



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

209411
(11) (B2)

{22} Přihlášeno 04 12 73
{21} {PV 3589-76}

{32} {31} {33} Právo přednosti od 04 12 72
{72 43054} a od 19 10 73 {73 37402}
Francie

{40} Zveřejněno 27 02 81

{45} Vydáno 15 04 84

{51} Int. Cl.³
C 07 D 495/04
C 07 D 295/16
(C 07 D 495/04,
339/08, 207/22)
(C 07 D 295/16,
295/22)

{72}

Autor vynálezu

JEANMART CLAUDE ing., BRUNOY, LEGER ANDRÉ, PAŘÍŽ, MESSER
MEYER NAOUM ing., BIEVRES (Francie)

{73}

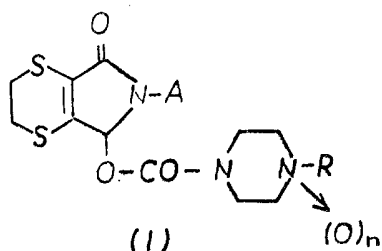
Majitel patentu

RHONE-POULENC S. A., PAŘÍŽ (Francie)

{54} Způsob výroby nových derivátů 1,4-dithiino[2,3-c]pyrrolu

1

Vynález se týká způsobu výroby nových
derivátů 1,4-dithiino[2,3-c]pyrrolu obecného
vzorce I



kde

A znamená fenylový zbytek popřípadě substituovaný v poloze 3 nebo 4 atomem chloru nebo nitroskupinou, 2-pyridylový zbytek popřípadě substituovaný v poloze 5 atomem chloru nebo zbytkem methylovým, nitroskupinou nebo kyanoskupinou, zbytek 6-methoxy-3-pyridazinylový, 7-chlor-2-chinolylový nebo 2-naftyridinylový, popřípadě substituovaný v poloze 7 atomem chloru, methylem nebo methoxylem,

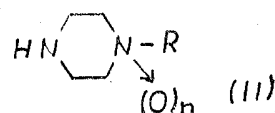
R znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, alkenyl o 2 až 4 atomech uhlíku nebo hydroxyalkyl o 1 až 4 atomech uhlíku a

n znamená celé číslo, rovné 0 nebo 1, ja-

2

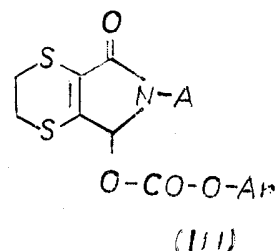
kož i adičních solí těchto sloučenin s kyselinami.

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



kde

R má svrchu uvedený význam a
n = 0 nebo 1, na smíšený uhličitan obecného vzorce III

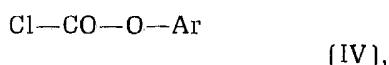


kde

A má svrchu uvedený význam a
Ar znamená fenylový zbytek, popřípadě substituovaný alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku.

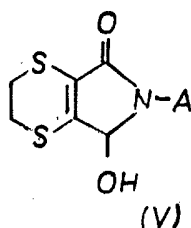
Reakce se obvykle provádí v organickém rozpouštědle, například acetonitrilu při teplotě 0 až 50 °C.

Smíšený uhličitán obecného vzorce III je možno vyrobit působením chlormravenčanu obecného vzorce IV



kde

Ar má svrchu uvedený význam, na derivát 1,4-dithiino[2,3-c]pyrrolu obecného vzorce V:

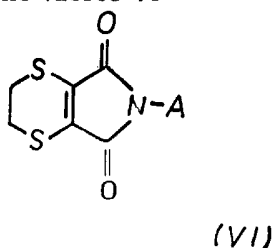


kde

A má svrchu uvedený význam.

Reakce se obvykle provádí v organickém rozpouštědle jako tetrahydrofuranu za přítomnosti alkalického kondenzačního činidla nebo v zásaditém organickém rozpouštědle jako pyridinu.

Deriváty 1,4-dithiino[2,3-c]-pyrrolu obecného vzorce V se získají částečnou redukcí imidu obecného vzorce VI



kde

A má svrchu uvedený význam.

Redukce se obvykle provádí borohydridem alkalického kovu v organickém roztoku nebo ve směsi vody a organického rozpouštědla.

Imid obecného vzorce VI je možno získat působením aminu obecného vzorce VII



kde

A má svrchu uvedený význam na anhydrid kyseliny 5,6-dihydro-1,4-dithiino-2,3-dikarboxylové.

Reakce se obvykle provádí zahříváním v organickém rozpouštědle jako ethanolu nebo difenyletheru. Anhydrid kyseliny 5,6-dihydro-1,4-dithiino-2,3-dikarboxylové je možno vyrobit podle publikace H. R. Schweizer, *Helv. Chim. Acta*, **52**, 2229 (1969).

Nové sloučeniny obecného vzorce I je například možno čistit fyzikálními metodami,

jako destilací, krystalizací a chromatografií nebo chemicky, jako tvorbou solí, krystalizací těchto solí s následným rozkladem v alkalickém prostředí. V tomto případě je povaha aniontu soli indiferentní, jedinou podmínkou je to, aby sůl byla dobře definována a snadno krystalizována.

Adiční soli je možno získat působením nových sloučenin na kyselinu ve vhodném rozpouštědle. Z organických rozpouštědel je možno užít například alkoholy, ethery, ketony nebo chlorovaná rozpouštědla. Vytvořená sůl se vysráží po případném zahuštění svého roztoku a je ji pak možno oddělit filtrací nebo slitím.

Nové sloučeniny podle vynálezu i jejich soli mají pozoruhodné farmakologické vlastnosti. Jsou zejména účinné jako uklidňující látky, protikřečové léky, léky proti kontrakturám a hypnogenní látky.

U krys byly tyto látky účinné v dávkách 5 až 100 mg/kg při perorálním podání, zejména v následujících pokusech:

- elektrický šok způsobem podle publikace Tedeschi a kol. [*O. Pharmacol.*, **125**, 28 (1959)]
- pentetrazolové křeče způsobem podle publikace Everett a Richards [*J. Pharmacol.*, **81**, 402 (1944)]
- supramaxiální elektrošok podle publikace Swinyard a kol. [*J. Pharmacol.*, **106**, 319 (1952)].

Srovnávacím produktem je 6-(4-chlorfenyl)-5,7-dioxo-2,3,6,7-tetrahydrodithiino[1,4]-[2,3]pyrrol, uvedený v publikaci Kleinrock a další, *Chem. Abstracts* **75**, str. 196 (1971).

I. Popis použitých testů:

1. Elektrické podráždění myši

Myši samci po dvou uloženi na kovovou destičku, do níž byl v pravidelných intervalech přiváděn elektrický proud, což vyvolalo pravidelné odtahování zadních končetin myši od destičky a pak bojovnou reakci mezi oběma samci, trvající 20 až 60 vteřin. Byla stanovena dávka DA₅₀ zkoumané látky jako ta dávka, která 1,5 hodiny po perorálním podání potlačí agresivní chování u 50 procent párů.

K pokusu bylo užito 5 párů myši a 3 až 4 dávek pro jednu zkoumanou látku.

2. Supramaximální elektrošok

Kriteriem ochrany proti elektrošoku bylo potlačení tonických křečí extensorů zadních končetin, vyvolaných supramaximálním elektrošokem u myši (ekulární elektrody — 50 mA — 2/10 sec.). Byla stanovena dávka, která při perorálním podání určitou do-

bu před pokusem inhibuje tonické křeče u 50 % pokusných zvířat.

3. Chemické pentetrazolové křeče

Bylo užito myši o váze 18 až 22 g.

Všem myším byla podkožně podána dávka 150 mg/kg pentetrazolu ve 25 ml roztoku na kg hmotnosti. Zkoumané látky byly podány 1,5 hodiny před podáním pentetrazolu perorálně v jednotném objemu 25 ml/kg hmotnosti myši.

Bylo užito 5 myši na jednu dávku a 3 dávky pro každou ze zkoumaných látek.

Po vstříknutí pentetrazolu byly myši umístěny do klece, rozdělené na 15 oddílů o straně 13 cm tak, aby každá myš byla v průběhu pozorování izolována. Klec byla překry-

ta průhlednou deskou. Kontrolním myším bylo podáno 150 mg/kg pentetrazolu podkožně. Přibližně po 15 minutách došlo ke křečím, při nichž zvíře uhynulo. Myši byly pozorovány 30 minut po podání pentetrazolu. Účinná dávka chránila 30 minut po podání pentetrazolu úplně myši před křečemi. Byla stanovena DA₅₀ jako dávka, která chrání před pentetrazolovými křečemi 50 % pokusných zvířat.

4. Toxicita

Stanoví se DL₅₀ jako dávka, která při perorálním podání myším vyvolá uhynutí u 50 procent zvířat.

II. Výsledky

Příklad číslo	Toxicita pro myš DL ₅₀ mg/kg p. o.	DA ₅₀ mg/kg p. o. (myš)		
		elektrické podráždění	elektrošok supra- maximální	pentetrazolové křeče
1	≥ 900	50,5	75	104
2	atoxický při 900	26,5	60	30
3	atoxický při 900	>100	130	65
4	atoxický při 900	35		22,5
srov. produkt	atoxický při 900	>100	inaktivní	inaktivní

Zvláštní význam mají sloučeniny obecného vzorce I, v nichž A znamená zbytek fenylový, 2-pyridylový, 2-pyridazinylový, 2-chinolylový, 1,8-naftyridin-2-ylový, případně substituovaný atomem halogenu nebo alkylem o 1 až 4 atomech uhlíku, alkoxykem o 1 až 4 atomech uhlíku, kyanoskupinou nebo nitroskupinou a R znamená methylový zbytek.

K lékařskému použití je možno upotřebit sloučeniny podle vynálezu ve volné formě nebo ve formě solí, přijatelných z farmaceutického hlediska, tj. solí, netoxických v užívaných dávkách.

Jako příklad adičních solí, přijatelných z farmaceutického hlediska je možno uvést soli s anorganickými kyselinami, například hydrochloridy, sírany, dusičnany a fosforečnany, nebo soli s organickými kyselinami, jako octany, propionany, jantarany, benzoáty, fumaráty, maleinany, vinnany, theofilinacetáty, salicyláty, fenoltaleináty, methylen-di-β-oxynaftoáty nebo substituční deriváty těchto kyselin.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady, které uvádějí, jak je možno způsob podle vynálezu prakticky provádět.

Příklad 1

Směs 10,0 g fenyl-6-(5-chlor-2-pyridyl)-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]-5-pyrrol-karboxylátu a 6,1 g 1-isopropylpiperazinu ve 100 ml bezvodého acetonitrilu se míchá 20 hodin při teplotě 25 °C. Reakční směs se pak zfiltruje a odpaří za sníženého tlaku 20 Torr. Odparek se rozpustí ve 250 ml

methylenchloridu. Organický roztok se dvakrát promyje celkovým množstvím 160 ml 1 N hydroxidu sodného, pak ještě 80 ml destilované vody a pak se odpaří. Odparek se rozpustí ve 200 ml vodného roztoku 0,5 M kyseliny methansulfonové. Vodný roztok se dvakrát promyje celkovým množstvím 100 ml etheru a pak se alkalizuje přidáním 10 N hydroxidu sodného. Oddělí se olejová vrstva, která se dvakrát extrahuje celkovým množstvím 240 ml methylenchloridu. Organický roztok se 3× promyje celkovým množstvím 240 ml destilované vody, zbaví se vody bezvodým síranem sodným, odbarví se 0,2 g aktivního uhlí a pak se odpaří. Získá se 10,3 g krystalků o bodu tání 130 až 135 stupňů Celsia, tyto krystalky se rozpustí ve 26 ml vroucího acetonitrilu, roztok se za horka zfiltruje a pak se 2 hodiny chladí na 2 stupně Celsia, načež se vytvořené krystalky oddělí filtrací, 2× se promyjí celkovým množstvím 15 ml ledového acetonitrilu a pak se suší za sníženého tlaku 20 Torr. Tímto způsobem se získá 6,9 g 6-(5-chlor-2-pyridyl)-5-[(4-isopropyl-1-piperazinyl)karboxyloxy]-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]pyrrolu o bodu tání 156 °C.

Fenyl-6-(5-chlor-2-pyridyl)-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]-5-pyrrol-karboxylát, který je výchozí sloučeninou, je možno získat působením 3,4 g hydridu sodného a pak 20,4 ml fenylchlorformiátu na 34,8 g 6-(5-chlor-2-pyridyl)-5-hydroxy-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]pyrrolu v 560 ml bezvodého tetrahydrofuranu, 4 hodiny

při teplotě 5 °C. Po odpaření rozpouštědla se odparek rozpustí v methylenchloridu, roztok se promyje zásadou a rozpouštědlo se odpaří, načež se 41,5 g získaných krystalků překrystaluje ze 185 ml toluenu, čímž se získá 34,2 g smíšeného uhličitanu, který je výslednou látkou a má bod tání 178 °C.

Příklad 2

Postupuje se stejně jako v příkladu 1, avšak vychází se z 10,0 g fenyl-6-(5-chlor-2-pyridyl)-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]-5-hydroxypyrrolkarboxylátu a 6,0 gramu 1-allylpiperazinu ve 100 ml bezvodého acetonitrilu, čímž se po 40 hodinách při teplotě 25 °C získá 7,9 g 5-[(4-allyl-1-piperazinyl)karbonyloxy]-6-(5-chlor-2-pyridyl)-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]-pyrrolu o bodu tání 130 °C po překrystalování z ethanolu.

Příklad 3

Postupuje se stejně jako v příkladu 1, avšak vychází se z 13,7 g fenyl-6-(5-chlor-2-pyridyl)-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]-5-hydroxypyrrolkarboxylátu a 8,5 gramu 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu ve 140 ml bezvodého acetonitrilu, čímž se za 24 hodin při teplotě 25 °C získá 8,2 g 6-(5-chlor-2-pyridyl)-5-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]karbonyloxy]-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]pyrrolu o bodu tání 154 stupňů Celsia po překrystalování z acetonitrilu.

Příklad 4

K suspenzi 2,0 g dihydrochloridu 1-methylpiperazin-1-oxidu v 10 ml bezvodého methanolu se přidá 6,7 ml methanolového roztoku 3,16 N methylátu sodného. Po 10 minutách míchání při teplotě 25 °C se k suspenzi přidá 0,1 g aktivního uhlí, které se pak odstraní filtrací. Filtrát se odpařuje za sníženého tlaku 20 Torr při teplotě 40 °C a 2,0 g olejovitého zbytku se rozpustí ve 20 ml bezvodého acetonitrilu, načež se přidá 2,1 g fenyl-6-(5-chlor-2-pyridyl)-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]-5-hydroxypyrrolkarboxylátu. Reakční směs se míchá 48 hodin při teplotě 25 °C a pak se zfiltruje a odpaří za sníženého tlaku 20 Torr. 4,2 g olejovitého zbytku se rozpustí ve 20 ml bezvodého ethanolu a přidá se 3,34 ml etherického roztoku bezvodé kyseliny solné o koncentraci 4,5 N. Po 2 hodinách se směs zchladí na 2 °C, vytvořené krystalky se oddělí filtrací, promyjí se 3 ml ledového bezvodého ethanolu, pak 10 ml destilované vody a 2× celkovým množstvím 20 ml etheru, načež se suší za sníženého tlaku 20 Torr. Tímto způsobem se získá 1,0 g hydrochloridu 4-[(6-(5-chlor-2-pyridyl)-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]-5-pyrrolu/oxikarbonyl]-

-1-methylpiperazin-1-oxidu o bodu tání 231 stupňů Celsia.

Dihydrochlorid 1-methylpiperazin-1-oxidu je možno vyrobit následujícím způsobem:

15,0 g 4-methyl-1-piperazinylkarboxylátu v olejovité formě se vyrobí působením 12,9 gramů terc.butylesteru azidoformiátu na 9,5 gramu 1-methylpiperazinu ve 30 ml vody a 15 ml tetrahydrofuranu za postupného přidávání 19 ml 5 N hydroxidu sodného při teplotě 20 °C.

8,7 g hydrochloridu 1-methyl-terc.butoxykarbonyl-piperazin-1,7 o bodu tání 233 °C se vyrobí působením 33,0 g kyseliny 4-nitroperbenzolové na 20,2 g terc.butylesteru 4-methyl-1-piperazinylkarboxylátu ve 240 ml bezvodého chloroformu při teplotě nepřevyšující 40 °C.

5,5 g dihydrochloridu 1-methyl-1-piperazin-1-oxidu o bodu tání 205 °C se vyrobí působením 2,35 g plynného bezvodého chlorovodíku na 8,1 g hydrochloridu 1-methyl-4-terc.hydroxykarbonylpiperazin-1-oxidu v 60 ml bezvodého ethanolu při zahřívání na bod varu směsi se zpětným chladičem na dobu půl hodiny.

Příklad 5

K suspenzi 2,00 g fenyl-6-(2-methoxy-4-methyl-1,8-naftyridin-7-yl)-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]-5-hydroxypyrrolkarboxylátu ve 30 ml bezvodého acetonitrilu se přidá 1,25 g 1-methylpiperazinu. Reakční směs se míchá 21 hodin při teplotě 20 °C. Pak se přidá 3,8 g 1-methylpiperazinu a reakční směs se zahřívá 4 hodiny na teplotu 45 °C. Po zchlazení se reakční směs smísí s 0,2 g aktivního uhlí. Po filtraci a odpaření rozpouštědla se odparek rozpustí v 50 ml methylenchloridu. Organický roztok se 2× promyje celkovým množstvím 100 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného, 2× celkovým množstvím 100 ml destilované vody, načež se přidá 0,1 g aktivního uhlí a směs se znovu odpaří. Odparek se smísí s 40 ml 0,5 N roztoku kyseliny methansulfonové ve vodě. Po filtraci se vodný roztok kyseliny alkalizuje přidáním 10 ml 5 N roztoku hydroxidu sodného. Vznikne olejovitá kapalina, která se 2× extrahuje celkovým množstvím 100 ml methylenchloridu. Organický roztok se pak 2× promyje celkovým množstvím 80 ml destilované vody, zbaví se vody bezvodým síranem sodným a odpaří. 1,85 g odparku se rozpustí ve 12 ml vroucího ethanolu. Po dvou hodinách chlazení na 2 °C se vzniklé krystalky oddělí filtrací, 2× se promyjí celkovým množstvím 4 ml ledového ethanolu a pak se suší za sníženého tlaku 20 Torr. Tímto způsobem se získá 0,9 g 6-(2-methoxy-4-methyl-1,8-naftyridin-7-yl)-5-[(4-methyl-1-piperazinyl)karbonyloxy]-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]pyrrolu o bodu tání 232 až 234 °C.

Smíšený uhličitan fenyl-6-(2-methoxy-4-

-methyl-1,8-naftyridin-7-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]-5-hydroxypyrrol-karboxylát, který je výchozí sloučeninou se vyrobí následujícím způsobem:

7-acetylamino-2-chlor-4-methyl-1,8-naftyridin o bodu tání 242 až 243 °C se připraví podle publikace J. Petrow, J. Chem. Soc., 1407 (1947).

78,0 g 7-amino-2-methoxy-4-methyl-1,8-naftyridinu o bodu tání 240 °C se vyrobí působením 81,0 g methylátu sodného na 117,5 g 7-acetylamino-2-chlor-4-methyl-1,8-naftyridinu v 600 ml bezvodého methanolu při teplotě varu reakční směsi v průběhu 8 hodin.

20,0 g 6-(2-methoxy-4-methyl-1,8-naftyridin-7-yl)-5,7-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]pyrrolu o bodu tání 380 °C se vyrobí působením 13,3 g 7-amino-2-methoxy-4-methyl-1,8-naftyridinu na 26,6 g anhydridu kyseliny 5,6-dihydro-1,4-dithiin-2,3-dikarboxylové ve 105 ml difenyletheru při teplotě 230 až 240 °C v průběhu 3 hodin za přítomnosti 0,5 ml bezvodé kyseliny octové.

12,0 g 5-hydroxy-6-(2-methoxy-4-methyl-1,8-naftyridin-7-yl)-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]pyrrolu o bodu tání 390 stupňů Celsia se vyrobí působením 4,8 g borohydridu sodného na 22,7 g 6-(2-methoxy-4-methyl-1,8-naftyridin-7-yl)-5,7-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]pyrrolu ve 250 ml bezvodého tetrahydrofuranu za postupného přidávání 100 ml bezvodého methanolu při teplotě nejvýše 30 °C.

2,1 g fenyloxy-6-(2-methoxy-4-methyl-1,8-naftyridin-7-yl)-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]-5-hydroxypyrrol-karboxylátu o bodu tání 250 °C se vyrobí působením 2,35 gramů fenylochlorformiátu na 1,8 g 5-hydroxy-6-(2-methoxy-4-methyl-1,8-naftyridin-7-yl)-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]pyrrolu ve 20 ml bezvodého pyridinu při teplotě nejvýše 40 °C.

Postupuje-li se způsobem podle příkladu 1 při použití příslušných výchozích látek lze připravit následující sloučeniny:

- 6 — 6-(5-chlor-2-pyridyl)-5-[(4-methyl-1-piperazinyl)karbonyloxy]-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]pyrrol o bodu tání 180 °C,
- 7 — 5-[(4-methyl-1-piperazinyl)karbonyloxy]-7-oxo-6-(2-pyridyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]pyrrol o bodu tání 150 °C.
- 8 — 6-(6-methoxy-3-pyridazinyl)-5-[(4-methyl-1-piperazinyl)karbonyloxy]-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]pyrrol o bodu tání 200 °C,
- 9 — 5-[(4-methyl-1-piperazinyl)karbonyloxy]-7-oxo-6-fenyl-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]pyrrol o bodu tání 140 až 142 °C,
- 10 — 5-[(4-methyl-1-piperazinyl)karbonyloxy]-6-(5-methyl-2-pyridyl)-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]pyrrol o bodu tání 169 až 170 °C po překrytlování z ethanolu,

oxy]-6-(5-methyl-2-pyridyl)-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]pyrrol o bodu tání 169 až 170 °C po překrytlování z ethanolu,

- 11 — 5-[(4-methyl-1-piperazinyl)karbonyloxy]-6-(5-nitro-2-pyridyl)-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]pyrrol o bodu tání 245 °C po překrytlování ze směsi dimethylformamidu a ethanolu (objemový poměr 1 : 1),
- 12 — 6-(5-kyano-2-pyridyl)-5-[(4-methyl-1-piperazinyl)karbonyloxy]-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]pyrrol o bodu tání 220 °C po překrytlování z acetonitrilu,
- 13 — 5-[(4-methyl-1-piperazinyl)karbonyloxy]-6-(3-nitrofenyl)-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]pyrrol o bodu tání 180 °C po překrytlování z ethylacetátu,
- 14 — 6-(3-chlor-fenyl)-5-[(4-methyl-1-piperazinyl)karbonyloxy]-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]pyrrol o bodu tání 140 °C po překrytlování ze směsi diisopropyletheru a ethylacetátu (objemový poměr 1 : 1),
- 15 — 6-(4-chlorfenyl)-5-[(4-methyl-1-piperazinyl)karbonyloxy]-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]pyrrol o bodu tání 178 °C po překrytlování z acetonitrilu,
- 16 — 6-(7-chlor-2-chinolyl)-5-[(4-methyl-1-piperazinyl)karbonyloxy]-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]pyrrol o bodu tání 192 °C,
- 17 — 6-(5-chlor-2-pyridyl)-5-[(4-ethyl-1-piperazinyl)karbonyloxy]-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]pyrrol o bodu tání 163 °C,
- 18 — 5-[(4-methyl-1-piperazinyl)karbonyloxy]-1,8-naftyridin-2-yl)-6-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]pyrrol o bodu tání 255 °C,
- 19 — 6-(5-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-5-[(4-methyl-1-piperazinyl)karbonyloxy]-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]pyrrol o bodu tání 240 °C,
- 20 — 6-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-5-[(4-methyl-1-piperazinyl)karbonyloxy]-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]pyrrol o bodu tání 280 °C po překrytlování z acetonitrilu,
- 21 — 6-(2-chlor-4-methyl-1,8-naftyridin-7-yl)-5-[(4-methyl-1-piperazinyl)karbonyloxy]-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-

-dithiino[2,3-c]pyrrol o bodu tání 233 °C po překrystalování z acetonitrilu,

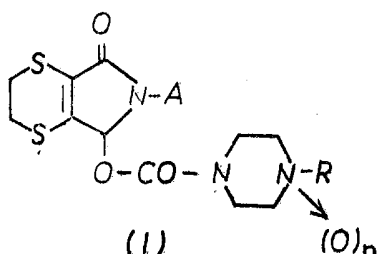
- 22 — 6-(7-methoxy-1,8-naftyridin-2-yl)-5-[(4-methyl-1-piperazinyl)karbonyloxy]-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]pyrrol o bodu tání 240 °C po překrystalování z acetonitrilu,
- 23 — 6-(7-methyl-1,8-naftyridin-2-yl)-5-[(4-methyl-1-piperazinyl)karbonyloxy]-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]pyrrol o bodu tání 233 °C po překrystalování z ethanolu,
- 24 — 6-(5-methyl-1,8-naftyridin-2-yl)-5-[(4-

-methyl-1-piperazinyl)karbonyloxy]-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]pyrrol o bodu tání 200 °C po překrystalování z ethanolu,

- 25 — 6-(5-methyl-1,8-naftyridin-2-yl)-5-[(4-methyl-1-piperazinyl)karbonyloxy]-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]pyrrol o bodu tání 223 až 224 °C po překrystalování z ethanolu,
- 26 — 6-(5-methoxy-1,8-naftyridin-2-yl)-5-[(4-methyl-1-piperazinyl)karbonyloxy]-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-dithiino[2,3-c]pyrrol o bodu tání 268 °C po překrystalování z acetonitrilu.

PŘEDMĚT VYNALEZU

1. Způsob výroby nových derivátů 1,4-dithiino[2,3-c]pyrrolu obecného vzorce I

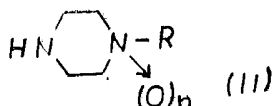


kde

A znamená fenylový zbytek popřípadě substituovaný v poloze 3 nebo 4 atomem chloru nebo nitroskupinou, 2-pyridylový zbytek popřípadě substituovaný v poloze 5 atomem chloru nebo zbytkem methylovým, nitroskupinou nebo kyanoskupinou, zbytek 6-methoxy-3-pyridazinylový, 7-chlor-2-chinolylový nebo 2-naftyridinylový, popřípadě substituovaný v poloze 7 atomem chloru, methylem nebo methoxylem,

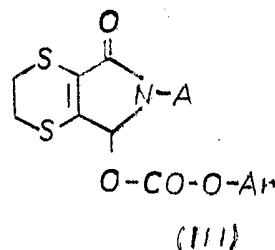
R znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, alkenyl o 2 až 4 atomech uhlíku nebo hydroxyalkyl o 1 až 4 atomech uhlíku a

n znamená celé číslo, rovné 0 nebo 1, vyznačující se tím, že se působí piperazinem obecného vzorce II



kde

R a n má svrchu uvedený význam na smíšení uhličitán obecného vzorce III



kde

A má svrchu uvedený význam a

Ar znamená fenylový zbytek, popřípadě substituovaný alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku, načež se takto získaný výsledný produkt popřípadě převede na adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1 pro výrobu nových derivátů 1,4-dithiino[2,3-c]pyrrolu obecného vzorce I, v němž

A znamená fenylový zbytek, popřípadě substituovaný v poloze 3 nebo 4 atomem chloru nebo nitroskupinou, 2-pyridyl, popřípadě substituovaný v poloze 5 jedním atomem chloru, methylovým zbytkem, kyanoskupinou nebo nitroskupinou, 6-methoxy-3-pyridazinylový nebo 7-chlor-2-chinolylový,

R znamená methylovou skupinu a

n je rovno 0, jakož i adičních solí těchto sloučenin s kyselinami, vyznačující se tím, že se uvede v reakci 1-methylpiperazin s esterem kyseliny uhličitě obecného vzorce III, v němž A má svrchu uvedený význam a Ar má význam, uvedený v bodu 1, načež se popřípadě získaný výsledný produkt převede na adiční sůl s kyselinou.

3. Způsob podle bodu 1 pro výrobu nových derivátů 1,4-dithiino[2,3-c]pyrrolu obecného vzorce I, kde

A znamená fenylový zbytek, popřípadě

substituovaný v poloze 3 nebo 4 atomem chloru nebo nitroskupinou, 2-pyridyl, popřípadě substituovaný v poloze 5 jedním atomem chloru, methylovým zbytkem, kyanskupinou nebo nitroskupinou, 6-methoxy-3-pyridazinyl nebo 7-chloro-2-chinolyl,

R znamená alkyl o 2 až 4 atomech uhlíku alkenyl o 2 až 4 atomech uhlíku, nebo hydroxyalkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

n znamená 0 nebo 1 jakož i adičních solí těchto sloučenin s kyselinami, vyznačující se tím, že se uvede v reakci piperazinový derivát obecného vzorce II, v němž R má svrchu uvedený význam a v němž **n** znamená 0 nebo 1 se smíšeným uhličitánem obecného vzorce III, v němž A má svrchu uvedený význam a Ar má význam uvedený v bodě 1, načež se takto získaný výsledný produkt popřípadě převede na adiční sůl s kyselinou.

4. Způsob podle bodu 1 pro výrobu nových derivátů 1,4-dithiin[2,3-c]pyrrolu obecného vzorce I, kde

A znamená fenylový zbytek, popřípadě substituovaný v poloze 3 nebo 4 atomem chloru nebo nitroskupinou, 2-pyridyl, popřípadě substituovaný v poloze 5 jedním atomem chloru, methylovým zbytkem, kyanskupinou nebo nitroskupinou, 6-methoxy-3-pyridazinyl nebo 7-chlor-2-chinolyl,

R znamená methylovou skupinu a

n je rovno 1, jakož i adičních solí těchto

to sloučenin s kyselinami, vyznačující se tím, že se uvede v reakci piperazinový derivát obecného vzorce II, v němž R má svrchu uvedený význam a v němž **n** znamená 1 s esterem kyseliny uhličitě obecného vzorce III, v němž A má svrchu uvedený význam, a Ar má význam uvedený v bodě 1, načež se takto získaný výsledný produkt popřípadě převede na adiční sůl s kyselinou.

5. Způsob podle bodu 1 pro výrobu nových derivátů 1,4-dithiin[2,3-c]pyrrolu obecného vzorce I, kde

A znamená 2-naftyridinylový zbytek, popřípadě substituovaný v poloze 7 atomem chloru, methylovým nebo methoxylovým zbytkem,

R znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, alkenyl o 2 až 4 atomech uhlíku nebo hydroxyalkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

n znamená 0 nebo 1 jakož i adičních solí těchto sloučenin s kyselinami, vyznačující se tím, že se uvede v reakci piperazinový derivát obecného vzorce II, v němž R má svrchu uvedený význam a v němž **n** znamená 0 nebo 1 s esterem kyseliny uhličitě obecného vzorce III, v němž A má svrchu uvedený význam, a Ar má význam uvedený v bodě 1, načež se takto získaný výsledný produkt popřípadě převede na adiční sůl s kyselinou.