /J. Pharmacol., 106, 319 /1952//,

— aktywność ruchowa według techniki Courvoisiera /Kongres lekarzy psychiatrów i neurologów/ — Tours — /8–12 czerwiec 1959/ i Julou /biuletyn Towarzystwa Farmaceutycznego w Lille, nr 2, 1967, str. 7/.

Działanie związków otrzymanych sposobem według wynalazku porównano na myszach z działaniem związków opisanych w opisach patentowych PRL nr 90 061, 92 423 i 94 146 w testach na toksyczność, drgawki pod wpływem pentetrazolu i na działanie antytoksyczne w stosunku do strychniny.

Toksyczność: Ustalono maksymalną dawkę produktu /LD₅₀/, która podana myszom doustnie nie spowodowała śmierci żadnej z nich.

Drgawki pod wpływem pentetrazolu: Badania przeprowadzono na myszach o wadze 18–22 g. Wszystkie myszy otrzymały drogą podskórną ustaloną dawkę pentetrazolu 150 mg/kg /dawka jednostkowa zawarta w 25 ml roztworu na 1 kg myszy/. Badane produkty podawano drogą doustną na 24 godziny /lub 6 godzin/ przed pentetrazolem. Dawki badanego produktu zawarte były w 25 ml na 1 kg myszy.

Testowano 5 myszy na dawkę i 3 dawki na produkt. Po wstrzyknięciu pentetrazolu myszy umieszczano w pudle podzielonym na 15 przegród o boku 13 cm tak, aby każda mysz była izolowana w trakcie całego czasu obserwacji. Pudło zakryto płytka z przezroczystego plastiku. Wszystkie myszy kontrolne traktowane dawką 150 mg/kg pentetrazolu miały po 15 minutach, lub mniej, drgawki bardziej lub mniej gwałtowne szybko śmiertelne. Myszy obserwowano przez 30 minut po wstrzyknięciu pentetrazolu. Za chronione uznano wszystkie te myszy, które w tym przedziale czasu nie wykazywały żadnych drgawek. DA₅₀ produkt jest dawką, która znosi drgawki wywołane pentetrazolem u 50% myszy.

Działanie antytoksyczne w stosunku do strychniny. Testom poddano myszy o wadze 18–22 g. Badano 8 myszy na dawkę i 3–5 dawek na produkt.

Produkty podawano doustnie /dawki jednostkowe zawarte w 25 ml/kg/ na 1 godzinę przed wstrzyknięciem podskórnym dawki 2 mg/kg siarczanu strychniny, która to dawka jest śmiertelna w 100% /dawka jednostkowa strychniny w 25 ml/kg/. Bezpośrednio po wstrzyknięciu myszy umieszczono w skrzynkach podzielonych na 12 przegródek o boku 13 cm tak, że każda mysz pozostawała izolowana przez cały czas trwania 24 godzinnej obserwacji. DA₅₀ jest dawką produktu, która umożliwiła przeżycie 50% myszy po otrzymaniu strychniny.

Otrzymane wyniki zestawiono w tablicach 1 i 2.

Tablica 1

Nr przy- kładu	Toksycz- ność /my- szy/ DL ₅₀ w /mg/kg p.o./	Drgawki pod wpły- wem pen- tetrazolu /myszy/ DA ₅₀ 24 go- dzin /mg/kg p.o./	Śmiertel- ność pod wpływem strychniny /myszy/ DA ₅₀ /mg/kg p.o./
1	2	3	4
III	>900	0,8	0,6
IV	>900	>49	2,8
V	>900	14	0,65
VI	>900	3,5	0,15
VII	>900	4,5	0,7
VIII	>900	3,5	2,6
X	>900	15	1,35
XI	>900	21,5	około 9
XII	>900	0,25	0,8
XIV	>900	22,5	1,8
XV	>900	14,5	12
XVIII	>900	7,5	6
XX	>900	11,3	30
XXII	>10 000	4,25	2,2
patent nr 94 146 przykład XX	>900	75	8
patent nr 90 061 przykład I	600	>65	1,45
patent nr 92 423 przykład II drugi produkt	600	około 120	>80

Tablica 2

Nr przykładu	Drgawki pod wpływem pentetrazolu /myszy/ DA ₅₀ 6 godzin /mg/kg p.o./
III	0,3
Patent nr 94 146 przykład XVIII	11
Patent nr 90 061 przykład I	0,42
Patent nr 92 423 przykład II produkt drugi	5

Jak wykazano, związki o wzorze 1 mają niską toksyczność a ich dawka śmiertelna 50% /LD₅₀/ na ogół przewyższa 900 mg/kg p.o. dla myszy.

Szczególnie korzystnymi są związki o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ i R₂ wraz z pierścieniem pirolinowym tworzą pierścień izoindolinowy, Het oznacza rodnik 1,8-naftyrydynylo-2 podstawiony jednym atomem chloru, Z oznacza atom tlenu lub siarki a R oznacza atom wodoru lub grupę alkilową zawierającą 1—4 atomy węgla, grupę alkoksylo-2 zawierającą 1—4 atomy węgla, lub grupę alkenylo-2 mającą 2—4 atomy węgla.

Spośród tych związków należy wymienić zwłaszcza następujące:

2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-[4-arkyloilo-1-piperazylo-1/-karbonyloksyloindolinon-1;
2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-[4-metakryloilo-1-piperazylo-1/-karbonyloksyloindolinon-1,
2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-[4-propionylo-1-piperazylo-1/-karbonyloksyloindolinon-1,
2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-[4-trójtioformylo-1-piperazylo-1/-karbonyloksyloindolinon-1,
2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-[4-butyro-1-piperazylo-1/-karbonyloksyloindolinon-1,
2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-[4-formylo-1-piperazylo-1/-karbonyloksyloindolinon-1,
2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-[4-tioformylo-1-piperazylo-1/-karbonyloksyloindolinon-1,
2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-[4-etoksykarbonylo-1-piperazylo-1/-karbonyloksyloindolinon-1,
oraz 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-[4-metylobutanoilo-2/1-piperazylo-1/-karbonyloksyloindolinon-1.

Poniższe przykłady ilustrują sposób według wynalazku.

Przykład I. Zawiesinę 4,32 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-fenoksykarbonyloksyloindolinonu-1 i 7,9 g 1-etoksykarbonylopiperazylo-1 w 27 ml acetonitrylu ogrzewano w ciągu 7 godzin w temperaturze około 50°C. Po ochłodzeniu dodano 60 ml eteru izopropylowego. Produkt nierozpuszczalny oddzielono przez sączenie i przemyto 2 razy porcjami po 10 ml eteru izopropylowego. Po przekrystalizowaniu tego produktu ze 100 ml acetonitrylu otrzymano 3,2 g 2-[7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-/4-etoksykarbonylo-1-piperazylo-1/-karbonyloksyloindolinonu-1 o temperaturze topnienia 211°C. 1-etoksykarbonylopiperazylo-1 otrzymano metodą opisaną przez T. S. MOOR'a i współpracowników /J. Chem. Soc. 45 /1929/.

Przykład II. Do zawiesiny 3,5 g 6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/7-keto-5-fenoksykarbonyloksy-2,3,6,7-czterowodoro-5H-oksatiino[1,4][2,3-c]pirolu i 7,47 g chlorowodoru 1-etoksykarbonylopiperazylo-1 w 20 ml acetonitrylu dodano 4,27 g trójetylaminy i mieszano mieszaninę w ciągu 24 godzin w temperaturze około 25°C. Następnie wlewano mieszaninę reakcyjną do 1000 ml wody i nierozpuszczalny produkt odsączono, przemyto 2 razy porcjami po 25 ml wody a potem 3 razy porcjami po 25 ml eteru izopropylowego. Po wysuszeniu uzyskano 3,6 g produktu, który rozpuszczono w 125 ml chlorku metylenu i otrzymano roztwór przesączono przez 75 g żelu krzemionkowego umieszczonego w kolumnie o średnicy 2,7 cm. Następnie

eluowano za pomocą 1500 ml czystego chlorku metylenu a potem 1000 ml mieszaniny chlorku metylenu i metanolu /objętościowo 99,5 : 0,5/. Eluaty te odrzucono. Potem eluowano za pomocą 500 ml mieszaniny chlorku metylenu i metanolu /objętościowo 99,5 : 0,5/ a następnie 1000 ml mieszaniny chlorku metylenu i metanolu /objętościowo 99 : 1/. Eluaty te połączono i zateżono do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem /20 mm Hg/. Otrzymano w ten sposób 1,7 g 6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-/4-etoksykarbonylo-1-piperazyńnylo/-karbonyloksy-7-keto-2,3,6,7-czterowodoro-5H-oksatiino[1,4][2,3-c]pirolu o temperaturze topnienia 275°C.

Przykład III. Postępując w sposób analogiczny, wychodząc z odpowiednich reagentów otrzymano 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-/4-akroilo-1-piperazyńnylo/-karbonyloksyizoindolinon-1 o temperaturze topnienia 188°C.

Przykład IV. Postępując w sposób analogiczny, wychodząc z odpowiednich reagentów otrzymano 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-/4-acetylo-1-piperazyńnylo/-karbonyloksyizoindolinon-1 o temperaturze topnienia 224°C.

Przykład V. Postępując w sposób analogiczny, wychodząc z odpowiednich reagentów otrzymano 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-/4-formylo-1-piperazyńnylo/-karbonyloksyizoindolinon-1 o temperaturze topnienia 260°C.

Przykład VI. Postępując w sposób analogiczny, wychodząc z odpowiednich reagentów otrzymano 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-/4-propionylo-1-piperazyńnylo/-karbonyloksyizoindolinon-1 o temperaturze topnienia 221°C.

Przykład VII. Postępując w sposób analogiczny, wychodząc z odpowiednich reagentów otrzymano 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-/4-butyrylo-1-piperazyńnylo/-karbonyloksyizoindolinon-1 o temperaturze topnienia 202°C.

Przykład VIII. Postępując w sposób analogiczny, wychodząc z odpowiednich reagentów otrzymano 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-/4-izobutyrylo-1-piperazyńnylo/-karbonyloksyizoindolinon-1 o temperaturze topnienia 254°C.

Przykład IX. Postępując w sposób analogiczny, wychodząc z odpowiednich reagentów otrzymano 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-karbonyloksyizoindolinon-1 o temperaturze topnienia 222-224°C.

Przykład X. Postępując w sposób analogiczny, wychodząc z odpowiednich reagentów otrzymano 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-/4-trófluoroacetylo-1-piperazyńnylo/-karbonyloksyizoindolinon-1 o temperaturze topnienia 218°C.

Przykład XI. Postępując w sposób analogiczny, wychodząc z odpowiednich reagentów otrzymano 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-/4-krotonoilo-1-piperazyńnylo/-karbonyloksyizoindolinon-1 o temperaturze topnienia 220-222°C.

Przykład XII. Postępując w sposób analogiczny, wychodząc z odpowiednich reagentów otrzymano 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-/4-metakryloilo-1-piperazyńnylo/-karbonyloksyizoindolinon-1 o temperaturze topnienia 165°C a następnie 200°C.

Przykład XIII. Postępując w sposób analogiczny, wychodząc z odpowiednich reagentów otrzy-

mano 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-/4-/3-metylobutenoiolo-2-/1-piperazyńnylo/-karbonyloksyizoindolinon-1 o temperaturze topnienia 205°C.

Przykład XIV. Postępując w sposób analogiczny, wychodząc z odpowiednich reagentów otrzymano 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-/4-tioformylo-1-piperazyńnylo/-karbonyloksyizoindolinon-1 o temperaturze topnienia 295°C z rozkładem.

Przykład XV. Postępując w sposób analogiczny, wychodząc z odpowiednich reagentów otrzymano 6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/7-keto-5-/4-propionylo-1-piperazyńnylo/-karbonyloksy-2,3,6,7-czterowodoro-5H-oksatiino[1,4][2,3-c]pirol o temperaturze topnienia 240°C.

Przykład XVI. Postępując w sposób analogiczny, wychodząc z odpowiednich reagentów otrzymano 6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/7-keto-5-/4-akroiloilo-1-piperazyńnylo/-karbonyloksy-2,3,6,7-czterowodoro-5H-oksatiino[1,4][2,3-c]pirol o temperaturze topnienia 287°C z rozkładem.

Przykład XVII. Postępując w sposób analogiczny, wychodząc z odpowiednich reagentów otrzymano 6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/7-keto-5-/4-formylo-1-piperazyńnylo/-karbonyloksy-2,3,6,7-czterowodoro-5H-oksatiino[1,4][2,3-c]pirol o temperaturze topnienia 305°C.

Przykład XVIII. Postępując w sposób analogiczny, wychodząc z odpowiednich reagentów otrzymano 6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/7-keto-5-/4-butyrylo-1-piperazyńnylo/-karbonyloksy-2,3,6,7-czterowodoro-5H-oksatiino[1,4][2,3-c]pirol o temperaturze topnienia 248°C.

Przykład XIX. Postępując w sposób analogiczny, wychodząc z odpowiednich reagentów otrzymano 6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/7-keto-5-/6-metakryloilo-1-piperazyńnylo/-karbonyloksy-2,3,6,7-czterowodoro-5H-ditiino[1,4][2,3-c]pirol o temperaturze topnienia 240°C.

Przykład XX. Postępując w sposób analogiczny, wychodząc z odpowiednich reagentów otrzymano 6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/7-keto-5-/4-akryloilo-1-piperazyńnylo/-karbonyloksy-2,3,6,7-czterowodoro-5H-ditiino[1,4][2,3-c]pirol o temperaturze topnienia 250°C.

Przykład XXI. Postępując w sposób analogiczny, wychodząc z odpowiednich reagentów otrzymano 6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/7-keto-5-/4-acetylo-1-piperazyńnylo/-karbonyloksy-2,3,6,7-czterowodoro-5H-ditiino[1,4][2,3-c]pirol o temperaturze topnienia 271°C.

Przykład XXII. Postępując w sposób analogiczny, wychodząc z odpowiednich reagentów otrzymano 6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/7-keto-5-/6-propionylo-1-piperazyńnylo/-karbonyloksy-2,3,6,7-czterowodoro-5H-ditiino[1,4][2,3-c]pirol o temperaturze topnienia 222°C.

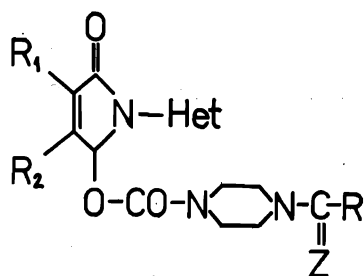
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych piroliny o wzorze ogólnym I, w którym R₁, R₂ tworzą z pierścieniem pirolinowym pierścień izoindolinowy, Het oznacza rodnik 1,8-naftyrydynylo-2, ewentualnie podstawiony jednym atomem chlorowca, Z oznacza atom tlenu lub siarki, a R oznacza atom wodoru lub rodnik o łańcuchu prostym lub

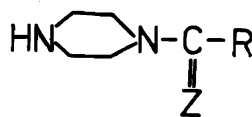
rozgałęzionym wybrany spośród rodników alkilowych o 1—4 atomach węgla, ewentualnie podstawionych 1—3 atomami chlorowca, rodnik alkenylo-
 5 10 wów o 2—4 atomach węgla lub alkoksylowy o 1—4 atomach węgla **znamienny tym**, że piperazynę o wzorze ogólnym 2, w którym R i Z mają po-
 wyższe znaczenie poddaje się reakcji z mieszanym węglanem o wzorze ogólnym 3, w którym R₁, R₂ i Het mają wyżej podane znaczenie, a Ar ozna-
 15 cza rodnik fenyłowy, ewentualnie podstawiony rodnikiem alkilowym o 1—4 atomach węgla lub grupą nitro.

2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych piroliny o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ i R₂ tworzą z pierścieniem pirolinowym pierścień 2,3,6,7-
 15 -czterowodoro-5H-oksatiino[1,4][2,3-c]pirolowy lub

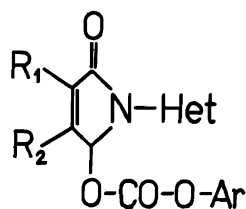
2,3,6,7-czterowodoro-5H-ditiino[1,4][2,3-c]pirolowy, Het oznacza rodnik 1,8-naftyrydynylowy-2 ewen-
 tualnie podstawiony jednym atomem chlorowca, Z oznacza atom tlenu lub siarki, R oznacza atom
 5 wodoru lub rodnik o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym wybrany spośród rodników alkilowych o 1—4 atomach węgla, ewentualnie podstawionych 1—3 atomami chlorowca, rodnik alkenylo-
 10 wów o 2—4 atomach węgla lub alkoksylowy o 1—4 atomach węgla **znamienny tym**, że piperazynę o wzorze ogólnym 2, w którym R i Z mają wyżej podane zna-
 czenie, poddaje się reakcji z mieszanym węglanem o wzorze ogólnym 3, w którym R₁, R₂ i Het mają wyżej podane znaczenie a Ar oznacza rodnik
 15 fenyłowy ewentualnie podstawiony rodnikiem alkilowym o 1—4 atomach węgla lub grupą nitro.



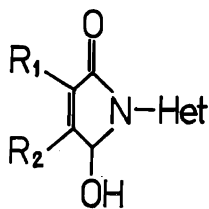
Wzór 1



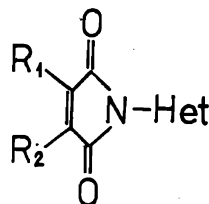
Wzór 2



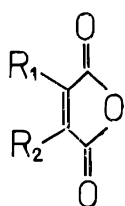
Wzór 3



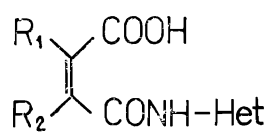
Wzór 4



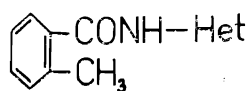
Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7



Wzór 8