

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

94146

Patent dodatkowy
do patentu _____

MKP C07d 99/06

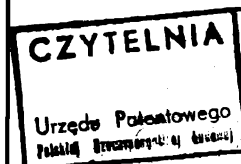
Zgłoszono: 03.12.73 (P. 167022)

Int. Cl.² C07D 495/06

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.09.75

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1977



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, pirydylowy, 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 i n oznacza liczbę całkowitą równą zero lub 1.

Sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1, w którym A, R i n mają wyżej określone znaczenie wytwarza się, działając piperazyną o ogólnym wzorze 2, w którym R i n mają wyżej podane znaczenie, na węglan mieszany o wzorze ogólnym 3, w którym A ma wyżej określone znaczenie i Ar oznacza rodnik fenyłowy ewentualnie podstawiony rodnikiem alkilowym o 1-4 atomach węgla. Reakcji dokonuje się zwykle w rozpuszczalniku organicznym, takim jak acetonitryl w temperaturze 0-50°C.

Węglan mieszany o ogólnym wzorze 3 można wytworzyć działaniem chloromrówczanu o wzorze ogólnym 4, w którym Ar jest określone jak poprzednio, na pochodną dwutiino[1,4] [2,3-c]pirolu o wzorze ogólnym 5, w którym symbol A jest określony jak poprzednio. Na ogół reakcji dokonuje się w rozpuszczalniku organicznym, takim jak czterowodorofuran w obecności alkalicznego środka kondensującego lub w zasadowym rozpuszczalniku organicznym takim jak pirydyna.

Pochodną dwutiino[1,4][2,3-c]pirolu o wzorze ogólnym 5 można otrzymać za pomocą częściowej redukcji imidu o ogólnym wzorze 6, w którym symbol A jest określony jak poprzednio. Na ogół redukcji dokonuje się za pomocą bromowodoru alkalicznego w roztworze wodnoorganicznym lub organicznym.

Imid o wzorze ogólnym 6 można otrzymać działaniem aminy o wzorze ogólnym 7, w którym symbol A jest określony jak poprzednio na bezwodnik kwasu 5,6-dwuhydro-1,4-dwutlinodwukarboksylowego-2,3. Zwykle reakcji dokonuje się przez ogrzewanie w rozpuszczalniku organicznym takim, jak etanol lub tlenek fenyłowy.

Bezwodnik kwasu 5,6-dwuwodoro-1,4-dwutliinodwukarboksylowego-2,3 można wytwarzać według metody opisanej przez H.R. Schweizera, *Helv. Chim. Acta*, 52, 2229 (1969).

Nowe pochodne o wzorze ogólnym 1 można ewentualnie oczyszczać metodami fizycznymi takimi jak destylacja, krystalizacja, chromatografia lub chemicznymi np. 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 sposobem według wynalazku otrzymuje się przez działanie kwasów na nowe związki we właściwych rozpuszczalnikach; jako rozpuszczalniki organiczne stosuje się np. alkohole, eter, ketony lub rozpuszczalniki chlorowane; wytworzona sól po ewentualnym stężeniu wytrąca się ze swojego roztworu. Oddziela się ją poprzez filtrację lub dekantację.

Nowe pochodne, jak również ich sole addycyjne, sposobem według wynalazku wykazują interesujące właściwości farmakologiczne. Okazały się one szczególnie czynne jako środki uspokajające, środki przeciwkonwulsyjne, rozkurczowe i nasenne. Wobec zwierzęcia (myszy) okazały się one aktywne w dawkach 5–100 mg/kg p.o. zwłaszcza w próbach następujących: – wstrząsy elektryczne według techniki Tedeschi i innych., *J. Pharmacol.*, 125, 28 (1959); konwulsja wywołana pentetrazolem według techniki bliskiej technice Evertta i Richardsa, *J. Pharmacol.*, 81, 402 (1944); – supermaksymalny szok elektryczny według techniki Swinyarda i innych; *J. Pharmacol.*, 106, 319 (1952).

Szczególnie interesujące okazały się związki o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza rodnik fenyłowy, 2-pirydynylowy, 2-pirydazynylowy, 2-chinolinowy, 2-naftyrydyn[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, fenolftaleiniany, metylo-dwu- β -oksy-naftoesany, bądź pochodne soli wytworzone z tych kwasów.

Przykład I. Mieszaninę 10,0 g węglanu mieszanego fenylu i 6-(5-chloropirydylo-2-7-okso-2,3,6,7-czterowodoro-dwutliino[1,4][2,3-c]piroilu-5 oraz 6,1 g 1-izopropylpiperazyny w 100 ml bezwodnego acetonitrylu miesza się przez 20 godzin w temperaturze około 25°C. Mieszaninę reakcyjną przefiltrowano, po czym odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem 20 mm Hg. Osad rozpuszczono w 250 ml chlorku metylenu. Warstwę organiczną roztworu przemyto dwukrotnie (łącznie 160 ml) 1 N roztworem sody, jeden oraz 80 ml wody destylowanej, po czym odparowano. Osad rozpuszczono w 200 ml 0,5 N wodnego roztworu kwasu metanosulfonowego z lodu. Kwaśny roztwór wodny przemyto dwa razy (łącznie 100 ml) eterem, po czym zalkalizowano przez dodanie 10 N roztworu wody. Wysolony olej wyekstrahowano dwa razy (łącznie 240 ml chlorkiem metylenu). Warstwę roztworu organicznego przemyto trzy razy w sumie 204 ml wodą destylowaną, wysuszono nad bezwodnym siarczanem sodu, potraktowano 0,2 g węgla odbarwiającego i odparowano. Otrzymane kryształy (10,3 g; temperatura topnienia 130–135°C) rozpuszczono w 26 ml wrzącego acetonitrylu. Po przefiltrowaniu wrzącego roztworu, a następnie dwugodzinnym ochładzaniu do temperatury 2°C, oddzielono przez przefiltrowanie wytrącone kryształy, dwukrotnie przemyto (w sumie 15 ml) acetonitrylem z lodu i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem 20 mm Hg. Otrzymano wtedy 6,9 g 6-(5-chloropirydylo-2)-5[(4-izopropylpiperazynylo-1-(karbonyloksy)-7-okso-2,3,6,7-czterowodoro-dwutliino [1,4][2,3-c]pirolu topniejącego w temperaturze 156°C.

Substancję wyjściową, węglan mieszaniny fenylu i 6-(5-chloropirydylo-2-7-okso-2,3,6,7-czterowodoro-dwutliino [1,4][2,3-c]pirolilo-5 można być wytwarzana za pomocą działania 3,4 g wodoru sodowego, a następnie 20,4 cm³ chloromrówczanu fenylu na 34,8 g 6-(5-chloropirydylo-2)-5-hydroksy-7-okso-2,3,6,7-czterowodoro-dwutliino [1,4][2,3-c]pirolu w 560 ml czterowodorofuranu bezwodnego w ciągu 4 godzin, w temperaturze 5°C. Po odparowaniu rozpuszczalnika, rozpuszczeniu pozostałości w chlorku metylenu, przemytciu alkalicznym roztworu, odparowaniu rozpuszczalnika oraz zrekrytalizowaniu otrzymanych kryształów (41,5 g) ze 185 ml toluenu, otrzymuje się 34,2 g węglanu mieszanego fenylu oraz 6-(5-chloropirydylo-2)-7-okso-2,3,6,7-czterowodoro-dwutliino [1,4][2,3-c]pirolilo-5 topniejącego w temperaturze 178°C.

Przykład II. Działając jak w przykładzie I, lecz wychodząc z 10,0 g mieszanego węglanu fenylu i 6-(5-chloropirydylo-2-7-okso-2,3,6,7-czterowodoro-dwutliino[1,4][2,3-c]pirolu-5 i 6,0 g 1-alkilopiperazyny, w 100 ml acetonitrylu bezwodnego i prowadząc reakcję w ciągu 40 godzin w temperaturze około 25°C, otrzymano 7,9 g 5-4-aliopiperazynylo-1(karbonyloksy-6(5-chloropirydylo-2(7-okso-2,3,6,7-czterowodoro-dwutliino-[1,4][2,3-c]pirolu topniejącego po rekrystalizacji z etanolu w temperaturze 130°C.

Przykład III. Działając jak w przykładzie I, lecz wychodząc z 13,7 g mieszanego węglanu fenylu i 6-(5-chloropirydylo-2(7-okso-2,3,6,7-czterowodorodwutlino[1,4][2,3-c]pirolu-5 oraz 8,5 g 1,2-hydroksyetylopiperazyiny w 140 ml bezwodnego acetonitrylu i prowadząc reakcję w czasie 24 godzin, w temperaturze około 25°C, otrzymano 8,2 g 6-(5-chloropirydylo-2)-5[4-(2-hydroksyetylo)piperazyinylo-1-karbonyloksy]-7-okso-2,3,6,7-czterowodorodwutlino [1,4][2,3-c]pirolu topniejącego o rekrytalizacji w acetonitrylu w temperaturze 154°C.

Przykład IV. Do zawiesiny 2,0 g dwuchlorowodoru tlenku 1-metylopiperazyiny-1 w 10 ml bezwodnego metanolu dodano 67 ml 3,16 N metanolowego roztworu metylanu sodowego. Po 10 minutach mieszano w temperaturze 25°C, zawieszinę zaabsorbowano 0,1 g węgla odbarwiającego i usunęło drogą filtracji. Przesącz metanolowy odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem 20 mm Hg w temperaturze najwyżej 40°C, 2,0 g olejistej pozostałości rozpuszczono w 20 ml bezwodnego acetonitrylu, po czym dodano 2,1 g mieszanego węglanu fenylu i 6-(5-chloropirydylo-2)-7-okso-2,3,6,7-czterowodorodwutlino[1,4][2,3-c]pirolilu-5. Mieszaninę reakcyjną mieszano 48 godzin w temperaturze około 25°C, po czym przesączono i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem 20 mm Hg. Oleistą pozostałość (4,2 g) rozpuszczono w 20 ml bezwodnego etanolu, po czym dodano 3,34 ml 4,5 N eterowego roztworu bezwodnego kwasu chlorowodorowego. Po dwóch godzinach ochładzania do temperatury 2°C, wytrąciły się kryształy, które odsączono i przemyto najpierw 3 ml bezwodnego etanolu oziębionego w lodzie, po czym 10 ml wody destylowanej oraz dwa razy eterem o łącznej ilości 20 ml i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem 20 mm Hg. Otrzymano 1,0 g chlorowodoru 4-[6-(5-chloropirydylo-2)-7-okso-2,3,6,7-czterowodorodwutlino[1,4][2,3-c]pirolilu-5]oksykarbonylo 1-metylopiperazyiny-tlenku-1 topniejącego w temperaturze 231°C.

Dwuchlorowodorek 1-metylopiperazyiny-tlenku-1-wytworzono w sposób następujący.

— 15,0 g (4-metylopiperazyinylo-1)karboksylanu trzeciorzędowego butylenu o konsystencji oleju otrzymano działając 12,9 g azydomrówczanu trzeciorzędowego butylenu na 9,5 g 1-metylopiperazyiny w 30 ml wody i 15 ml czterowodorofuranu, dodając stopniowo 19 ml 5 N roztworu sodu w temperaturze około 20°C.

— 8,7 chlorowodoru [1-metylo-III-n-butoksykarbonylo-4)piperazyiny-tlenku-1] o temperaturze topnienia 233°C otrzymano działając 34,0 g kwasu 4-nitro nadbenzoesowego na 24,2 g 4-metylopiperazyinylo-1) karboksylanu III-n-butylu w 240 cm³ bezwodnego chloroformu, w temperaturze nie przekraczającej 40°C.

— 5,5 g dwuchlorowodoru 1-metylopiperazyiny-tlenku-1 (temperatura topnienia 205°) otrzymano działając pół godziny, pod chłodnicą zwrotną 2,35 g bezwodnego chlorowodoru na 8,1 g chlorowodoru 1-metylo-III-n-4-butoksykarbonylopiperazyiny-tlenku-1 w 60 ml bezwodnego etanolu.

Przykład V. Do 2,00 g zawiesiny mieszanego węglanu fenylu i 6-(2-metoksy-4-metylonaftrydyn[1,8]ylo-7)-7-okso-2,3,6,7-czterowodorodwutlino [1,4][2,3-c]pirolilu-5 w 30 ml bezwodnego acetonitrylu dodano 1,25 g 1-metylopiperazyiny. Mieszaninę reakcyjną mieszano 21 godzin w temperaturze około 20°C. Dodano 3,8 g 1-metylopiperazyiny i ogrzewano mieszaninę reakcyjną 4 godziny do temperatury około 45°C. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną potraktowano 0,2 g węgla odbarwiającego. Po przesączeniu i odparowaniu roztworu, myto dwa razy 1 N roztworem sodu o łącznej ilości 100 ml dwa razy wodą destylowaną o łącznej ilości 100 ml, potraktowano 0,1 g węgla odbarwiającego i odparowano. Osad potraktowano 40 ml 0,5 N wodnego roztworu kwasu metanosulfonowego; po przesączeniu kwaśny roztwór wodny zalkalizowano 10 ml 5 N roztworu wody. Oleistą ciecz, wydzielaną wskutek wysolenia ekstrahowano dwa razy chlorkiem metylenu łączną ilością 100 ml. Roztwór organiczny przemyto dwa razy 80 ml wody destylowanej, wysuszono na bezwodnym siarczanie sodu i odparowano. Osad w ilości 1,85 g rozpuszczono w 12 ml wrzącego etanolu. Po dwóch godzinach ochładzania do temperatury 2°C, wytrącone kryształy odsączono i przemyto dwukrotnie etanolem mrożonym o łącznej ilości 4 ml oraz wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem 20 mm Hg. Otrzymano 0,9 g 6-(2-metoksy-4-metylonaftrydyn[1,8]ylo-7)-5[4-(1-metylopiperazyinylo-1)karbonyloksy]-7-okso-2,3,6,7-czterowodorodwutlino[1,4][2,3-c]pirolu topniejącego w temperaturze 232–234°C.

Wyjściowy węgiel mieszaniny fenylu i 6-(2-metoksy-4-metylonaftrydyn[1,8]ylo-7)-2,3,6,7-czterowodorodwutlino [1,4][2,3-c]pirolilu-5 wytworzono w sposób następujący:

— 7-acetyloamino-2-chloro-4-metylonaftrydynę [1,8] o temperaturze topnienia 242–243°C wytworzono metodą J. Petrowa, J.chem. Soc., 1407 (1949).

— 78,0 g 7-amino-2-metoksy-4-metylonaftrydynę [1,8] o temperaturze topnienia 240°C, otrzymano działając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin 81,0 g metylanu sodowego na 117,5 g 7-acetyloamino-2-chloro-4-metylonaftrydynę [1,8] w 600 ml bezwodnego metanolu.

— 20,0 g 6-(2-metoksy-4-metylonaftrydyn[1,8]ylo-7)-5,7-dwuokso-2,3,6,7-czterowodorodwutlino [1,4][2,3-c]pirolu o temperaturze topnienia około 380°C, za pomocą 13,3 g 7-amino-2-metoksy-4-metylonaftrydyny [1,8] na 26,6 g bezwodnika kwasu 5,6-dwuodorodwutlino 1,4 dwukarboksylowego-2,3 w 105 ml tlenku fenylu w temperaturze 230–240°C w przeciągu 3 godzin, w obecności 0,5 cm³ bezwodnego kwasu octowego.

12,0 g 5-hydroksy-6-(2-metoksy-4-metylonaftrydyn [1,8]ylo-7)-7-okso-2,3,6,7-czterowodorodwutiino-[1,4][2,3-c]pirolu (temperatura topnienia około 390°C) otrzymano działając 4,8 g borowodoru sodowego na 22,7 g 6-(2-metoksy-4-metylonaftrydyn [1,8]ylo-7)-5,7-dwuokso-2,3,6,7-czterowodorodwutiino-[1,4][2,3-c]pirolu w 250 ml bezwodnego czterowodorofuranu i dodając stopniowo 100 ml bezwodnego metanolu w temperaturze nie przekraczającej 30°C.

— 2,1 g mieszanego węglanu fenylu i 6-(2-metoksy-4-metoksy-4-metylonaftrydyn [1,8]ylo-7)-7-okso-2,3,6,7-czterowodorodwutiino-[1,4][2,3-c]pirolu-5 (temperatura topnienia 250°C) otrzymano działając 2,35 g chloromrówczanu fenylu na [1,8] g 5-hydroksy-6-(2-metoksy-4-metylonaftrydyn [1,8] ylo-7)-7-okso-2,3,6,7-czterowodorodwutiino [1,4][2,3-c] pirolu w 20 ml pirydyny bezwodnej, w temperaturze nie przekraczającej 40°C.

Przykład VI. Postępując w sposób opisany w przykładzie I, lecz wychodząc z odpowiednich reagentów otrzymano 6-(5-chloropirydylo-2)-5-[4-metylopiperazynylo-1(karbonyloksy)]-7-okso-2,3,6,7-czterowodorodwutiino-[1,4][2,3-c]pirol o temperaturze topnienia 180°C.

Przykład VII. Postępując jak w przykładzie I, lecz wychodząc z odpowiednich reagentów otrzymano 5-[4-metylopiperazynylo-1(karbonyloksy)]-7-okso-6-(pirydylo-2)-2,3,6,7-czterowodorodwutiino-[1,4][2,3-c]pirol o temperaturze topnienia 150°C.

Przykład VIII. Postępując, jak w przykładzie I, lecz wychodząc z odpowiednich reagentów otrzymano 6-(6-metoksy-pirydazynylo)-5-[4-metylopiperazynylo-1]-karbonyloksy]-7-okso-2,3,6,7-czterowodorodwutiino-[1,4][2,3-c]pirol o temperaturze topnienia 200°C.

Przykład IX. Postępując jak w przykładzie I, lecz wychodząc z odpowiednich substratów otrzymano 5-[4-metylopiperazynylo-1(karbonyloksy)]-7-okso-6-fenyl-2,3,6,7-czterowodorodwutiino-[1,4][2,3-c]pirol o temperaturze topnienia 140–142°C.

Przykład X. Postępując jak w przykładzie I, lecz wychodząc z odpowiednich reagentów otrzymano 5-[4-metylopiperazynylo-1(karbonyloksy)]-6-(5-metylopirydylo-2)-7-okso-2,3,6,7-czterowodorodwutiino-[1,4][2,3-c]pirol o temperaturze topnienia, po rekrytalizacji z etanolu, 169–170°C.

Przykład XI. W sposób opisany w przykładzie I, otrzymano 5-[4-metylopiperazynylo-1(karbonyloksy)]-6-(5-nitropirydylo-2)-7-okso-2,3,6,7-czterowodorodwutiino-[1,4][2,3-c]pirol o temperaturze topnienia po rekrytalizacji z mieszaniny 1 : 1 dwumetyloformamid – etanol. 245°C.

Przykład XII. Postępując jak w przykładzie I, lecz wychodząc z odpowiednich reagentów otrzymano 6-(5-cyjanopirydylo-2)-5-[4-metylopiperazynylo-1]-karbonyloksy]-okso-2,3,6,7-czterowodorodwutiino-[1,4][2,3-c]pirol o temperaturze topnienia 220°C (po rekrytalizacji z acetonitrylu).

Przykład XIII. Wychodząc z odpowiednich reagentów i postępując w sposób opisany w przykładzie I wytworzono 5-[4-metylopiperazynylo-1(karbonyloksy)]-6-(3-nitrofenyl)-7-okso-2,3,6,7-czterowodorodwutiino-[1,4][2,3-c]pirol o temperaturze topnienia, po rekrytalizacji z octanu etylu, 180°C.

Przykład XIV. Wychodząc z odpowiednich reagentów i postępując w sposób opisany w przykładzie I, otrzymano 6-(3-chlorofenyl)-5-[4-metylopiperazynylo-1(karbonyloksy)]-7-okso-2,3,6,7-czterowodorodwutiino-[1,4][2,3-c]pirol o temperaturze topnienia, po rekrytalizacji z mieszaniny 1 : 1 objętościowo octanu etylu i tlenu izopropylu, 140°C.

Przykład XV. Wychodząc z odpowiednich reagentów i postępując jak w przykładzie I otrzymano 6-(4-chlorofenyl)-[4-metylopiperazynylo-1(karbonyloksy)]-7-okso-2,3,6,7-czterowodorodwutiino-[1,4][2,3-c]pirol o temperaturze topnienia, po rekrytalizacji z acetonitrylu 178°C.

Przykład XVI. Wychodząc z odpowiednich reagentów i postępując jak w przykładzie I otrzymano 6-(7-chloro-chinolino-2)-5-[4-metylopiperazynylo-1(karbonyloksy)]-7-okso-2,3,6,7-czterowodorodwutiino-[1,4][2,3-c]pirol o temperaturze topnienia 192°C.

Przykład XVII. Wychodząc z odpowiednich reagentów i postępując jak w przykładzie I otrzymano 6-(5-chloropirydylo-2)-5-[4-etylopiperazynylo-1]-karbonyloksy]-7-okso-2,3,6,7-czterowodorodwutiino-[1,4][2,3-c]pirol o temperaturze topnienia 163°C.

Przykład XVIII. Postępując jak w przykładzie I, przy doborze odpowiednich reagentów otrzymano 5-[4-metylopiperazynylo-1(karbonyloksy)]-6-(naftrydyn[1,8]ylo-2)-7-okso-2,3,6,7-czterowodorodwutiino-[1,4][2,3-c]pirol o temperaturze topnienia 255°C.

Przykład XIX. Wychodząc z odpowiednich reagentów i postępując jak w przykładzie I, otrzymano 6-(5-chloronaftrydyn[1,8]ylo-2)-5-[4-metylopiperazynylo-1]-karbonyloksy]-7-okso-2,3,6,7-czterowodorodwutiino-[1,4][2,3-c]pirol o temperaturze topnienia 240°C.

Przykład XX. Z odpowiednich reagentów sposobem opisanym w przykładzie I otrzymano 6-(7-chloronaftrydyn[1,8]ylo-2)-5-[4-metylopiperazynylo-1(karbonyloksy)]-7-okso-2,3,6,7-czterowodorodwutiino-[1,4][2,3-c]pirol o temperaturze topnienia, po rekrytalizacji z acetonitrylu 280°C.

Przykład XXI. Sposobem opisanym w przykładzie I z odpowiednich substratów otrzymano 6-(2-chloro-4-metylnaftarydyn[1,8]-ylo-7-5[4-metylopiperazynylo-1(karbonyloksy]-7-okso-2,3,6,7-czterowodorodwutii-no[1,4][2,3-c]pirol o temperaturze topnienia, po rekrytalizacji z acetonitrylu, 233°C.

Przykład XXII. Stosując odpowiednie substraty, sposobem opisanym w przykładzie I otrzymano 6-(7-metoksynaftarydyn[1,8]-ylo-2-5[4-metylopiperazynylo-1(karbonyloksy]-7-okso-2,3,6,7-czterowodorodwutii-no[1,4][2,3-c]pirol o temperaturze topnienia, po rekrytalizacji z acetonitrylu, 240°C.

Przykład XXIII. Stosując odpowiednie substraty, sposobem opisanym w przykładzie I otrzymano 6-(7-metylnaftarydyn[1,8]-ylo-2)-5-[4-metylopiperazynylo-1(karbonyloksy]-7-okso-2,3,6,7-czterowodorodwutii-no[1,4][2,3-c]pirol, topniejący, po rekrytalizacji z etanolu w temperaturze 233°C.

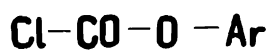
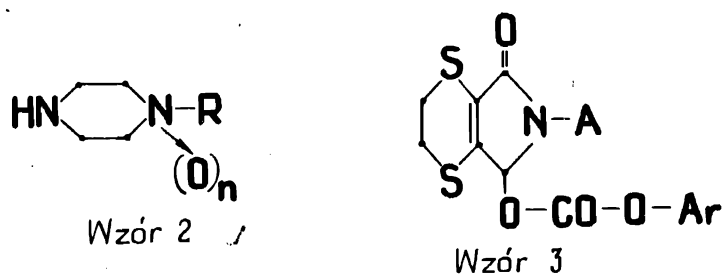
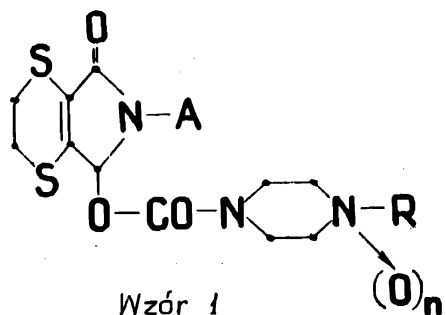
Przykład XXIV. Stosując odpowiednie substraty, sposobem opisanym w przykładzie I otrzymano 6-(5-metylnaftarydyn[1,8]-ylo-2-5[4-metylopiperazynylo-1(karbonyloksy]-7-okso-2,3,6,7-czterowodorodwutii-no[1,4][2,3-c]pirol o temperaturze topnienia, po rekrytalizacji z etanolu, 200°C.

Przykład XXV. Z odpowiednich substratów sposobem opisanym w przykładzie I otrzymano 6-(2,4-dwumetylnaftarydyn[1,8]-ylo-7)-5[4-metylopiperazynylo-1(karbonyloksy]-7-okso-2,3,6,7-czterowodorodwutii-no[1,4][2,3-c]pirol o temperaturze topnienia, po rekrytalizacji z etanolu, 223-224°C.

Przykład XXVI. Z odpowiednich substratów sposobem opisanym w przykładzie I otrzymano 6-(5-metoksynaftarydyn[1,8]-ylo-2)-5[4-metylopiperazynylo-1(karbonyloksy]-7-okso-2,3,6,7-czterowodorodwutii-no[1,4][2,3-c]pirol o temperaturze topnienia, po rekrytalizacji z acetonitrylu, 268°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych dwutii-no[1,4][2,3-c]pirolu o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza rodnik fenyłowy, prydyłowy, prydzynyłowy, chinolilowy -2, -3, lub -4, naftarydyłowy zwłaszcza naftarydyłowy-2, przy czym rodniki te są ewentualnie podstawione jednym lub dwoma atomami lub grupami, jednakowymi lub różnymi, wybranymi spośród atomów chlorowca lub grup alkilowych zawierających 1-4 atomy węgla, grup alkoksylowych, w których alkil zawiera 1-4 atomów węgla lub grup cyjanowej albo nitrowej, R oznacza rodnik alkilowy o 1-4 atomach węgla lub rodnik alkenylowy o 2-4 atomach węgla lub rodnik hydroksylalkilowy, w którym alkil zawiera 1-4 atomy węgla i n, oznacza liczbę całkowitą równą zero lub 1, jak również soli addycyjnych z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że działa się piperazyną o wzorze ogólnym 2, w którym R i n mają wyżej określone znaczenie na mieszany węglan o wzorze ogólnym 3, w którym A ma wyżej podane znaczenie i Ar oznacza rodnik fenyłowy ewentualnie podstawiony rodnikiem alkilowym o 1-4 atomach węgla, po czym ewentualnie przekształca się otrzymany związek w sól addycyjną z kwasem.



Wzór 4

