

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

94 938

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 03.12.73 (P. 187121)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.09.75

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP
C07d 99/06

Int. Cl.²
C07D 495/04

Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych dwutiino[1,4][2,3-c]pirolu o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza rodniki: fenyłowy, pirydyłowy, pirydazyńowy, chinolilowy-2, -3, lub -4, lub naftyrydynylowy, ewentualnie podstawione jednym lub dwoma atomami lub grupami jednakowymi lub różnymi, takimi jak atomy chlorowca lub grupy alkilowe o 1–4 atomach węgla, grupy alkoksylowe, w których grupa alkilowa zawiera 1–4 atomy węgla, lub grupę cyjanową lub nitrową; R oznacza rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla lub rodnik alkenylowy o 2–4 atomach węgla lub rodnik hydroksyalkilowy, w którym grupa alkilowa zawiera 1–4 atomy węgla.

Sposobem według wynalazku pochodne o wzorze ogólnym 1, wytwarza się, działając 1-chlorokarbonylopi-perazyne o wzorze ogólnym 2, w którym R jest określone jak poprzednio, na sól alkaliczną, ewentualnie wytworzoną „in situ”, z produktu o wzorze ogólnym 3, w którym A ma wyżej podane znaczenie.

Na ogół reakcji dokonuje się w bezwodnym rozpuszczalniku organicznym takim, jak benzen, czterowodorofuran lub dwumetyloformamid, w temperaturze poniżej 50°C.

Pochodną dwutiino [1,4] [2,3-c]pirolu o wzorze ogólnym 3 można otrzymać za pomocą częściowej redukcji imidu o wzorze ogólnym 4, w którym A jest określony jak poprzednio.

Na ogół redukcji dokonuje się za pomocą borowodorku alkalicznego w roztworze wodnoorganicznym lub organicznym.

Imid o wzorze ogólnym 4 można otrzymać za pomocą działania aminą o wzorze ogólnym 5, w którym A jest określone jak poprzednio, na bezwodnik kwasu 5,6-dwuhydro-1,4- dwutiino-dwukarboksylowego-2,3.

Na ogół reakcji dokonuje się przez ogrzewanie w rozpuszczalniku organicznym takim, jak etanol lub tlenek fenyłowy.

Bezwodnik kwasu 5,6-dwuwodoro-1,4-dwutiino-dwukarboksylowego-2,3 można wytwarzać według metody opisaną przez H.R. Schweizera, Welv. Chim. Acta, 52, 2229 (1969).

Nowe pochodne o wzorze ogólnym 1 można ewentualnie oczyszczać metodami fizycznymi takimi, jak destylacja, krystalizacja, chromatografia, lub chemicznymi na przykład przez wytwarzanie soli, jej krystalizację, a następnie rozkład w środowisku alkalicznym; w czynnościach tych natura anionu soli jest obojętna; jedynym warunkiem jest to, aby sól była dobrze określona i łatwo się krystalizowała.

Sole addycyjne według wynalazku otrzymuje się działaniem kwasów na nowe związki we właściwych rozpuszczalnikach; jako rozpuszczalniki organiczne stosuje się na przykład alkohole, eter, ketony lub rozpuszczalniki chlorowane; wytworzona sól po ewentualnym zateżeniu, wytrąca się ze swojego roztworu. Oddziela się ją poprzez filtrację lub dekantację.

Nowe pochodne wytwarzane sposobem według wynalazku, jak również ich sole addycyjne wykazują interesujące właściwości farmakologiczne. Okazały się one szczególnie czynne jako środki uspokajające, środki przeciwekonwulsyjne, rozkurczowe i nasenne.

U zwierząt (myszy) okazały się one aktywne w dawkach 5–100 mg/kg p.o., zwłaszcza w próbkach następujących:

– wstrząsy elektryczne według techniki podobnej do techniki Tedeschi i innych, *J.Pharmacol.*, 125, 28 (1959);

– konwulsja wywołana pentetrazolem według techniki bliskiej technice Everetta i Richardsa *J.Pharmacol.*, 81, 402 (1944);

– supermaksymalny szok elektryczny według techniki Swinyarda i innych *J.Pharmacol.*, 106, 319 (1952).

Szczególnie interesującymi są związki o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza rodnik fenyłowy, 2-pirydyłowy, 2-pirydazyńowy, 2-chinolinowy, 2-naftyrydyn[1,8]ylowy, podstawiony ewentualnie atomem chlorowca, lub rodnikiem alkilowym, zawierającym 1–4 atomów węgla, alkoksylowym, którego część alkilowa zawiera 1–4 atomów węgla, grupę cyjanową lub nitrową i R oznacza rodnik metylowy.

W zastosowaniu medycznym używa się nowych związków bądź w postaci zasad, bądź w postaci soli farmaceutycznie dopuszczalnych, tzn. nietoksycznych, w dawkach stosowanych.

Jako przykłady soli addycyjnych farmaceutycznie dopuszczalnych można zacytować sole kwasów mineralnych takich, jak chlorowodorki, siarczany, azotany, fosforany, lub organicznych takich, jak octany, propioniany, bursztyniany, benzoesany, fumarany, maleiniany, winiany, teofilinooctany, salicylany fenolfaleiniany, metyleno-dwu- β -oksynaftoesany, bądź pochodne soli, wytworzone z tych kwasów.

Przykład I. 15,0 g roztworu 6-/5-chloropirydylo-2-/5- hydrokso-7-okso-2,3,6,7-czterowodoro -dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu w 150 cm³ bezwodnego czterowodorofuranu potraktowano w ciągu 15 minut w temperaturze około 10–50°C, chlorowodorkiem sodu w ilości 1,44 g, po czym dodano w temperaturze 5°C roztworu 24,4 g 1-chloroketo-4-metylopiperazyny w 200 ml bezwodnego czterowodorofuranu. Mieszanie reakcyjne mieszano przez 4 godziny w temperaturze 5°C. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg) rozpuszczono osad w 450 ml eteru. Roztwór eterowy szybko wyekstrahowano dwukrotnie 1 n roztworem kwasu metanosulfonowego z lodu, używając w sumie 500 ml roztworu tego kwasu. Wodne roztwory zalkalizowano dodatkiem 100 ml 10 N ługu sodowego. Wydzielony przez wysolenie olej wyekstrahowano najpierw 250 ml chloru metylenu, a następnie 300 ml eteru.

Połączone ekstrakty organiczne przemyci pięciokrotnie wodą destylowaną, stosując łącznie 250 ml wody, wysuszono nad bezwodnym siarczanem sodu, potraktowano 0,1 g węgla roślinnego i odparowano. Otrzymane kryształy (18,0 g, temperatura topnienia 170°C) rozpuszczono w 225 ml wrzącego etanolu. Po filtracji wrzącego roztworu, a następnie po trzygodzinnym ochładzaniu do 2°C, wytrącające się kryształy odsączono, przemyci trzykrotnie, stosując łącznie 45 cm³ oziębionego etanolu (z lodu) i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem 20 mm Hg. Otrzymano 15,6 g 6-/5-chloropirydylo-2-/5-[4-metylopiperazynyl-2/karboksy]-7-okso-2,3,6,7- czterowodorodwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu topniejącego w temperaturze 180°C.

Surowiec wyjściowy 6-/5-chloropirydylo-2-/5- hydrokso-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirol otrzymano w sposób następujący:

Bezwodnik kwasu 5,6-dwuwodoro-dwutiino-1,4-dwukarboksylowego-2,3 o temperaturze topnienia 113°C przygotowano według H.R.Schweizera, *Helv. Chim. Acta*, 52, 2229 (1969).

51,0 g 6-/5-chloro-pirydylo-2-/5,7-dwuokso-2,3,6,7- czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu o temperaturze topnienia 205°C wytworzono, działając 24,0 g 2-amino-5-chloropirydyną na 35,1 g bezwodnika kwasu 5,6-dwuwodoro-dwutiino- 1,4-dwukarboksylowego-2,3 w tlenku fenyłu, w temperaturze 200°C, w obecności 1 ml bezwodnego kwasu octowego.

49,8 g 6-/5-chloro-pirydylo-2/-5-hydroksy-7-okso-2,3,6,7-czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu o temperaturze topnienia 200°C wytworzono działając 6,9 g borowodoru potasu na 51,0 g 6-/5-chloro-pirydylo-2/-6,7-dwuokso-2,3,6,7-czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu w bezwodnym metanolu, w temperaturze około 20°C.

Przykład II. Roztwór 6,0 g 5-hydroksy-7-okso-6-/pirydylo-2/-2,3,6,7-czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu w 60 ml bezwodnego czterowodorofuranu traktowano w ciągu 17 minut w temperaturze 5–10°C ilością 0,64 g wodoru sodowego, po czym dodano w temperaturze 5°C roztworu 11,0 g 1-chloroketo-4-metylo-piperazyny w 80 ml bezwodnego czterowodorofuranu. Mieszaninę reakcyjną mieszano w ciągu 4 godzin w temperaturze 5°C. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem 20 mm Hg, pozostały osad rozpuszczono w 300 ml eteru. Roztwór eterowy przemyto trzykrotnie 1 n roztworem sody, stosując łącznie 450 ml roztworu sody, a następnie trzykrotnie wodą destylowaną, stosując łącznie 300 ml wody, po czym potraktowano 0,1 g węgla drzewnego, wysuszono nad bezwodnym węglanem potasu, przesączono i odparowano rozpuszczalnik.

Osad w ilości 7,6 g o temperaturze topnienia 145°C rozpuszczono w 20 ml wrzącego etanolu. Po dwóch godzinach ochładzania do 2°C i wytrąceniu się kryształów, osad odsączono, przemyto dwukrotnie etanolem oziębionym na lodzie, stosując łącznie 12 ml etanolu i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem 20 mm Hg. Otrzymano 3,9 g 5-/4-metylo-piperazynylo-1/karbonyloksy-7-okso-6-/pirydylo-2/-2,3,6,7-czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]-pirol topniejący w 150°C.

Surowiec wyjściowy, 5-hydroksy-7-okso-6-/pirydylo-2/-2,3,6,7, -czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirol wytworzono w sposób następujący:

– 92,0 g 5,7-dwuokso-6-/pirydylo-2/-2,3,6,7- czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu (temperatura topnienia = 210°C), wytworzono działając 37,6 g 2-aminopirydyny na 75,0 g bezwodnika kwasu 5,6-dwuwodorodwutiino-1,4- dwukarboksylowego-2,3 w tlenku fenylu w temperaturze 200°C, w obecności 0,7 cm³ bezwodnego kwasu octowego.

– 67,0 g 5-hydroksy-7-okso-6-/pirydylo-2/-2,3,6,7-czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu o temperaturze topnienia 160°C wytworzono działając 14,3 g borowodoru potasu na 92,0 g 5,7-dwuokso-6-/pirydylo-2/-2,3,6,7-czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu w metanolu bezwodnym w temperaturze około 20°C.

Przykład III. Roztwór 8,9 g 5-hydroksy-6/6-metoksypirydazynylo-2/-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu traktowano przez 30 minut w 90 ml bezwodnego czterowodorofuranu, w temperaturze 15–20°C ilością 0,87 g wodoru sodu po czym dodano w temperaturze 5°C roztwór 19,5 g 1-chloroketo-4-metylopiperazyny w 120 ml bezwodnego czterowodorofuranu. Mieszaninę reakcyjną mieszano przez 4 godziny w temperaturze 5°C. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem 20 mm Hg, osad rozpuszczono w 150 ml 1 n wodnego roztworu kwasu metanosulfonowego oziębionego lodem. Roztwór kwasu przemyto szybko dwukrotnie eterem o łącznej ilości 100 ml, po czym zalkalizowano przez dodanie 25 ml 10 N ługu sodowego.

Wydzielony przez wysolenie olej wyekstrahowano trzy razy chlorkiem metylenu o łącznej ilości 300 ml. Połączone ekstrakty przemyto dwukrotnie wodą destylowaną o łącznej ilości 100 ml, wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu i odparowano. Otrzymano kryształki (8,7 g; temperatura topnienia 196–198°C) rozpuszczono w 300 ml wrzącego etanolu. Po przefiltrowaniu wrzącego roztworu oraz po trzygodzinnym ochładzaniu do temperatury 2°C, pojawiające się kryształki oddzielono drogą filtracji, przemyto trzy razy etanolem ochłodzonym lodem o łącznej ilości 45 ml oraz wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem 20 mm Hg. Otrzymano 7,7 g 6-/6-metoksypirydazynylo-3/-5[4-metylopiperazynylo-1/karboksylo]-7-okso-2,3,6,7-czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu topniejącego w temperaturze 200°C.

Wyjściowy 5-hydroksy-6/6-metoksypirydazynylo-3/-7-okso-2,3,6,7-czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirol wytwarzano w sposób następujący:

– 16,0 g 5,7-dwuokso-6-/6-metoksypirydazynylo-3/-2,3,6,7- czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu o temperaturze topnienia 173°C otrzymano działając 12,5 g 3-amino-6-metoksypirydazyny na 18,8 g bezwodnika kwasu 5,6-dwuwodoro-dwutiino-1,4-dwukarboksylowego-2,3 w tlenku fenylu w temperaturze 200°C, w obecności 0,5 cm³ bezwodnego kwasu octowego.

– 12,1 g 5-hydroksy-6/6-metoksypirydazynylo-3/-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu, o temperaturze wrzenia 206–208°C, wytworzono działając 2,25 g borowodoru potasu na 16,0 g 5,7-dwuokso-6/6-metoksypirydazynylo-3/-2,3,6,7-czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu w bezwodnym metanolu do temperatury około 20°C.

Przykład IV. Zawiesinę 18,5 g 5-hydroksy-7-okso-6-fenilo-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu w 100 ml bezwodnego toluenu traktowano przez 10 minut w temperaturze 20–30°C, ilością 35 ml

2,2 N metanolowego roztworu metylanu sodowego. Otrzymany roztwór odparowano w temperaturze poniżej lub równej 30°C pod zmniejszonym ciśnieniem 20 mm Hg. Osad rozpuszczono w 200 ml bezwodnego toluenu i traktowano przez 5 godzin w temperaturze 5°C roztworem 28,5 g 1-chloroketo-4-metylo- piperazyny w 100 ml bezwodnego toluenu. Roztwór toluenowy przemyto ilością 200 ml 1 N roztworu sody, 100 ml wody destylowanej, wysuszono nad węglanem potasu i odparowano w temperaturze niższej, lub równej 50°C, pod zmniejszonym ciśnieniem 20 mm Hg.

Otrzymaną pozostałość oleistą (30,0 g) potraktowano 170 ml tlenku izopropylu. Po zdekantowaniu rozpuszczalnika, pozostałą żywicę rozpuszczono w 60 ml wrzącego etanolu. Po dwugodzinym chłodzeniu do temperatury 2°C wytrącone kryształki oddzielono drogą filtracji, przemyto dwa razy 10 ml etanolu oziębionego lodem i wysuszono pod ciśnieniem zmniejszonym 20 mm Hg. Otrzymano 6,2 g 5-[4-metylopiperazynylo-1/-karbonyloksy]-7-okso-6-fenilo-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu topniejącego w temperaturze 140–142°C.

Substancję wyjściową 5-hydroksy-7-okso-6-fenilo-2,3,6,7- czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirol wytworzono w sposób następujący:

– 5,7-dwuokso-6-fenilo-2,3,6,7-czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirol o temperaturze topnienia 184°C otrzymano według H.R. Schweizera, *Helv. Chim. Acta.* 52, 2233 (1969).

– 94,2 g 5-hydroksy-7-okso-6-fenilo-2,3,6,7- czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu o temperaturze topnienia 166°C wytworzono działając 15,0 borowodoru potasu na 97,7 g 5,7-dwuokso-6-fenilo-2,3,6,7- czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu w bezwodnym metanolu w temperaturze około 20°C.

Przykład V. Działając jak w przykładzie II, lecz stosując 14,0 g 5-hydroksy-6/5-metylopirydylo-2/-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu, 1,45 g wodoru sodu oraz 16,25 g 1-chloroketo-4-metylopiperazyny w 250 cm³ bezwodnego czterowodorofuranu w przeciągu 6 godzin w temperaturze 5°C, otrzymano 13,1 g 5-[4-metylopiperazynylo-1/-karbonyloksy]-6/5-metylopirydylo-2/-7-okso-2,3,6,7-czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu topniejącego po krystalizacji z etanolu w temperaturze 169–170°C.

Wyjściowy 5-hydroksy-6/5-metylopirydylo-2/-7-okso-2,3,6,7-czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirol wytworzono w sposób następujący:

– 41,3 g 5,7-dwuokso-6/5-metylopirydylo-2/-2,3,6,7- czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu, o temperaturze topnienia 250°C otrzymano działając 21,6 g 2-amino-5-metylopirydyny na 37,6 g bezwodnika kwasu 5,6-dwuowodoro- dwutiino[1,4]dwukarbonylowego-2,3 w 100 ml tlenku fenylu w temperaturze 200°C w przeciągu 2 godzin, w obecności 0,5 ml bezwodnego kwasu octowego.

– 23,5 g 5-hydroksy-6/5-metylopirydylo-2/-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu o temperaturze topnienia 198–200°C otrzymano, działając 4,3 g borowodoru potasu na 27,8 g 5,7-dwuokso-6/5-metylopirydylo-2/-2,3,6,7-czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu w 350 ml metanolu bezwodnego w temperaturze około 25°C.

Przykład VI. Działając jak w przykładzie I, lecz wychodząc z 20,2 g 5-hydroksy-6/5-nitropirydylo-2/-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu, 1,85 g wodoru sodowego oraz 21,2 g chlorokarbonylo-1-metylo-4-piperazyny w 300 cm³ czterowodorofuranu bezwodnego i prowadząc reakcję w czasie 4 godzin w temperaturze 5°C, otrzymano 11,0 g 5-[4-metylopiperazynylo-1/-karbonyloksy]-6/5- nitropirydylo-2/-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu topniejącego po rekrystalizacji w mieszaninie dwumetyloformamid-etanol w stosunku 1:1, w temperaturze 245°C.

Wyjściowy 5-hydroksy-6/5-nitropirydylo-2/-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirol wytworzono w sposób następujący:

– 2-amino-5-nitropirydynę o temperaturze topnienia 186–188°C spreparowano według W.T. Caldwell i E.C. Kornfelda, *J. Am. Chem. Soc.*, 64, 1695 (1942).

– 10,9 g 5,7-dwuokso-6/5-nitropirydylo-2/-2,3,6,7- czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu o temperaturze topnienia 288°C otrzymano działając 13,9 g 2-amino-5-nitropirydyny na 18,8 g bezwodnika kwasu dwuwodoro-5,6- dwutiino[1,4]dwukarbonylowego-2,3 w 50 ml tlenku fenylu w 190°C w czasie 1/2 godziny, w obecności 0,4 cm³ bezwodnego kwasu octowego.

– 28,4 g 5-hydroksy-6/5-nitropirydylo-2/-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu o temperaturze topnienia 200°C otrzymano, działając 18,6 g borowodoru potasu na 36,0 g 5,7-dwuokso-6/5-nitropirydylo-2/-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu w 1000 ml bezwodnego metanolu w temperaturze 25–30°C.

Przykład VII. Działając jak w przykładzie II, lecz wychodząc z 14,6 g 6/5-cyjano-pirydylo-2/-5-hydroksy-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu, 1,45 g wodoru sodu i 16,25 g 1-chloroketo-4-metylopiperazyny w 250 ml bezwodnego czterowodorofuranu i prowadząc reakcję przez 6 godzin w tempera-

turze 5°C, otrzymano 6,7 g 6-/5-cyjanopirydylo-2-/5-[4-metylopiperazylo-1/karbonyloksy]-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu topniejącego po rekrytalizacji w acetonitrylu, w temperaturze 220°C.

Substancję wyjściową 6-/5-cyjanopirydylo-2-/5-hydroksy-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu wytworzono w sposób następujący:

– 2-amino-5-cyjanopirydynę o temperaturze topnienia 164°C otrzymano metodą P.Z.Gregory et coll., J.Chem.Soc., (1947), 87.

– 49,6 g 6-/5-cyjanopirydylo-2-/5,7-dwuokso-2,3,6,7-czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu o temperaturze topnienia 278°C otrzymano, działając 32,0 g 2-amino-5-cyjanopirydyny na 50,5 g bezwodnika kwasu 5,6-dwuwodoro-dwutiino[1,4] dwukarboksylowego-2,3 w 150 cm³ tlenku fenylu, w temperaturze 200°C w ciągu 2 godzin, w obecności 0,5 cm³ bezwodnego kwasu octowego.

– 35,0 g 6-/5-cyjanopirydylo-2-/5-hydroksy-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu o temperaturze topnienia 236°C otrzymano działając 6,6 g borowodorku potasu na 43,5 g 6-/5-cyjanopirydylo-2-/5,7-dwuokso- 2,3,6,7-czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu, w 450 ml bezwodnego metanolu, w temperaturze około 25°C.

Przykład VIII. Działając jak w przykładzie I, lecz wychodząc z 15,5 g 5-hydroksy-6-/3-nitrofenylo/-7-okso-2,3,6,7-czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu; 1,45 g wodoru sodu i 24,3 g 1-chloroketo-4-metylopiperazyny w 250 cm³ czterowodorofuranu bezwodnego i prowadząc reakcję 3 godziny w temperaturze 5°C, otrzymano 12,9 g 5-[4-metylopiperazylo-1/karbonyloksy]- 6-/3-nitrofenylo/-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu topniejącego w temperaturze 180°C po rekrytalizacji w octanie etylowym.

Substrat wyjściowy, 5-hydroksy-6-/3-nitrofenylo/-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu wytworzono w sposób następujący:

– 6-/3-nitrofenylo/-5,7-dwuokso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino [1,4] [2,3-c]pirol o temperaturze 214°C otrzymano metodą opisaną przez H.R.Schweizera, Helv.Chim. Acta, 52, 2233 (1969).

– 55,5 g 5-hydroksy-6-/3-nitrofenylo/-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu o temperaturze topnienia 220°C otrzymano działając 11,0 g borowodorku potasu na 68,0 g 6-/3-nitrofenylo/-5,7-dwuokso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu w 800 ml bezwodnego metanolu w temperaturze około 25°C.

Przykład IX. Działając jak w przykładzie I, lecz wychodząc z 15,0 g 6-/3-chlorofenylo/ 5-hydroksy-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu, 1,32 g wodoru sodu i 12,5 g 1-chloroketo-4- metylopiperazyny w 200 ml bezwodnego czterowodorofuranu i prowadząc reakcję półtorej godziny w temperaturze 5°C, otrzymano 8,9 g 6-/3-chlorofenylo/-5/[4- metylopiperazylo-1/karbonyloksy]-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu topniejącego w 140°C, po rekrytalizacji w układzie octan etylu – tlenek izopropylu w stosunku objętościowym 1 : 1.

Substrat wyjściowy, 6-/3-chlorofenylo/-5-hydroksy-7-okso-2,3,6,7-czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirol otrzymano w sposób następujący:

– 39,1 g 6-/3-chlorofenylo/-5,7-dwuokso-2,3,6,7-czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu o temperaturze topnienia 160°C otrzymano działając pod chłodnicą zwrotną 19,7 g 3-chloroaniliny na 28,2 g bezwodnika kwasu 5,6-dwuwodoro-dwutiino[1,4] dwukarboksylowego-2,3 w 225 ml bezwodnego etanolu w czasie 6 godzin, w obecności 0,45 ml bezwodnego kwasu octowego.

– 23,0 g 6-/3-chlorofenylo/-5-hydroksy-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu o temperaturze topnienia 172°C otrzymano działając 3,6 g borowodorku potasu na 26,0 g 6-/3-c-chlorofenylo/-5,7-dwuokso- 2,3,6,7-czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu w 250 ml bezwodnego metanolu w temperaturze około 25°C.

Przykład X. Działając jak w przykładzie I, lecz wychodząc z 18,0 g 6-/4-chlorofenylo/-5-hydroksy-7-okso-2,3,6,7-czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu, 1,6 g wodoru sodu i 15,0 g 1-chloroketo-4-metylopiperazyny, w 240 cm³ bezwodnego czterowodorofuranu, w ciągu pół godziny w temperaturze 5°C, otrzymano 17,1 g 6-/4-chlorofenylo/-5 [4-metylopiperazylo-1/ karbonyloksy]-4-okso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu topniejącego w 178°C, po rekrytalizacji w acetonitrylu.

Substancję wyjściową, 6-/4-chlorofenylo/-5-hydroksy-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu wytworzono w sposób następujący:

– 6-/4-chlorofenylo/-5,7-dwuokso-2,3,6,7-czterowodoro-dwutiino- [1,4] [2,3-c]pirol o temperaturze topnienia 180°C otrzymano metodą opisaną przez H.R.Schweizera, Helv. Chim. Acta, 52, 2233 (1969).

– 24,5 g 6-/4-chloro-fenylo/-5-hydroksy-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu o temperaturze topnienia 198°C, otrzymano działając 4,0 g borowodorku potasu na 30,0 g 6-/4-chlorofenylo/-5,7-dwuokso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu, w 300 ml bezwodnego metanolu, w temperaturze około 25°C.

Przykład XI. Do zawiesiny 1,35 g wodoru sodu w 250 ml bezwodnego czterowodorofuranu dodano w czasie pół godziny, w temperaturze 15–20°C, 9,0 g 6/7-chlorochinolilo-2/-5-hydroksy-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu. Mieszaninę reakcyjną rozcieńczono 50 ml dwumetyloformamidu bezwodnego. Po 30 minutach dodano na nowo przy temperaturze 15°C, 9,0 g 6/7-chlorochinolilo-2/-5-hydroksy-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu, po czym w temperaturze 5°C, 25,0 g 1-chloroketo-4-metylopi-perazyny w roztworze 150 ml czterowodorofuranu bezwodnego. Mieszaninę reakcyjną mieszano cztery godziny w temperaturze 5°C. Po odparowaniu czterowodorofuranu pod zmniejszonym ciśnieniem 20 mm Hg mieszaninę reakcyjną potraktowano 500 ml wody. Powstały osad żywicy oddzielono drogą filtracji i przeniesiono do 350 ml 2 N wodnego roztworu kwasu metanosulfonowego, ochłodzonego na lodzie. Roztwór wodny oziębionego lodem kwasu przefiltrowano, a następnie zalkalizowano przez dodanie 10 N ługu sodowego.

Wydzielony na skutek wysalania olej wyekstrahowano trzykrotnie chlorkiem metylenu, stosując łącznie 600 ml chlorku metylenu. Roztwór organiczny przemyto trzykrotnie (łącznie 450 ml) wodą destylowaną, wysuszono nad bezwodnym siarczanem sodu, potraktowano 1,0 g węgla odbarwiającego i odparowano. Otrzymaną pozostałość częściowo skryształizowaną (13,3 g) rozpuszczono w 170 ml wrzącego acetonitrylu. Po dwóch godzinach ochładzania do temperatury 2°C, wytrącone kryształy oddzielono drogą filtracji, przemyto dwukrotnie (łącznie 40 ml) acetonitrylem oziębionym lodem i wysuszono pod ciśnieniem zmniejszonym 20 mm Hg. Otrzymano 6,9 g 6/7-chlorochinolilo-2/-5 [4-metylopi-perazynylo-1/karbonyloksy]-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu topniejącego w temperaturze 192°C.

Substancję wyjściową, 6/7-chlorochinolilo-2/-5-hydroksy-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirol wytworzono w sposób następujący:

– 2,7-dwuchlorochinoliny otrzymano metodą opisaną przez R.E.Lutza et cell. J.Amer.Chem.Soc., 68, 1322 (1946).

– 10 g 2-amino-7-chlorochinoliny o temperaturze topnienia 175°C wytworzono przez ogrzewanie w autoklawie, w temperaturze 125°C, w przeciągu 25 godzin mieszaniny 36,7 g 2,7-dwuchlorochinoliny oraz 700 ml 16 N wody amoniakalnej.

– 5,6 g 6/7-chlorochinolilo-2/-5,7-dwuokso-2,3,6,7- czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu o temperaturze topnienia 250°C wytworzono działając 3,6 g 2-amino-7-chlorochinoliny na 3,8 g bezwodnika kwasu 5,6-dwuowodoro- dwutiino[1,4]dwukarboksylowego-2,3 w 10 ml tlenku fenylu, w temperaturze 200°C w przeciągu 45 minut, w obecności 0,05 ml bezwodnego kwasu octowego.

– 5,3 g 6/7-chlorochinolilo-2/-5-hydroksy-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu o temperaturze topnienia 222°C otrzymano, działając 0,65 g borowodoru potasu na 5,6 g 6/7-chlorochinolilo-2/-5,7-dwuokso- 2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu w 60 ml bezwodnego metanolu w temperaturze około 25°C.

Przykład XII. Zawiesinę 1,11 g wodoru sodu w 120 ml bezwodnego czterowodorofuranu potraktowano w ciągu 20 minut w temperaturze 10–15°C ilością 11,6 g 6/5-chloropirydylo-2/-5-hydroksy-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu, po czym dodano w temperaturze 5°C, roztwór 20,4 g 1-chloroketo-4-etylopi-perazyny w 160 ml bezwodnego czterowodorofuranu. Mieszaninę reakcyjną mieszano 4 godziny w temperaturze 5°C. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem 20 mm Hg, osad rozpuszczono w 400 ml eteru. Roztwór eterowy przemyto dwukrotnie (łącznie 300 ml) 1 N roztworem sody oziębionym lodem, trzykrotnie (łącznie 300 ml) wodą destylowaną, potraktowano 0,2 g węgla odbarwiającego, wysuszono nad bezwodnym siarczanem sodu, przefiltrowano i odparowano.

Osad (13,8 g, temperatura topnienia 140°C) rozpuszczono w 25 ml wrzącego etanolu. Po trzygodzinnym ochładzaniu do temperatury 2°C, wytrącone kryształy oddzielono poprzez filtrację, przemyto dwukrotnie (łącznie 20 ml) etanolem z lodu i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem 20 mm Hg. Otrzymano 4,9 g 6/5-chloropirydylo-2/-5[4-etylopi-perazynylo-1/karbonyloksy]-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu topniejącego w temperaturze 163°C.

Substrat, 6/5-chloropirydylo-2/-5-hydroksy-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirol wytworzono tak, jak to opisano w przykładzie I.

1-chloroketo-4-etylopi-perazynę można wytwarzać działaniem 58,4 g fosgenu na 40,0 g 1-etylopi-perazyny w 700 ml toluenu, w temperaturze 0–50°C, po wyizolowaniu dwuchlorowodoru (temperatura topnienia 240°C), uwalnia się zasadę w znany sposób i poddaje ją destylacji. Otrzymuje się 25,7 g 1-chloroketo-4-etylopi-perazyny o temperaturze wrzenia 87°C (przy 0,2 mm Hg).

Przykład XIII. Postępując w sposób opisany w, przykładzie XII, lecz wychodząc z odpowiednich substratów wytworzono 6/5-chloropirydylo-2/-5[4-izopropylopi-perazynylo-1/karbonyloksy]-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirol o temperaturze topnienia 156°C.

Przykład XIV. Postępując w sposób opisany w przykładzie XII, lecz wychodząc z odpowiednich substratów wytworzono 5-[-4-allilopiperazylo/karbonyloksy]-6/5-chloropirydylo-2/-7-okso-2,3,6,7- czterowodorodwutiino[1,4] [2,3-c]pirol o temperaturze topnienia po rekrytalizacji z etanolu, 130°C.

Przykład XV. Postępując jak w przykładzie XII, lecz wychodząc z odpowiednich substratów otrzymano 6-5-chloropirydylo-2/-5-[-4/-2-hydroksyetylo/piperazylo-1]karbonyloksy-7-okso-2,3,6,7- czterowodorodwutiino[1,4] [2,3-c]pirol o temperaturze topnienia, po rekrytalizacji z acetonitrylu, 154°C.

Przykład XVI. Do zawiesiny 0,8 g wodoru sodu w 125 ml bezwodnego dwumetyloformamidu dodano w temperaturze 0°C 8,45 g 5-hydroksy-6-naftyrydyn [1,8]ylo-2/-7-okso-2,3,6,7- czterowodorodwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu. Mieszaninę reakcyjną mieszało pół godziny w temperaturze 0°C, po czym dodano 8,45 g 1-chloroketo-4-metylopiperazyliny w roztworze 50 ml dwumetyloformamidu bezwodnego. Po dwóch i pół godzinach mieszania w temperaturze 5°C, mieszaninę reakcyjną rozcieńczono w 500 ml wody z lodem. Wytrącony osad oddzielono przez filtrację, przemyto czterokrotnie (łącznie 200 ml) wodą destylowaną, dwa razy (łącznie 50 ml) eterem, po czym rozpuszczono w 300 ml chlorku metylenu.

Warstwę organiczną przemyto czterokrotnie (łącznie 160 ml) wodą destylowaną, wysuszono nad bezwodnym siarczanem sodu, potraktowano 0,2 g węgla odbarwiającego i odparowano. Gdy tylko pozostały roztwór osiągał objętość 50 ml, dodano 200 ml wrzącego acetonitrylu. Po dwugodzinnym ochłodzeniu do temperatury 2°C wytrącone kryształy oddzielono drogą filtracji, przemyto trzykrotnie (łącznie 15 ml) acetonitrylem mroźnym i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem 20 mm Hg. Tak wyizolowane kryształy (8,0 g) rozpuszczono w 270 ml wrzącego acetonitrylu, dodano 0,2 g węgla odbarwiającego i przefiltrowano. Po 24-godzinnym ochłodzeniu do temperatury 2°C wytrącone kryształy oddzielono drogą filtracji, przemyto trzykrotnie (łącznie 10 ml) zamrożonym acetonitrylem i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem 20 mm Hg. W ten sposób otrzymano 5,8 g 5-[-4-metylo-piperazylo-1/karbonyloksy]-6-naftyrydyn[1,8]ylo-2/-7-okso-2,3,6,7- czterowodorodwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu topniejącego w temperaturze 255°C.

Substancję wyjściową 5-hydroksy-6-naftyrydyn[1,8]ylo-2/-7-okso-2,3,6,7- czterowodorodwutiino[1,4] [2,3-c]pirol wytworzono w sposób następujący:

– 2-amino-naftyrydynę[1,8] o temperaturze topnienia 142°C otrzymano metodą opisaną przez W.W.Padler i Th.J.Kress'a J.Org.Chem., 33, 1384 (1968).

– 16,0 g 5,7-dwuokso-6-naftyrydyn[1,8]ylo-2/-2,3,6,7- czterowodorodwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu o temperaturze topnienia 200°C otrzymano działając 8,65 g 2-amino-naftyrydyny[1,8] na 22,0 g bezwodnika kwasu 5,6-dwuowodorodwutiino[1,4]dwukarboksylowego-2,3 wytworzonego metodą H.R.Schweizera, Helv.Chem.Acta, 52, 2229, (1969) w 70 ml tlenku fenylu, w temperaturze 150°C w czasie 1/2 godziny, w obecności 0,4 cm³ bezwodnego kwasu octowego.

– 13,0 g 5-hydroksy-6-naftyrydyn[1,8]ylo-2/-7-okso-2,3,6,7- czterowodorodwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu o temperaturze topnienia 260°C wytworzono działając 2,15 g borowodoru sodowego na 18,0 g 5,7-dwuokso-6-naftyrydyn[1,8]ylo-2/-2,3,6,7- czterowodorodwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu w 200 ml bezwodnego czterowodorofuranu i dodając stopniowo 80 ml bezwodnego metanolu w temperaturze nie przekraczającej 40°C.

Przykład XVII. Do zawiesiny 1,2 g wodoru sodowego w 120 ml bezwodnego dwumetyloformamidu dodano w temperaturze 0°C 11,9 g 6-chloro-5-naftyrydyn[1,8]ylo-2/-5-hydroksy-7-okso-2,3,6,7- czterowodorodwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu. Mieszaninę reakcyjną mieszało jedną godzinę w temperaturze 5°C, po czym dodano 16,6 g roztworu 1-chloroketo-4-metylo-piperyzyny w 80 ml bezwodnego dwumetyloformamidu. Po 2,5 godzinach mieszania przy 5°C, strącone kryształy oddzielono przez filtrację i przemyto dwa razy 60 ml eteru. Tak wydzielony produkt rozpuszczono w 200 ml 2 N wodnego roztworu kwasu metanosulfonowego z lodu. Kwaśny roztwór wodny przemyto 80 ml eteru i zalkalizowano dodaniem w nadmiarze 10 N ługu sodowego.

Wysoloną ciecz oleistą wyekstrahowano dwa razy (łącznie 400 ml) chlorku metylenu. Warstwę organiczną przemyto trzykrotnie (łącznie 240 ml) wodą destylowaną, wysuszono nad bezwodnym siarczanem sodu, potraktowano 0,2 g węgla odbarwiającego i odparowano. Otrzymane kryształy (10,1 g, temperatura topnienia 238°C) rozpuszczono we wrzącej mieszaninie 200 ml acetonitrylu z 180 ml chlorku metylenu; po oddestylowaniu chlorku metylenu oraz po godzinnym ochłodzeniu do 2°C wytrącone kryształy oddzielono drogą filtracji, przemyto dwa razy (łącznie 40 ml) acetonitrylem i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem 20 mm Hg. W ten sposób otrzymano 8,0 g 6-5-chloro-naftyrydyn[1,8]ylo-2/5 [-4-metylopiperazylo-1/karbonyloksy]-7-okso-2,3,6,7- czterowodorodwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu topniejącego w temperaturze 240°C.

Wyjściowy 6-5-chloronaftyrydyn[1,8]ylo-2/-5-hydroksy-7-okso-2,3,6,7- czterowodorodwutiino[1,4] [2,3-c]pirol wytworzono w sposób następujący:

– 2-amino-5-hydroksynaftyrydynę[1,8] (temperatura topnienia 300–305°C) wytworzono według S.Carboni'ego et coll., Gazz. Ital., 101, 136 (1971).

– 21,6 g 5,7-dwuokso-6/5-hydroksynaftyrydyn[1,8]ylo- 2/-2,3,6,7-czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pi-
rolu (temperatura topnienia 373°C) wytworzono działając 13,8 g 2-amino-5-hydroksynaftyrydyny[1,8] na 32,0 g
bezwodnika kwasu 5,6-dwuodoro-dwutiino[1,4]dwukarboksylowego-2,3 w 250 ml mieszaniny dwufenylu
z tlenkiem fenylu (26,5–73,5 wagowo) w temperaturze 200°C 2 godziny, w obecności 0,5 ml bezwodnego kwasu
octowego.

– 12,9 g 6/5-chloronaftyrydyn[1,8]ylo-2/-5,7-dwuokso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pi-
rolu o temperaturze topnienia 269°C wytworzono działając 10,0 g pięciochloru fosforu i 30,0 cm³ tlenochloru
fosforu na 13,6 g 5,7-dwuokso-6/5-hydroksynaftyrydyn[1,8]ylo-2/-2,3,6,7-czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]-
pirolu w temperaturze około 100°C przez jedną godzinę.

– 10,6 g 6/5-chloronaftyrydyn[1,8]ylo-2/5-hydroksy-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]-
pirolu o temperaturze topnienia 266–268°C otrzymano działając 1,40 g borowodoru sodowego na 12,90 g
6/5-chloronaftyrydyn [1,8]ylo-2/-5,7-dwuokso-2,3,6,7-czterowodoro -dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu w 120 ml bez-
wodnego czterowodorofuranu i dodając stopniowo 48 ml bezwodnego metanolu w temperaturze nieprzekraczają-
cej 37°C.

Przykład XVIII. Działając jak w przykładzie XVII, lecz wychodząc z 8,5 g 6/7-chloronaftyrydyn-
[1,8]ylo - 2/5-hydroksy-7-okso-2,3,6,7-czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu, 0,7 g wodoru sodowego
i 11,9 g 1-chloroketo -4-metylopiperazyny, w 150 ml bezwodnego dwumetyloformamidu w przeciągu 4 godzin
w temperaturze 5°C oraz rozcieńczając mieszaninę reakcyjną 1500 cm³ lodowatej wody, otrzymano 0,76 g 6/7-
chloronaftyrydyn[1,8]ylo-2/-5-[4-metylopiperazynylo-1/karbonyloksy]-7-okso-2,3,6,7-czterowodoro-dwutiino-
[1,4] [2,3-c]pirolu topniejącego po rekrytalizacji w acetonitrylu w temperaturze 280°C.

Wyjściowy 7-chloro-6/naftyrydyn[1,8]ylo-2/-5-hydroksy-7- okso-2,3,6,7-czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-
c]pirol wytworzono w sposób następujący:

– 2-amino-7-hydroksynaftyrydynę[1,8] (temperatura topnienia powyżej 360°C) wytworzono metodą opi-
saną przez S.Carboni'ego et coll., Andl.Chim. (Roma), 54, 883 (1964).

– 13,0 g 5,7-dwuokso-6/7-hydroksynaftyrydyn[1,8]ylo-2/-2,3,6,7- czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pi-
rolu o temperaturze topnienia 342°C wytworzono działając 8,0 g 2-amino-7-hydroksynaftyrydynę[1,8] na 18,8 g
bezwodnika kwasu 5,6-dwuodoro-dwutiino[1,4]dwukarboksylowego-2,3 w 150 ml mieszaniny dwufenylu i tlen-
ku fenylu (26,5–73,5 wagowo) w temperaturze 230°C w ciągu 2 godzin w obecności 0,4 ml bezwodnego kwasu
octowego.

– 9,7 g 6/7-chloronaftyrydyn[1,8]ylo-2/-5,7-dwuokso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu
o temperaturze topnienia 250°C wytworzono działając 45 ml tlenochloru fosforu na 10,6 g 5,7-dwuokso-6/7-
hydroksynaftyrydyn [1,8]ylo-2/-2,3,6,7-czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu w temperaturze około 100°C
w przeciągu 1 godziny i 45 minut w obecności 1,9 ml bezwodnego dwumetyloformamidu.

– 1,4 g 6/7-chloronaftyrydyn[1,8]ylo-2/-5-hydroksy-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]-
pirolu o temperaturze topnienia 315°C wytworzono działając 0,4 g borowodoru potasu na 1,7 g 6/7-chloronaf-
tyrydyn[1,8]ylo- 2/-5,7-dwuokso-2,3,6,7-czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu w 16 ml bezwodnego meta-
nolu temperaturze około 25–30°C.

Przykład XIX. Działając jak w przykładzie XVII, lecz wychodząc z 16,7 g 6/2-chloro-4-metylonafty-
rydyn[1,8]ylo-7/5-hydroksy-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu, 1,65 g wodoru sodowego
i 22,0 g 1-chloroketo-4-metylopiperazyny w 280 ml bezwodnego dwumetyloformamidu w przeciągu 4 godzin,
w temperaturze 5°C oraz rozcieńczając mieszaninę reakcyjną 2800 ml wody lodowatej, otrzymano 11,7 g 6/2-
chloro-4-metylonaftyrydyn[1,8]ylo-7/-5-[4-metylopiperazynylo-1/karbonyloksy]-7-okso-2,3,6,7-czterowodoro -
dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu topniejącego po rekrytalizacji w acetonitrylu w temperaturze 233°C.

Wyjściowy 6/2-chloro-4-metylonaftyrydyn[1,8] ylo-7/-5-hydroksy-7- okso-2,3,6,7- czterowodoro-dwuti-
ino[1,4] [2,3-c]pirol wytworzono w następujący sposób:

– 7 amino-2-hydroksy-4-metylonaftyrydynę[1,8] o temperaturze topnienia powyżej 400°C wytworzono
według O.Seide'go, Chem. Ber., 59, 2465 (1926).

– 14,3 g 5,7-dwuokso-6/2-hydroksy-4-metylonaftyrydyn[1,8]ylo-7/2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4]
[2,3-c]pirolu (temperatura topnienia 305°C) otrzymano działając 10,0 g 7-amino-2-hydroksy-4-metylonaftyry-
dyny[1,8] na 21,4 g bezwodnika kwasu 5,6-dwuodoro-dwutiino[1,4]dwukarboksylowego w 170 ml mieszaniny
dwufenylu i tlenku fenylu (wagowo 26,5–73,5) do temperatury 230°C w czasie 4 godzin, w obecności 0,4 cm³
bezwodnego kwasu octowego.

– 36,6 g 6/2-chloro-4-metylonaftyrydyn[1,8]ylo-7/-5,7- dwuokso- 2,3,6,7-czterowodoro-dwutiino[1,4]
[2,3-c]pirolu (temperatura topnienia 280°C) wytworzono działając 23,5 g pięciochloru fosforu i 70 ml tleno-
chloru fosforu na 35,2 g 6/2-hydroksy-4-metylonaftyrydyn[1,8]ylo- 7/-2,3,6,7-czterowodoro- dwutiino[1,4]
[2,3-c]pirolu w temperaturze topnienia około 100°C w przeciągu 2 godzin.

– 16,8 g 6-/2-chloro-4-metylnaftrydyn[1,8]ylo- 7/-5-hydroksy- 7-okso-2,3,6,7-czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu (temperatura topnienia 300°C) wytworzono działając 2,1 g borowodorku sodowego na 20,0 g 6-/2-chloro-4-metylnaftrydyn[1,8]ylo-7/-5,6- dwuokso-2,3,6,7-czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu w 200 ml bezwodnego czterowodorofuranu i dodając stopniowo 80 ml bezwodnego metanolu w temperaturze około 30°C.

Przykład XX. Działając jak w przykładzie XVII, lecz wychodząc z 5,25 g 5-hydroksy-6/7-metoksy-naftrydyn[1,8]ylo-2/- 7-okso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu, 0,45 g wodoru sodowego i 4,85 g 1-chloroketo-4-metylopiperazyny w 100 ml bezwodnego dwumetyloformamidu w czasie 3 godzin, do 5°C i rozcieńczając mieszaninę reakcyjną 500 ml wody lodowej, otrzymano 5,0 g 6-/7-metoksynaftrydyno[1,8]ylo-2/-5/[4-metylopiperazynylo- 1/karbonyloksy]-7-okso-2,3,6,7-czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu topniejącego w temperaturze 240°C, po rekrytalizacji w acetonitrylu.

Wyjściowy 5-hydroksy-6/7-metoksynaftrydyn[1,8]ylo-2/- 7-okso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirol wytworzono w sposób następujący:

– 2-acetyloamino-7-chloronaftrydynę[1,8] o temperaturze topnienia 251–253°C otrzymano sposobem opisanym przez S.Carboni'ego et coll., Gazz. Chim. Ital., 95, 1492 (1965).

– 1,0 g 2-amino-7-metoksynaftrydyny[1,8] (temperatura topnienia 156°) wytworzono działając 1,8 g metylanu sodowego na 2,2 g 2-acetyloamino-7- chloronaftrydynę[1,8] w 40 ml bezwodnego metanolu w przeciągu 1 godziny, pod chłodnicą zwrotną.

– 18,9 g 5,7-dwuokso-6-/7-metoksynaftrydyn[1,8]ylo-2/-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu o temperaturze topnienia 295°C wytworzono działając 11,4 g 2-amino-7-metoksynaftrydyny[1,8] na 24,5 g bezwodnika kwasu 5,6-dwuwodoro-dwutiino[1,4]dwukarboksylowego-2,3 w 70 ml tlenu fenylu w temperaturze 140°C, w czasie 1/2 godziny, w obecności 0,4 ml bezwodnego kwasu octowego.

– 15,1 g 5-hydroksy-6-/7-metoksynaftrydyn[1,8]ylo-2/-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu (temperatura topnienia 255°C) wytworzono działając 2,1 g borowodorku sodowego na 18,9 g 5,7-dwuokso-6-/7-metoksynaftrydyn [1,8]ylo-2/-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu w 200 ml bezwodnego czterowodorofuranu i dodając stopniowo 80 ml bezwodnego metanolu w temperaturze nie przekraczającej 40°C.

Przykład XXI. Działając jak w przykładzie XVI, lecz wychodząc z 5,9 g 5-hydroksy-6-/7-metylnaftrydyn[1,8]ylo-2/-2,3,6,7- czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu, 1,40 g wodoru sodowego i 11,5 g 1-chloroketo-4-metylopiperazyny w 77 ml bezwodnego dwumetyloformamidu w czasie 3 godzin, w temperaturze 5°C otrzymano 2,2 g 6-/7-metylnaftrydyn[1,8]ylo-2/-5-[4- metylopiperazynylo-1/karbonyloksy]-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu topniejącego w temperaturze 233°C po rekrytalizacji z etanolu.

Wyjściowy 5-hydroksy-6/7-metylnaftrydyn[1,8]ylo-2/-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirol wytworzono w sposób następujący:

– 2-amino-7-metylnaftrydynę[1,8] (temperatura topnienia 186–187°C) otrzymano sposobem opisanym przez E.U.Browna, J.Org.Chem. 30, 1607 (1965).

– 14,5 g 6-/7-metylnaftrydyn[1,8]ylo-2/-5,7-dwuokso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu (temperatura topnienia 285°C) otrzymano działając 12,0 g 2-amino-7-metylnaftrydyny [1,8] na 17,4 g bezwodnika kwasu 5,6-dwuwodoro-dwutiino[1,4]dwukarboksylowego-2,3 w 75 ml tlenu fenylu w temperaturze 140°C w przeciągu 3,5 godzin, w obecności 1,5 cm³ bezwodnego kwasu octowego.

– 10,1 g 5-hydroksy-6-/7-metylnaftrydyn[1,8]ylo-2/-7-okso- 2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu (temperatura topnienia 275°C) otrzymano, działając 1,7 g borowodorku sodowego na 14,5 g 6-/7-metylnaftrydyn [1,8]ylo-2/5,7-dwuokso-2,3,6,7-czterowodoro -dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu w 150 ml bezwodnego czterowodorofuranu, dodając stopniowo 60 ml bezwodnego metanolu w temperaturze nie przekraczającej 44°C.

Przykład XXII. Działając jak w przykładzie XVII, lecz wychodząc z 11,8 g 5-hydroksy-6-/5-metylnaftrydyn[1,8]ylo-2/- 7-okso-2,3,6,7-czterowodoro- dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu, 1,1 g wodoru sodowego i 11,6 g chloroketo- 4-metylopiperazyny w 250 ml bezwodnego dwumetyloformamidu w przeciągu 1 godzin w temperaturze 5°C i rozcieńczając mieszaninę reakcyjną ilością 750 ml wody lodowej, otrzymano 4,5 g 6-/5-metylnaftrydyn[1,8]ylo-2/-5/[4-metylopiperazynylo-1/karbonyloksy]-7-okso-2,3,6,7-czterowodoro-dwutiino-[1,4] [2,3-c]pirolu topniejącego w temperaturze 200°C po rekrytalizacji w etanolu.

Wyjściowy 5-hydroksy-6-/5-metylnaftrydyn[1,8]ylo-2/- 7-okso- 2,3,6,7-czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirol wytworzono w sposób następujący:

– 2-amino-5-metylnaftrydynę[1,8] (temperatura topnienia 297°C) otrzymano stosując metodę opisaną przez E.U.Browna J.Org.Chem., 30, 1609 (1965).

– 15,1 g 6/5-metylnaftyrydyn[1,8]ylo-2/-5,7 -dwuokso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu (temperatura topnienia 275°C) otrzymano, działając 9,6 g 2-amino-5-metylnaftyrydyną[1,8] na 22,8 g bezwodnika kwasu 5,6-dwuowodoro-dwutiino[1,4] dwukarboksylowego-2,3 w 50 ml tlenu fenylu w temperaturze 140°C, w czasie 3 godzin, w obecności 0,5 cm³ bezwodnego kwasu octowego.

– 11,0 g 5-hydroksy-6/5-metylnaftyrydyn[1,8]ylo-2/7-okso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu (temperatura topnienia 280°C) wytworzono działając 1,85 g borowodoru sodowego na 16,0 g 6/5-metylnaftyrydyn[1,8]ylo-2/-5,7- dwuokso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu w 200 ml bezwodnego czterowodorofuranu i dodając stopniowo 80 ml bezwodnego metanolu w temperaturze nieprzekraczającej 40°C.

P r z y k ł a d XXIII. Działając jak w przykładzie XVI, lecz wychodząc z 15,0 g 5-hydroksy-6-2,4-dwumetylnaftyrydyn[1,8]ylo-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu, 1,15 g wodoru sodowego i 13,8 g 1-chloroketo-4-metylopiperazyny w 250 ml bezwodnego dwumetyloformamidu w przeciągu 4 godzin w temperaturze 5°C, otrzymano 1,9 g 6/2,4-dwumetylnaftyrydyn[1,8]ylo-7/-5-[4-metylopiperazynylo-1/karbonyloksy]-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu topniejącego po rekryształizacji z etanolu w temperaturze 223–224°C.

Wyjściowy 5-hydroksy-6/2,4-dwumetylnaftyrydyn[1,8]ylo-7/-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirol wytworzono w sposób następujący:

– 7-amino-2,4-dwumetylnaftyrydynę[1,8] (temperatura topnienia 225–226°C) wytworzono metodą J. Berszteina et coll., J. Am. Chem. Soc., 69, 1151 (1947).

– 25,0 g 6/2,4-dwumetylnaftyrydyn[1,8]ylo-7/-5,7-dwuokso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu (temperatura topnienia 275–280°C) wytworzono działając 17,3 g 7-amino-2,4-dwumetylnaftyrydyną[1,8] na 22,5 g bezwodnika kwasu 5,6-dwuowodoro-dwutiino[1,4] dwukarboksylowego-2,3 w 100 ml tlenu fenylu w temperaturze 170°C, w czasie jednej godziny, w obecności 2,0 ml bezwodnego kwasu octowego.

– 21,5 g 5-hydroksy-6/2,4-dwumetylnaftyrydyn[1,8]ylo-7/-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu (temperatura topnienia 330°C), wytworzono działając 2,7 g borowodoru sodowego na 24,0 g 6/2,4-dwumetylnaftyrydyn[1,8]ylo-7/-5,7-dwuokso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu w 250 ml bezwodnego czterowodorofuranu i dodając stopniowo 100 ml bezwodnego metanolu w temperaturze nie przekraczającej 50°C.

P r z y k ł a d XXIV. Działając jak w przykładzie XVII, lecz wychodząc z 1,05 g 5-hydroksy-6/5-metoksynaftyrydyn[1,8]ylo-2/-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu, 0,09 g wodoru sodowego i 1,0 g 1-chloroketo-4-metylopiperazyny i prowadząc reakcję bezwodnego dwumetyloformamidu w czasie 4 godzin w temperaturze 5°C oraz rozcieńczając mieszaninę reakcyjną ilością 200 ml wody lodowej, otrzymano 0,23 g 6/5-metoksynaftyrydyn[1,8]ylo-2/-5/[4-metylopiperazynylo-1/karbonyloksy]-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino [1,4] [2,3-c]pirolu topniejącego po rekryształizacji z acetonitrylu w temperaturze 268°C.

Wyjściowy 5-hydroksy-6/5-metoksynaftyrydyn[1,8]ylo-2/-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirol wytworzono w sposób następujący:

– 2-acetyloamino-5-chloro-naftyrydynę[1,8] (temperatura topnienia 265°C) otrzymano metodą opracowaną przez S. Carboni'ego et coll., Gazz. Chim. Ital., 101, 137 (1971).

– 7,5 g 2-amino-5-metoksynaftyrydynę[1,8] (temperatura topnienia 240°C) otrzymano działając 10,8 g metylenu sodowego na 11,0 g 2-acetylo-amino-5-chloronaftyrydynę[1,8] w 100 ml bezwodnego metanolu w czasie 6 godzin pod chłodnicą zwrotną.

– 8,8 g 6,5-metoksynaftyrydyn[1,8]ylo-2/-5,7 -dwuokso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu (temperatura topnienia 315°C) otrzymano działając 7,35 g 2-amino-5-metoksynaftyrydyną [1,8] na 16,0 g bezwodnika kwasu 5,6-dwuowodoro-dwutiino[1,4] dwukarboksylowego-2,3 w 75 ml tlenu fenylu, w ciągu 2 godzin w temperaturze 150°C, w obecności 0,3 ml bezwodnego kwasu octowego.

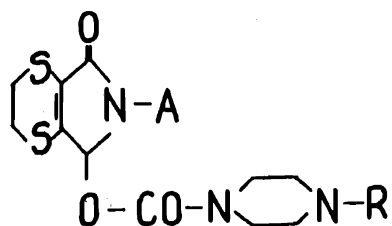
– 8,3 g 6/5-hydroksy-5-metoksynaftyrydyn[1,8]ylo-2/-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu (temperatura topnienia 315°C) działając 1,0 g borowodoru sodowego na 9,0 g 6,5-metoksynaftyrydyn[1,8]ylo-2/-5,7-dwuokso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu w 80 ml bezwodnego czterowodorofuranu i dodając stopniowo 32 ml bezwodnego metanolu w temperaturze około 25–30°C.

P r z y k ł a d XXV. Postępując w sposób opisany w przykładzie XXIV, lecz wychodząc z odpowiednich substratów otrzymano 6/2-metoksy-4-metylnaftyrydyn[1,8]ylo-7/-5/[4-metylopiperazynylo-1/karbonyloksy]-7-okso-2,3,6,7- czterowodoro-dwutiino- [1,4] [2,3-c]pirol o temperaturze topnienia 232–234°C.

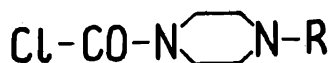
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza rodnik fenylowy, pirydylowy, pirydazynyłowy, chinolilowy-2; -3; lub -4; lub naftyrydynylowy, przy

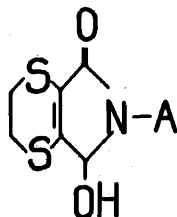
czym rodniki te są ewentualnie podstawione jednym lub dwoma atomami lub grupami, jednakowymi lub różnymi, takimi jak atomy chlorowca lub grupy alkilowe zawierające 1–4 atomy węgla, grupy alkoksylowe, w których alkil zawiera 1–4 atomy węgla lub grupa cyjanowa albo nitrowa; R oznacza rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla lub rodnik alkenylový o 2–4 atomach węgla lub rodnik hydroksyalkilowy, w którym alkil zawiera 1–4 atomy węgla, z n a m i e n n y t y m, że poddaje się reakcji 1-chlorokarbonylopiperazynę o wzorze ogólnym 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie z solą alkaliczną, ewentualnie sporządzoną „in situ”, pochodnej dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu o wzorze 3, w którym A ma wyżej podane znaczenie, po czym przekształca się ewentualnie uzyskany produkt w sól addycyjną z kwasem.



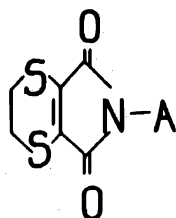
Wzór 1



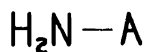
Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5