



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 15.05.74 (P. 186641)

Pierwszeństwo: 15.05.73 dla zastrz. nr 2
14.03.74 dla zastrz. 3 i 4
Francja

Zgłoszenie ogłoszono: 16.05.75

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07d 57/24
C07d 51/76

Int. Cl.² C07D 471/04
C07D 295/16

CZYTELNIA

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Rhone-Poulenc S.A., Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych naftyrydyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych naftyrydyny o wzorze ogólnym 1 i ich soli addycyjnych z kwasami.

Symbole w ogólnym wzorze 1 mają następujące znaczenie: jeden z symboli $=x=$ oznacza $=N-$ i każdy z pozostałych symboli x oznacza grupę $=C-$, w której Y oznacza atom wodoru lub chlo-

rowca albo grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, alkoksylową, w której grupa alkilowa ma 1—4 atomy węgla, cyjanową lub nitrową, przy czym symbol Y w trzech grupach $=C-$ może mieć

takie same lub różne znaczenie, symbole $=A-$ i A_1 — oznaczają grupę $=CH-$ lub $=N-$ z tym, że jeśli $=A-$ oznacza $=CH-$ to $=A_1-$ oznacza $=CH-$ lub $=N-$, a jeśli A oznacza $=N-$ to $=A_1$ oznacza $=N-$, symbole Z oznaczają takie same lub różne atomy albo grupy, to jest atomy wodoru lub chlorowca i grupy alkilowe o 1—4 atomach węgla, alkoksylowe, w których grupa alkilowa zawiera 1—4 atomów węgla, grupy nitrowe, oraz (1) n oznacza O i R oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, alkenylo-
5
10
15
20
25
30

2

grupa alkilowa zawiera 1—4 atomów węgla lub grupę fenylo-
5
10
15
20
25
30

Zgodnie ze sposobem tego wynalazku nowe produkty o ogólnym wzorze 1, w którym n oznacza 0 lub 1 i R ma znaczenie odpowiadające uprzednio podanym, otrzymuje się na drodze działania pochodnej piperazyny o ogólnym wzorze 2, w którym n oznacza 0 lub 1 i R ma uprzednio podane znaczenie, na węglan mieszaniny o ogólnym wzorze 3, w którym x , A , A_1 i Z mają uprzednio podane znaczenie, oraz Ar oznacza grupę fenylo-
5
10
15
20
25
30

Reakcję tę przeprowadza się zazwyczaj w bezwodnym rozpuszczalniku organicznym, takim jak acetonitryl lub dwumetyloformamid, w temperaturze około 20°C.

Związek o ogólnym wzorze 2, w którym n oznacza 1 i R oznacza grupę metylową oraz jego dwuchlorowodorek otrzymuje się na drodze utleniania estru t-butylo-
5
10
15
20
25
30

o ogólnym wzorze 2 otrzymuje się analogicznymi sposobami.

Węglan mieszaniny o ogólnym wzorze 3 otrzymuje się działając chloromrówczanem o ogólnym wzorze 4 ($\text{Cl}-\text{CO}-\text{O}-\text{Ar}$), w którym Ar ma uprzednio podane znaczenie na związek o ogólnym wzorze 5, w którym x, A, A_1 i Z mają wyżej podane znaczenie.

Reakcję przeprowadza się zazwyczaj w zasadowym rozpuszczalniku organicznym, takim jak pirydyna, w temperaturze 0–20°C.

Pochodne naftyrydyny o wzorze ogólnym 5 mogą być wytwarzane przez redukcję częściową imidu o wzorze ogólnym 6, w którym x, A, A_1 i Z mają wyżej podane znaczenie.

Zwykle do redukcji imidu o wzorze ogólnym 6 stosuje się borowodorek alkaliczny, przy czym reakcję prowadzi się w roztworze organicznym lub wodno-organicznym, takim jak mieszanina dioksan-metanol lub dioksan-woda lub metanol-woda albo etanol-woda.

W wyniku redukcji związku o wzorze ogólnym 6 uzyskuje się izomery, które można rozdzielić metodami fizykochemicznymi, takimi jak krystalizacja frakcjonowana lub chromatografia.

Imid o wzorze ogólnym 6 można uzyskać w reakcji 2-aminonaftyrydyny o wzorze ogólnym 7, w którym x ma wyżej podane znaczenie z bezwodnikiem o wzorze ogólnym 8, w którym A, A_1 i Z mają wyżej określone znaczenie ewentualnie poprzez związek pośredni o wzorze ogólnym 9, w którym x, A, A_1 i Z mają wyżej podane znaczenie.

Zwykle reakcji 2-aminonaftyrydyny o wzorze ogólnym 7 z bezwodnikiem o wzorze ogólnym 8 dokonuje się przez ogrzewanie tych związków w organicznym rozpuszczalniku takim jak kwas octowy, dwumetyloformamid, acetonitryl lub eter dwufenylowy.

Cyklizacji związku o wzorze ogólnym 9 do związku o wzorze ogólnym 6 można dokonać bądź to ogrzewając związek o wzorze 9 z chlorkiem acetylu w kwasie octowym lub bezwodnikiem octowym, bądź to poddając związek o wzorze 9 działaniu czynnika kondensacyjnego takiego jak $\text{N,N}'$ -dwucykloheksylokarbodwuimidu lub dwumetyloformamidu w temperaturze bliskiej 20°C.

Nowe związki o ogólnym wzorze 1 można ewentualnie oczyszczać metodami fizycznymi takimi jak destylacja, krystalizacja, chromatografia lub chemicznymi, takimi jak utworzenie soli, jej krystalizacja, a następnie rozkład w środowisku alkalicznym, przy czym charakter anionu soli nie ma tu znaczenia i jedynym warunkiem jest łatwe tworzenie soli i jej krystalizacja.

Nowe związki wytworzone według sposobu tego wynalazku można przeprowadzać w sole addycyjne z kwasami.

Sole addycyjne można wytwarzać, działając tymi nowymi związkami na kwasy w odpowiednich rozpuszczalnikach. Jako organiczne rozpuszczalniki stosuje się tu np. alkohole, eter, ketony lub rozpuszczalniki chlorowane. Utworzona sól wytrąca

się po ewentualnym zateżeniu roztworu i jest wydzielana przez odsączenie lub dekantację. Otrzymane sposobem tego wynalazku nowe związki i ich sole addycyjne mają interesujące właściwości farmakologiczne. Są one szczególnie aktywne jako środki uspokajające i przeciwkonwulsyjne.

Związki te działają aktywnie na zwierzęta (myszy) w dawkach 0,1–100 mg/kg ciężaru ciała, a przede wszystkim wykazują następujące testy:

— wstrząsy elektryczne wywołane metodą podobną do opisanej przez Tedeschi'ego i in., *J. Pharmacol.*, **125**, 28 (1959),

— drgawki wywołane pentetrazolem metodą podobną do opisanej przez Everett'a i Richards'a, *J. Pharmacol.*, **81**, 402 (1944),

— silny elektroszok wywołany metodą opisaną przez Swinyod'a i in., *J. Pharmacol.*, **106**, 319 (1952) i działanie lokomotoryczne według metody Courvoisier'a, *Congres des Medecins Alicnistes et Neurologistes*, Tours, 8–13 czerwca 1959 oraz Julon, *Bulletin de la Societe de Pharmacie de Lille* Nr 2, str. 7, styczeń 1967.

Z drugiej strony związki te wykazują jedynie słabą toksyczność, ich dawka śmiertelna [DL_{50}] wynosi zazwyczaj powyżej 300 mg/kg ciężaru ciała (u myszy).

Szczególnie interesujące są związki o ogólnym wzorze 10, w którym symbole Y są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub chlorowca albo grupę alkilową o 1–4 atomach węgla oraz alkoksylową, w której grupa alkilowa zawiera 1–4 atomów węgla albo grupę cyjanową, $=\text{A}-$ i $=\text{A}_1-$ oznaczają grupę $=\text{CH}-$ lub $=\text{N}-$, przy czym jeśli $=\text{A}-$ oznacza $=\text{CH}-$ to $=\text{A}_1-$ oznacza $=\text{CH}-$ lub $=\text{N}-$, a jeśli $=\text{A}-$ oznacza $=\text{N}-$, to $=\text{A}_1-$ oznacza $=\text{N}-$, R oznacza grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, najlepiej metylową, alkenylową o 2–4 atomach węgla, alkinyłową o 2–4 atomach węgla lub hydroksyalkilową, w której grupa alkilowa zawiera 1–4 atomów węgla, gdy n oznacza zero oraz R oznacza grupę metylową, gdy n oznacza 1, jak również sole addycyjne tych związków z kwasami.

W zastosowaniach farmakologicznych nowe te związki wykorzystuje się w formie zasad i w formie dopuszczalnych w farmacji soli addycyjnych, to znaczy nie toksycznych w stosowanych dawkach.

Jako przykłady dopuszczalnych w farmacji soli addycyjnych można wymienić sole kwasów mineralnych, takie jak chlorowodoriki, siarczany, azotany, fosforany lub kwasów organicznych, takie jak octany, propioniany, bursztyniany, benzoesany, fumarany, maleiniany, teofilinooctany, salicylany, ftaleiniany, metyleno-bis- β -ketonaftoesany albo sole z pochodnymi takich kwasów.

Przykład I. Do zawiesiny 5,6 g 2-(1,8-naftyrydynylo-2)-3-fenoksykarbonyloksyizindolinonu-1 w 100 cm^3 acetonitrylu dodaje się jednorazowo 8 g 4-metylopiperazyny. Roztwór miesza się w ciągu 6 godzin w temperaturze około 20°C. Mieszaninę reakcyjną wylewa się następnie do zawiesiny 100 g lodu w 300 cm^3 chlorku metylenu. Do tej zawiesiny dodaje się 200 cm^3 wodnego, 8% roztworu kwaśnego węglanu sodowego. Warstwę organiczną

dekantuje się i warstwę wodną ekstrahuje się 400 cm³ chlorku metylenu. Warstwy organiczne łączy się, suszy nad 10 g bezwodnego węgla potasowego i zateża do sucha.

8 g wilgotnej pozostałości rozpuszcza się w 100 cm³ tlenu izopropylu w temperaturze wrzenia. Roztwór pozostawia się do oziębienia i krystalizacji, a uzyskane kryształy odsącza się. Otrzymuje się 2,9 g 2-(1,8-naftyrydynylo-2)-3-(1-oksykarbonylo-4-metylopiperazylo) izondalinonu-1 o temperaturze topnienia 183°C. 2-(1,8-naftyrydynylo-2)-3-fenoksykarbonyloksyizindolinon-1 można otrzymywać następującym sposobem:

— 2-amino-1,8-naftyrydynę (temperatura topnienia 141°C) otrzymuje się według W. W. Paudler'a i T. J. Krese'a, J. Org. Chem., 33, 1384 (1968).

— 8,6 g 2-(1,8-naftyrydynylo-2)ftalimidu (temperatura topnienia 250°C) otrzymuje się na drodze reakcji 9,9 g 2-amino-1,8-naftyrydyny i 10,2 g bezwodnika ftalowego w 75 cm³ dwumetyloformamidu prowadzonej w ciągu 1,5 godziny w temperaturze 150°C.

— 6,7 g 2-(1,8-naftyrydynylo-2)-3-hydroksyizindolinonu-1 (temperatura topnienia 228°C) otrzymuje się działając 1,27 g borowodorku potasowego na 8,6 g 2-(1,8-naftyrydynylo-2)ftalimidu w 78 cm³ dioksanu i 15,6 cm³ wodnego, nasyconego roztworu fosforanu dwusodowego w temperaturze 20°C.

— 5,6 g 2-(1,8-naftyrydynylo-2)-3-fenoksykarbonyloksy-izindolinonu-1 (temperatura topnienia 110–112°C) otrzymuje się działając 5,6 g chloromrówczanu fenylu na 3,9 g 2-(1,8-naftyrydynylo-2)-3-hydroksyizindolinonu-1 w 70 cm³ bezwodnej pirydyny w temperaturze około 20°C.

Przykład II. Sposobem opisanym w przykładzie I lecz wychodząc z 4,9 g 2-(7-metylo-1,8-naftyrydynylo-2)-3-fenoksykarbonyloksyizindolinonu-1 i 6 g 4-metylopiperazy w 40 cm³ acetonitrylu oraz prowadząc reakcję w ciągu 24 godzin w temperaturze 25°C otrzymuje się 4,2 g surowego produktu. Produkt ten rozciera się z 42 cm³ eteru i krystalizuje się z 300 cm³ tlenu izopropylu. Uzyskuje się 1,1 g 2-(7-metylo-1,8-naftyrydynylo-2)-3-(1-karbonyloksy-4-metylopiperazylo)-izindolinonu-1 o temperaturze topnienia 190°C.

2-(7-metylo-1,8-naftyrydynylo-2)-3-(fenoksykarbonyloksyizindolinon-1) można otrzymywać następującym sposobem:

— 2-amino-7-metylo-1,8-naftyrydynę (temperatura topnienia 186–187°C) otrzymuje się według E. V. Brown'a, J. Org. Chem., 30, 1607 (1965).

— 5,4 g 2-(7-metylo-1,8-naftyrydynylo-2)ftalimidu otrzymuje się działając 3,18 g 7-metylo-2-amino-1,8-naftyrydyny na 2,96 g bezwodnika ftalowego w 60 cm³ tlenu fenylu w ciągu 1 godziny w temperaturze 170°C.

— 5,8 g 2-(7-metylo-1,8-naftyrydynylo-2)-3-hydroksyizindolinonu-1 (temperatura topnienia 208°C) otrzymuje się działając 0,9 g borowodorku potasowego na 6,2 g 2-(7-metylo-1,8-naftyrydynylo-2)ftalimidu w 60 cm³ mieszaniny metanolu i dioksanu w stosunku objętościowym 50:50.

— 4,9 g 2-(7-metylo-1,8-naftyrydynylo-2)-3-fenoksykarbonyloksyizindolinonu-1 (temperatura topnienia 220°C, rozkład) otrzymuje się działając

9,2 g chloromrówczanu fenylu na 5,8 g 2-(7-metylo-1,8-naftyrydynylo-2)-3-hydroksyizindolinonu-1 w 160 cm³ bezwodnej pirydyny w ciągu 15 minut w temperaturze 5°C, a następnie w ciągu 1,5 godziny w temperaturze 25°C.

Przykład III. Sposobem opisanym w przykładzie I lecz wychodząc z 1,25 g 2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-5-chloro-3-fenoksykarbonyloksyizindolinonu-1 i 1,07 g 4-metylopiperazy w 33 cm³ acetonitrylu i prowadząc reakcję w ciągu 24 godzin w temperaturze około 20°C otrzymuje się mieszaninę reakcyjną, z której wytrąca się osad. Osad ten odsącza się i przemywa kolejno 6 cm³ acetonitrylu i 6 cm³ eteru. Otrzymuje się 0,93 g produktu, który rozpuszcza się w 35 cm³ chlorku metylenu. Roztwór ten przepuszcza się przez kolumnę wypełnioną 10 g silikażelu.

Eluuje się 16 porcjami po 20 cm³ chlorku metylenu. Następnie eluuje się 5 porcjami po 20 cm³ octanu etylu, odpowiednie eluenty łączy się i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 0,9 g krystalicznej pozostałości, którą zawiesza się w 20 cm³ octanu etylu. Kryształy odsącza się i suszy. Otrzymuje się 0,75 g 2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-(1-karbonyloksy-4-metylopiperazylo)-5-chloroizindolinonu o temperaturze topnienia 255°C.

2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-fenoksykarbonylo-5-chloroizindolinonu-1 można otrzymać następującym sposobem:

— Bezwodnik kwasu 4-chloroftalowego (temperatura topnienia 96°C) otrzymuje się według E. E. Ayling'a, J. Chem. Soc., 1929, 253.

— 2-amino-7-hydroksy-1,8-naftyrydynę (temperatura topnienia 300–305°C) otrzymuje się według S. Carboni'ego i in., Ann. Chim. (Roma), 54 883 (1964).

— 7 g 2-(7-hydroksy-1,8-naftyrydynylo-2)-5-chloroftalimidu (temperatura topnienia 320°C) otrzymuje się działając 9,5 g 2-amino-7-hydroksy-1,8-naftyrydyny na 21,5 g bezwodnika kwasu 4-chloroftalowego w 450 cm³ kwasu octowego w ciągu 1 godziny w temperaturze 116°C.

— 6,4 g 2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-5-chloroftalimidu (temperatura topnienia 280°C) otrzymuje się działając 70 cm³ tlenochlorku fosforu na 7 g 2-(7-hydroksy-1,8-naftyrydynylo-2)-5-chloroftalimidu w obecności 0,7 cm³ dwumetyloformamidu.

— Działając 0,75 g borowodorku potasowego na 6,4 g 2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-5-chloroftalimidu w 300 cm³ mieszaniny dioksanu i metanolu w stosunku objętościowym 50:50 otrzymuje się 5,2 g mieszaniny 2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-5-chloro-3-hydroksyizindolinonu-1 i 2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-6-chloro-3-hydroksyizindolinonu-1. Tę mieszaninę krystalizuje się najpierw z 700 cm³ dwuchloroetanu, a następnie z 315 cm³ tego samego rozpuszczalnika. Otrzymuje się 1,51 g produktu, który krystalizuje się kolejno z 38 cm³ bromoformu i 104,5 cm³ mieszaniny dwuchloroetanu w stosunku objętościowym 91:9. Uzyskuje się 0,65 g 2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-5-chloro-3-hydroksyizindolinonu-1.

— 1,6 g 2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-5-chloro-3-fenoksykarbonyloksyizindolinonu-1 (tempera-

tura topnienia 220–230°C) otrzymuje się wychodząc z 1 g 2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-5-chloro-3-hydroksyizoindolinonu-1 i 1,36 chloromrówczanu fenylu w 15 cm³ bezwodnej pirydyny.

Przykład IV. Sposobem opisanym w przykładzie I lecz wychodząc z 6,7 g 2-(5-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-fenoksykarbonyloksyizoindolinonu-1, 15,8 g 4-metylopiperazyny i 32 cm³ dwumetyloformamidu oraz prowadząc reakcję w ciągu 15 minut w temperaturze 23°C otrzymuje się mieszaninę reakcyjną, którą rozcieńcza się dodając 320 cm³ tlenu izopropylu. Osad odsąca się, przemywa 3 porcjami po 30 cm³ tlenu izopropylu i suszy się. Otrzymuje się 3,8 g produktu, który krystalizuje się z 300 cm³ acetonitrylu. Uzyskuje się 2,9 g 2-(5-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-(1-karbonyloksy-4-metylopiperazynylo)izoindolinonu-1 o temperaturze topnienia 240°C.

Wyjściowy 2-(5-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-fenoksykarbonyloksyizoindolinonu-1 można otrzymywać następującym sposobem:

— 2-amino-5-hydroksy-1,8-naftyrydynę (temperatura topnienia 300–305°C) otrzymuje się według S. Carboni'ego i in., Gazz. Chim. It., 101, 136 (1971).

— 9,9 g 2-(5-hydroksy-1,8-naftyrydynylo-2)ftalimidu (temperatura topnienia 310°C) otrzymuje się działając 17,8 g bezwodnika ftalowego na 9,65 g 2-amino-5-hydroksy-1,8-naftyrydyny w 150 cm³ kwasu octowego i 30 cm³ bezwodnika octowego w ciągu 2 godzin w temperaturze 124°C.

— 6,1 g 2-(5-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)ftalimidu (temperatura topnienia 280°C) otrzymuje się działając na 90 cm³ tlenochloru fosforu na 9 g 2-(5-hydroksy-1,8-naftyrydynylo-2)ftalimidu w obecności 3 cm³ dwumetyloformamidu w ciągu 1 godziny w temperaturze 107°C.

— 5,1 g 2-(5-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-hydroksyizoindolinonu-1 (temperatura topnienia 260–262°C) otrzymuje się działając 0,88 g borowodoru potasowego na 5,95 g 2-(5-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)ftalimidu w 65 cm³ mieszaniny metanolu i dioksanu w stosunku objętościowym 50:50 w ciągu 24 godzin w temperaturze 21°C.

— 6,7 g 2-(5-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-fenoksykarbonyloksyizoindolinonu-1 (temperatura topnienia 212°C) otrzymuje się działając 7,4 g chloromrówczanu fenylu na 4,9 g 2-(5-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-hydroksyizoindolinonu-1 w 120 cm³ bezwodnej pirydyny w ciągu 18 godzin w temperaturze 3–6°C.

Przykład V. Do zawiesiny 5,2 g 2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-fenoksykarbonyloksyizoindolinonu-1 w 32 cm³ acetonitrylu dodaje się 5,15 g bezwodnej piperazyny. Miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze około 20°C i dodaje się 150 cm³ tlenu izopropylu. Nierozpuszczalny produkt odsąca się, przemywa 20 cm³ mieszaniny acetonitrylu i tlenu izopropylu w stosunku objętościowym 50:50, a następnie 50 cm³ tlenu izopropylu. Po krystalizacji tego produktu z 160 cm³ mieszaniny acetonitrylu i metanolu w stosunku objętościowym 40:10 otrzymuje się 2,4 g 2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-(1-piperazynylo)karbonyloksyizoindolinonu-1 o temperaturze topnienia 245°C, (rozkład).

Wyjściowy 2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-fenoksykarbonyloksyizoindolinonu-1 można otrzymywać następującym sposobem:

Do zawiesiny 86,5 g 2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-hydroksyizoindolinonu-1 w 980 cm³ pirydyny dodaje się 126 g chloromrówczanu fenylu i mieszaninę utrzymuje się w temperaturze około 25°C. Następnie miesza się w ciągu 3 godzin w temperaturze około 20°C i wylewa się do 9000 cm³ lodowatej wody. Krystaliczny produkt odsąca się, przemywa 6 porcjami po 500 cm³ wody i 3 porcjami po 200 cm³ acetonitrylu. Po wysuszeniu otrzymuje się 96,7 g 2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-fenoksykarbonyloksyizoindolinonu-1 o temperaturze topnienia 235°C (rozkład).

2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-hydroksyizoindolinonu-1 można otrzymać dodając 1,72 g borowodoru potasowego do zawiesiny 17,7 g 2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)ftalimidu w 87 cm³ dioksanu i 26,4 cm³ wodnego, nasyconego roztworu fosforanu dwusodowego oraz chłodząc w łaźni lodowej. Miesza się w ciągu 14 godzin i pozostawia się do ogrzania do temperatury około 20°C, miesza się jeszcze w ciągu 2 godzin i dodaje się 400 cm³ wodnego, nasyconego roztworu fosforanu dwusodowego. Uzyskany osad odsąca się i przemywa 225 cm³ zimnej wody. Po wysuszeniu na powietrzu otrzymuje się 17,5 g 2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-hydroksyizoindolinonu-1 o temperaturze topnienia 248°C.

2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)ftalimid można otrzymywać ogrzewając w temperaturze wrzenia mieszaninę 2-(7-hydroksy-1,8-naftyrydynylo-2)ftalimidu z 79 cm³ tlenochloru fosforu i 3,5 cm³ dwumetyloformamidu aż do zakończenia odgazowania. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną wylewa się do 650 cm³ wody z lodem tak, aby nie przekraczać temperatury 25°C. Produkt odsąca się, przemywa 150 cm³ wody i suszy do stałej masy. W ten sposób otrzymuje się 24,1 g 2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)ftalimidu o temperaturze topnienia 268°C.

2-(7-hydroksy-1,8-naftyrydynylo-2)ftalimid można otrzymywać ogrzewając w ciągu 3 godzin w temperaturze wrzenia mieszaninę 25 g 2-amino-7-hydroksy-1,8-naftyrydyny z 70 g bezwodnika ftalowego w 1400 cm³ kwasu octowego. Po oziębieniu nierozpuszczalne części odsąca się. Kryształy odsąca się, kolejno przemywa 60 cm³ eteru 90 cm³ wody, 120 cm³ nasyconego roztworu kwaśnego węglanu sodowego i 60 cm³ wody. Suszy się do stałej masy i otrzymuje się 17 g 2-(7-hydroksy-1,8-naftyrydynylo-2)ftalimidu o temperaturze topnienia 370°C.

2-amino-7-hydroksy-1,8-naftyrydynę można otrzymywać metodą opisaną przez S. Carboni'ego i in., Gazz. Chim. Ital., 95, 1498 (1965).

Przykład VI. Sposobem podanym w przykładzie V lecz wychodząc z 3,45 g 2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-fenoksykarbonyloksyizoindolinonu-1 i 5,2 g 1-(2-hydroksyetylo)piperazyny w 21 cm³ acetonitrylu otrzymuje się 2 g 2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-(1-karbonyloksy-4-(2-hydroksyetylo(-piperazynylo)izoindolinonu-1 o temperaturze topnienia 179–180°C.

Przykład VII. Sposobem opisanym w przy-

kładzie V lecz wychodząc z 3,45 g 2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-fenoksykarbonyloksyizoindolinonu-1 i 5,05 g 1-allilopiperazyny w 21 cm³ acetonitrylu otrzymuje się 1,65 g 2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-(1-karbonyloksy-4-allilopiperazylo)izoindolinonu-1 o temperaturze topnienia 186–187°C.

Przykład VIII. Sposobem opisanym w przykładzie V lecz wychodząc z 2,58 g 2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-fenoksykarbonyloksyizoindolinonu-1 i 3,42 g 1-etylopiperazyny w 16 cm³ acetonitrylu otrzymuje się 1,4 g 2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-(1-karbonyloksy-4-etylopiperazylo)izoindolinonu-1 o temperaturze topnienia 195°C.

Przykład IX. Sposobem podanym w przykładzie V lecz wychodząc z 4,32 g 2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-fenoksykarbonyloksyizoindolinonu-1 i 6,2 g 1-propargilopiperazyny w 27 cm³ acetonitrylu otrzymuje się 2,05 g 2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-(1-karbonyloksy-4-propargilopiperazylo)izoindolinonu-1 o temperaturze topnienia 210°C.

Przykład X. Sposobem podanym w przykładzie V lecz wychodząc z 2,47 g 2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-fenoksykarbonyloksyizoindolinonu-1 i 3,66 g 1-izopropylpiperazyny w 15 cm³ acetonitrylu otrzymuje się 2,25 g 2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-(1-karbonyloksy-4-izopropylpiperazylo)izoindolinonu-1 o temperaturze topnienia 203–204°C.

Przykład XI. Sposobem opisanym w przykładzie V lecz wychodząc z 9,9 g 2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-fenoksykarbonyloksyizoindolinonu-1 i 18,6 g 1-fenylpiperazyny w 75 cm³ acetonitrylu otrzymuje się 1,8 g 2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-(1-karbonyloksy-4-fenylpiperazylo)izoindolinonu-1 o temperaturze topnienia 217°C.

Przykład XII. Sposobem opisanym w przykładzie V lecz wychodząc z 5,1 g 2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-fenoksykarbonyloksyizoindolinonu-1 i 5 g 1-t-butylopiperazyny w 31 cm³ acetonitrylu otrzymuje się 3,3 g 2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-(1-karbonyloksy-4-t-butylopiperazylo)izoindolinonu-1 o temperaturze topnienia 240°C.

1-t-butylopiperazynę można otrzymywać następującym sposobem: do zawiesiny 140,7 g chlorowodoru N,N-bis(2-chloroetylo)butyloaminy w 750 cm³ etanolu dodaje się 447 cm³ etanolowego roztworu etylanu sodowego (do miareczkowania, 1,34 mola na liter), a następnie 1305 cm³ etanolowego roztworu amoniaku do miareczkowania o stężeniu 4,6 mole na liter. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie w ciągu 1 godziny w temperaturze około 60°C, a wrzący amoniak skrapla się przy użyciu suchego lodu.

Mieszaninę pozostawia się do odgazowania amoniaku i oziębia się ją do temperatury około 20°C w strumieniu azotu. Następnie dodaje się 894 cm³ etanolowego roztworu etylanu sodowego do miareczkowania o stężeniu 1,34 mola na liter. Wytrącony chlorek sodowy odsącza się i przemywa 150 cm³ etanolu. Przesącz zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszcza się w 300 cm³ eteru. Nierozpuszczalny produkt odsącza

się i przemywa 60 cm³ eteru. Przesącz zateża się do sucha i destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 8,8 g 1-t-butylopiperazyny o temperaturze wrzenia 85–86°C/28 mm Hg.

Chlorowodorek N,N-bis(2-chloroetylo)butyloaminy można otrzymywać sposobem opisanym przez A. Katritsky'ego, J. Chem. Soc., B. 556 (1966).

Przykład XIII. Do zawiesiny 2,0 g dwuchlorowodoru 1-metylo-1-ketopiperazyny w 10 cm³ bezwodnego metanolu dodaje się 6,7 cm³ metanolowego roztworu 3,16 n metanolanu sodowego. Miesza się w ciągu 10 minut w temperaturze 25°C i zawiesinę zbiera się przy użyciu 0,1 g węgla odbarwiającego oraz odsącza się. Metanolowy przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm HG) w temperaturze co najwyżej 40°C. 2,0 g wilgotnej pozostałości rozpuszcza się w 50 cm³ bezwodnego acetonitrylu i dodaje się 2,15 g 2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-fenoksykarbonyloksyizoindolinonu-1.

Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 4 godzin w temperaturze 50°C, miesza się w ciągu 48 godzin w temperaturze około 25°C oraz przesącza się i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. 3,8 g pozostałości rozpuszcza się w 50 cm³ chlorku metylenu. Roztwór przepuszcza się przez kolumnę wypełnioną 60 g silikażelu (MERCK, 0,02–0,05). Eluuje się kolejno 50 cm³ chlorku metylenu, 50 cm³ octanu etylu, 50 cm³ mieszaniny octanu etylu i metanolu w stosunku objętościowym 80:20, 50 cm³ mieszaniny octanu etylu i metanolu w stosunku objętościowym 50:50 i w końcu 100 cm³ tej samej mieszaniny rozpuszczalników.

Tę ostatnią frakcję odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. 0,9 g uzyskanej pozostałości o temperaturze topnienia około 200°C rozpuszcza się w 10 cm³ acetonitrylu i 1 cm³ wody destylowanej w temperaturze zbliżonej do temperatury wrzenia. Po oziębieniu do temperatury 2°C otrzymuje się kryształy, które odsącza się, przemywa 0,5 cm³ lodowatego acetonitrylu i suszy się pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg). Otrzymuje się 0,62 g 4-metylo-1-keto-(2-)-7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-(3-oksy-1-izoindolino)karbonyloksypiperazyny o temperaturze topnienia około 200°C (rozkład).

Dwuchlorowodorek 1-metylo-1-ketopiperazyny można otrzymywać następującym sposobem:

— 15,0 g estru t-butyłowego kwasu 1-metylo-1-ketopiperazylokarboksylowego-4 w postaci oleju otrzymuje się działając 12,9 g azydromrówczanu t-butyłu na 9,5 g 1-metylopiperazyny w 30 cm³ wody i 15 cm³ tetrahydrofuranu dodając sukcesywnie 19 cm³ 5 n roztworu wodorotlenku sodowego w temperaturze około 20°C.

— 8,7 g chlorowodoru 1-metylo-1-keto-4-t-butyloksykarbonylopiperazyny (temperatura topnienia 233°C) otrzymuje się działając 34,0 g kwasu 4-nitronadbenzoesowego na 24,2 g estru t-butyłowego kwasu 1-metylo-1-ketopiperazylokarboksylowego-4 w 240 cm³ bezwodnego chloroformu w temperaturze co najwyżej 40°C.

— 5,5 g dwuchlorowodoru 1-metylo-1-ketopiperazyny (temperatura topnienia 205°C) otrzymuje się działając 2,35 g bezwodnego, gazowego chlo-

rowodoru na 8,1 g chlorowodoru 1-metylo-1-keto-4-t-butylloksykarbonylopiperazyny w 60 cm³ bezwodnego etanolu w ciągu 30 minut w temperaturze wrzenia.

Przykład XIV. Do zawiesiny 5 g 6-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-7-keto-5-fenoksykarbonyloksy-6,7-dwuhydro-5H-pirola(3,4-b)pirazyny w 31 cm³ acetonitrylu dodaje się 5,75 cm³ 1-metylopiperazyny. Miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze około 20°C i dodaje się 50 cm³ tlenu izopropylu. Uzyskaną zawiesinę wylewa się do 300 cm³ tlenu izopropylu i nierozpuszczalny produkt odsącza się oraz przemywa 40 cm³ tlenu izopropylu. Po wysuszeniu otrzymuje się 3,6 g produktu o temperaturze topnienia około 185°C, który rozpuszcza się w 150 cm³ chlorku metylenu. Roztwór ten przesącza się przez kolumnę o średnicy 3,2 cm wypełnioną 95 g silikażelu.

Eluuje się kolejno 1000 cm³ chlorku metylenu, 500 cm³ mieszaniny chlorku metylenu i octanu etylu w stosunku objętościowym 75:35, 300 cm³ mieszaniny chlorku metylenu i octanu etylu w stosunku objętościowym 50:50 i 1500 cm³ czystego octanu etylu. Eluanty te odrzuca się. Następnie eluuje się 1750 cm³ mieszaniny octanu etylu i metanolu w stosunku objętościowym 90:10, odpowiednie eluanty zateża się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje się z 38 cm³ acetonitrylu i otrzymuje się 1,3 g 6-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-5-4-metylopiperazylo-1-karbo-nyloksy-7-keto-6,7-dwuhydro-5H-pirola(3,4-b)pirazyny o temperaturze topnienia 245°C.

6-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-7-keto-5-fenoksykarbonyloksy-6,7-dwuhydro-5H-pirola(3,4-b)pirazynę można otrzymywać, dodając w temperaturze około 5°C i mieszając 9,4 g chloromrówczanu fenylu do zawiesiny 6,3 g 6-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-5-hydroksy-7-keto-6,7-dwuhydro-5H-pirola(3,4-b)pirazyny w 53 cm³ bezwodnej pirydyny. Po zakończeniu dodawania mieszaninę reakcyjną ogrzewa się stopniowo do temperatury 60°C i utrzymuje się w tej temperaturze w ciągu 1 godziny.

Mieszaninę reakcyjną oziębia się następnie przez wylanie do 350 cm³ wody destylowanej w temperaturze około 10°C. Nierozpuszczalny produkt odsącza się, przemywa kolejno 120 cm³ wody, 40 cm³ acetonitrylu i 40 cm³ tlenu izopropylu. Po wysuszeniu otrzymuje się 7,2 g 6-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-7-keto-5-fenoksykarbonyloksy-6,7-dwuhydro-5H-pirola(3,4-b)pirazyny o temperaturze topnienia 270°C.

6-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-5-hydroksy-7-keto-6,7-dwuhydro-5H-pirola(3,4-b)pirazynę można otrzymywać dodając w temperaturze około 3°C i mieszając 0,97 g borowodoru potasowego do zawiesiny 7,45 g 6-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-5,7-dwuketo-6,7-dwuhydro-5H-pirola(3,4-b)pirazyny w 288 cm³ mieszaniny dioksanu i metanolu w stosunku objętościowym 50:50. Miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze około 3°C i nierozpuszczalny produkt odsącza się, przemywa kolejno 24 cm³ mieszaniny dioksanu i metanolu w stosunku objętościowym 50:50, 24 cm³ wody, 24 cm³ mieszaniny dioksanu i metanolu w stosunku obję-

tościowym 50:50 i 12 cm³ tlenu izopropylu. Po wysuszeniu otrzymuje się 5,3 g 6-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-5-hydroksy-7-keto-6,7-dwuhydro-5H-pirola(3,4-b)pirazyny o temperaturze topnienia 270°C (rozkład).

6-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-5,7-dwuketo-6,7-dwuhydro-5H-pirola(3,4-b)pirazynę można otrzymywać dodając kolejno w temperaturze około 15°C 32 g 6-(7-hydroksy-1,8-naftyrydynylo-2)-5,7-dwuketo-5H-pirola(3,4-b)pirazyny do roztworu 3,8 cm³ dwumetyloformamidu w 128 cm³ tlenochlorku fosforu. Po zakończeniu dodawania mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 0,5 godziny w temperaturze wrzenia po czym oziębia się i wylewa małymi porcjami na 1,3 kg kawałków lodu. Nierozpuszczalny produkt odsącza się i przemywa wodą do chwili aż wartość pH popłuczyn wynosi 5. Po wysuszeniu otrzymuje się 21,3 g 6-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-5,7-dwuketo-6,7-dwuhydro-5H-pirola(3,4-b)pirazyny o temperaturze topnienia około 340°C (rozkład).

6-(7-hydroksy-1,8-naftyrydynylo-2)-5,7-dwuketo-6,7-dwuhydro-5H-pirola(3,4-b)pirazynę można otrzymywać przez ogrzewanie w temperaturze wrzenia zawiesiny 22,4 g 2-amino-7-hydroksy-1,8-naftyrydynylo i 23 g bezwodnika kwasu pirazynodwukarboksylogowego-2,3 w 280 cm³ kwasu octowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 1 godziny w temperaturze wrzenia, oziębia się do temperatury około 30°C i dodaje się do niej 280 cm³ bezwodnika octowego. Mieszaninę ogrzewa się jeszcze w ciągu 10 minut w temperaturze wrzenia, po czym oziębia się do temperatury około 20°C. Nierozpuszczalny produkt odsącza się i przemywa 40 cm³ kwasu octowego w 200 cm³ tlenu izopropylu. Po wysuszeniu otrzymuje się 232,1 g 6-(7-hydroksy-1,8-naftyrydynylo-2)-5,7-dwuketo-6,7-dwuhydro-5H-pirola(3,4-b)pirazyny o temperaturze topnienia 373°C.

2-amino-7-hydroksy-1,8-naftyrydynę można otrzymywać sposobem opisanym przez S. Carboniego i in., Gazz. Chim. Ital., 95, 1498 (1965).

Przykład XV. Do zawiesiny 5 g 6-(7-metoksy-1,8-naftyrydynylo-2)-7-keto-5-fenoksykarbonyloksy-6,7-dwuhydro-5H-pirola(3,4-b)pirazyny w 50 cm³ dwumetyloformamidu dodaje się 8,15 g 1-metylopiperazyny. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 7 minut w temperaturze około 17°C i dodaje się 250 cm³ tlenu izopropylu. Nierozpuszczalny produkt odsącza się, przemywa 30 cm³ tlenu izopropylu i suszy się. Uzyskany produkt rozpuszcza się w 130 cm³ chlorku metylenu.

Roztwór rozdziela się chromatograficznie na 90 g silikażelu w kolumnie o średnicy 2,4 cm. Eluuje się kolejno 130 cm³ mieszaniny chlorku metylenu i octanu etylu w stosunku objętościowym 75:25, 130 cm³ mieszaniny chlorku metylenu i octanu etylu w stosunku objętościowym 50:50, 130 cm³ mieszaniny chlorku metylenu i octanu etylu w stosunku objętościowym 25:75, 700 cm³ czystego octanu etylu, 390 cm³ mieszaniny octanu etylu i metanolu w stosunku objętościowym 98:2, 390 cm³ mieszaniny octanu etylu i metanolu w stosunku objętościowym 96:4, 650 cm³ mieszaniny octanu etylu i metanolu w stosunku objętościowym 90:10.

Eluanty te odrzuca się. Następnie eluuje się 1300 cm³ mieszaniny octanu etylu i metanolu w stosunku objętościowym 90 : 10. Eluant ten zateża się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje się z 62 cm³ acetonitrylu i o-

trzymuje się 1,8 g 6-(7-metoksy-1,8-naftyrydynylo-2)-5-(4-metylopiperazynylo-1)karbonyloksy-7-keto-6,7-dwuhydro-5H-pirola-(3,4-b)pirazyny o temperaturze topnienia 237°C.

6-(7-metoksy-1,8-naftyrydynylo-2)-7-keto-5-fenoksykarbonyloksy-6,7-dwuhydro-5H-pirola-(3,4-b)pirazynę (temperatura topnienia 255°C) można otrzymywać działając chloromrówczanem fenylu na 5-hydroksy-6-(7-metoksy-1,8-naftyrydynylo-2)-7-keto-6,7-dwuhydro-5H-pirola-(3,4-b)pirazynę w bezwodnej pirydynie w temperaturze około 20°C.

5-hydroksy-6-(7-metoksy-1,8-naftyrydynylo-2)-7-keto-6,7-dwuhydro-5H-pirola-(3,4-b)pirazynę (temperatura topnienia 255°C) można otrzymywać działając borowodorkiem potasowym na 6-(7-metoksy-1,8-naftyrydynylo-2)-5,7-dwuketo-6,7-dwuhydro-5H-pirola-(3,4-b)pirazynę w mieszaninie dioksanu i wody w stosunku objętościowym 98 : 2 w temperaturze około 20°C.

6-(7-metoksy-1,8-naftyrydynylo-2)-5,7-dwuketo-6,7-dwuhydro-5H-pirola-(3,4-b)pirazynę (temperatura topnienia 296°C) można otrzymywać działając bezwodnikiem kwasu pirazynodwukarboksylowego-2,3 na 2-amino-7-metoksy-1,8-naftyrydynę w kwasie octowym w obecności bezwodnika octowego w temperaturze wrzenia.

Przykład XVI. Sposobem opisanym w przykładzie XV lecz wychodząc z 2,8 g 6-(5,7-dwumetylo-1,8-naftyrydynylo-2)-7-keto-5-fenoksykarbonyloksy-6,7-dwuhydro-5H-pirola-(3,4-b)pirazyny i 7 cm³ 1-metylopiperazyny w 7 cm³ dwumetyloformamidu otrzymuje się 0,7 g 6-(5,7-dwumetylo-1,8-naftyrydynylo-2)-3-(4-metylopiperazynylo-1)karbonyloksy-7-keto-6,7-dwuhydro-5H-pirola-(3,4-b)pirazyny o temperaturze topnienia 255°C.

6-(5,7-dwumetylo-1,8-naftyrydynylo-2)-7-keto-5-fenoksykarbonyloksy-6,7-dwuhydro-5H-pirola-(3,4-b)pirazynę (temperatura topnienia 220°C) można otrzymywać działając chloromrówczanem fenylu na 6-(5,7-dwumetylo-1,8-naftyrydynylo-2)-5-

hydroksy-7-keto-6,7-dwuhydro-5H-pirola-(3,4-b)pirazynę w bezwodnej pirydynie w temperaturze około 20°C.

6-(5,7-dwumetylo-1,8-naftyrydynylo-2)-5-hydroksy-7-keto-6,7-dwuhydro-5H-pirola-(3,4-b)pirazynę (temperatura topnienia 265°C, rozkład) można otrzymywać działając borowodorkiem potasowym na 6-(5,7-dwumetylo-1,8-naftyrydynylo-2)-5,7-dwuketo-6,7-dwuhydro-5H-pirola-(3,4-b)pirazynę w mieszaninie dioksanu i wody w stosunku objętościowym 99 : 1 w temperaturze około 20°C.

6-(5,7-dwumetylo-1,8-naftyrydynylo-2)-5,7-dwuketo-6,7-dwuhydro-5H-pirola-(3,4-b)pirazynę można otrzymywać ogrzewając w temperaturze wrzenia zawiesinę 12 g kwasu 3-(5,7-dwumetylo-1,8-naftyrydynylo-2)karbamoilpirazynokarboksylowego-2 w 120 cm³ chlorku tionylu. Po zakończeniu wydzielenia się gazu mieszaninę reakcyjną oziębia się do temperatury około 5°C i dodaje się 200 cm³ tlenu izopropylu. Nierozpuszczalny produkt odsąca

się i przemywa 60 cm³ tlenu izopropylu. Po wysuszeniu otrzymuje się 11,5 g 6-(5,7-dwumetylo-1,8-naftyrydynylo-2)-5,7-dwuketo-6,7-dwuhydro-5H-pirola-(3,4-b)pirazyny o temperaturze topnienia 250°C (rozkład).

Kwas 3-(5,7-dwumetylo-1,8-naftyrydynylo-2)karbamoilpirazynokarboksylowy-2 (temperatura topnienia 225°C (rozkład), można otrzymywać działając bezwodnikiem kwasu pirazynodwukarboksylowego-2,3 na 2-amino-5,7-dwumetylo-1,8-naftyrydynę w bezwodnym dwumetyloformamidzie w temperaturze około 100°C.

2-amino-5,7-dwumetylo-1,8-naftyrydynę o temperaturze topnienia 225—226°C można otrzymywać sposobem opisanym przez J. Bernstein'a i innych, J. Amer. Chem. Soc., 69, 1151 (1947).

Postępując w podobny sposób lecz wychodząc z następujących surowców można wytworzyć następujące związki:

2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-(1-karbonyloksy-4-metylopiperazynylo)-izoindolinon-1 o temperaturze topnienia 204°C;

2-(1,5-naftyrydynylo-2)-3-(1-karbonyloksy-4-metylopiperazynylo)izoindolinon-1 o temperaturze topnienia 173°C;

2-(7-metoksy-1,8-naftyrydynylo-2)-3-(1-karbonyloksy-4-metylopiperazynylo)izoindolinon-1 o temperaturze topnienia 191°C;

2-(7-bromo-1,8-naftyrydynylo-2)-3-(1-karbonyloksy-4-metylopiperazynylo)izoindolinon-1 o temperaturze topnienia 225—230°C;

2-(7-cyjano-1,8-naftyrydynylo-2)-3-(1-karbonyloksy-4-metylopiperazynylo)izoindolinon-1 o temperaturze topnienia 266—268°C;

2-(1,8-naftyrydynylo-2)-3-(1-karbonyloksy-4-metylopiperazynylo)izoindolinon-1 o temperaturze topnienia 215°C;

6-(5-metylo-1,8-naftyrydynylo-2)-5-karbonyloksy-7-keto-6,7-dwuhydro-5H-pirola-(3,4-b)pirazynę o temperaturze topnienia 184°C;

6-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-7-(4-metylopiperazynylo-1)-7-karbonyloksy-5-keto-pirola-(3,4-b)pirydyny o temperaturze topnienia 270°C;

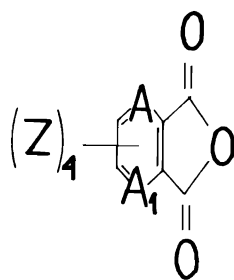
6-(7-metylo-1,8-naftyrydynylo-2)-7-(4-metylopiperazynylo-1)-7-karbonyloksy-5-keto-pirola-(3,4-b)pirydyny o temperaturze topnienia 270°C;

6-(7-metylo-1,8-naftyrydynylo-2)-7-(4-metylopiperazynylo-1)-7-karbonyloksy-5-keto-pirola-(3,4-b)pirydyny o temperaturze topnienia 226°C;

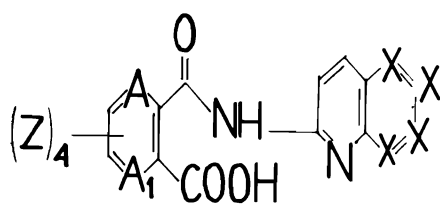
i 1-metylo-1-keto-(6-)-7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-7-keto-6,7-dwuhydro-5H-pirola-(3,4-b)pirazynylo-5)-karbonyloksypiperazynę o temperaturze topnienia 245°C (z rozkładem).

Zastrzeżenia patentowe

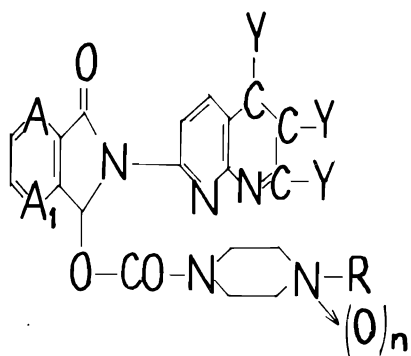
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych naftyrydyny o ogólnym wzorze 1, w którym jeden z symboli =x— oznacza =N— i każdy z pozostałych trzech symboli x oznacza grupę =C—, w której Y oznacza atom wodoru lub chlorowca albo grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę alkoksylową, w której grupa alkilowa zawiera



Wzór 8



Wzór 9



Wzór 10

