



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 143576

**[C] (45) PATENT MEDDELT
11. MARS 1981**

(51) Int. Cl.³ C 07 D 471/04

(21) Patentsøknad nr. 753713

(22) Inngitt 06.11.75

(23) Løpedag 06.11.75

(41) Alment tilgjengelig fra 10.05.76

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 01.12.80

(30) Prioritet begjært 07.11.74, 04.09.75, Frankrike, nr. 7436963,
7527160, 7527161, 7527162

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av
terapeutisk aktive heterocykliske forbindelser.

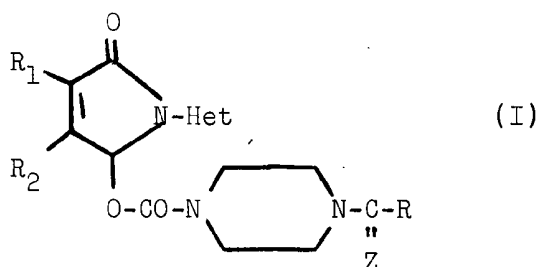
(71)(73) Søker/Patenthaver RHONE-POULENC INDUSTRIES,
22, avenue Montaigne,
F-75008 Paris,
Frankrike.

(72) Oppfinner CLAUDE COTREL, Paris,
CORNEL CRISAN, Sceaux (Hauts-de-Seine),
CLAUDE JEANMART, Brunoy (Essonne),
MAYER NAOUM MESSER, Bievres (Essonne),
Frankrike.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Norsk (NO) utl. skrift nr. 132932, 133142, 136840

Foreliggende oppfinnelse angår fremstilling av nye terapeutisk aktive heterocykliske forbindelser med den generelle formel:



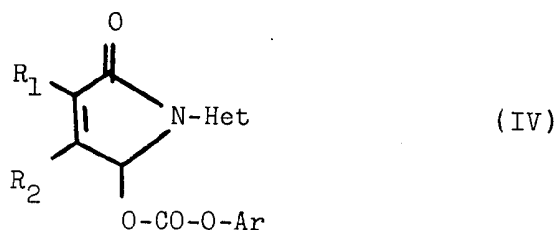
der symbolene R_1 og R_2 sammen med pyrrolinkjernen danner en isoindolinkjerne, en 2,3,6,7-tetrahydro-5H-oxatiino[1,4]/2,3-c7-pyrrolkjerne eller en 2,3,6,7-tetrahydro-5H-ditiino[1,4]/2,3-c7-pyrrolkjerne; symbolene Het angir en 1,8-naftyridin-2-ylgruppe, som eventuelt er substituert med et halogenatom, symbolet Z angir et oksygenatom eller et svovelatom; og der symbolet R angir et hydrogenatom, en rett eller forgrenet alkylgruppe inneholdende 1-4 karbonatomer (eventuelt substituert med 1-3 halogenatomer) eller en alkenylgruppe inneholdende 2-4 karbonatomer.

Ifølge oppfinnelsen kan de nye forbindelser med formel I fremstilles i henhold til en av de følgende fremgangsmåter.

a) Forbindelsene med formel I kan fremstilles ved at et piperazin med den generelle formel:



der Z og R har den ovenfor angitte betydning, omsettes med et blandet karbonat med den generelle formel IV.



der symbolene R_1 , R_2 og Het har den ovenfor angitte betydning, og Ar angir en fenylgruppe (eventuelt substituert med en alkylgruppe inneholdende 1-4 karbonatomer eller med en nitrogruppe).

Reaksjonen gjennomføres vanligvis i et vannfritt organisk oppløsningsmiddel, slik som acetonitril eller dimetylformamid ved en temperatur mellom 20 og 100°C.

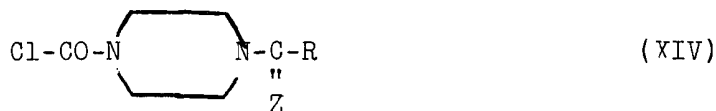
De forbindelser med formel XIII der Z angir et oksygenatom, kan fremstilles ved å gå ut fra piperazin ved tillempling av vanlige metoder for fremstilling av amider, slik som omsetning av piperazin med en syre med den generelle formel II



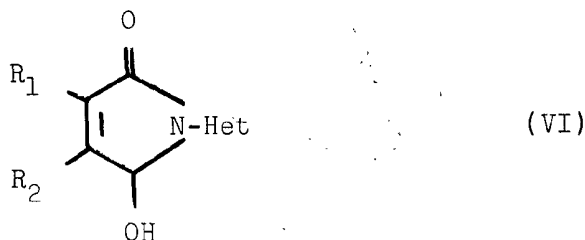
der R har den ovenfor angitte betydning, eller et derivat av denne syre, slik som et halogenid, en ester, et anhydrid, en blandet anhydrid eller et azid. Forbindelsen med formelen XIII kan separeres fra det samtidige dannede disubstituerte piperazin ved tillempling av fysikalske eller kjemiske metoder

De forbindelser med formel XIII der Z angir et svovelatom, kan fremstilles ved at fosforpentasulfid omsettes med tilsvarende forbindelse med formel XIII, der Z angir et oksygenatom.

b) Forbindelsene med formel I kan også fremstilles ved at et klorkarbonylpiperazin med den generelle formel



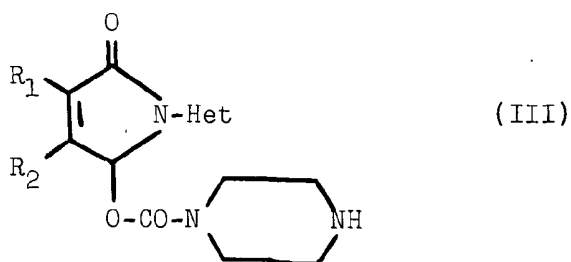
der R og Z har den ovenfor angitte betydning, omsettes med en forbindelse med den generelle formel VI.



der symbolene R_1 , R_2 og Het har den ovenfor angitte betydning.

En forbindelse med formel XIV omsettes fortrinnsvis med et alkalimetallsalt, eventuelt fremstilt in situ, av en forbindelse med formel VI, hvorved man arbeider i et vannfritt organisk oppløsningsmiddel, slik som dimetylformamid eller tetrahydrofuran ved en temperatur under 60°C .

c) Forbindelsene med formel I der symbolet Z angir et oksygenatom, kan fremstilles ved at syren med den generelle formel II som angitt ovenfor eller et derivat av denne syre, slik som et halogenid, fortrinnsvis kloridet, anhydridet, en blandet anhydrid eller azidet, omsettes med en forbindelse med den generelle formel:



der symbolene R_1 , R_2 og Het har den ovenfor angitte betydning.

Reaksjonen gjennomføres vanligvis i et inert organisk oppløsningsmiddel, slik som acetonitril, metylenklorid, dimetylformamid eller etylacetat, i nærvær av et kondensasjonsmiddel slik som dicyklohexylkarbodiimid eller N,N-karbonyldiimidazol og ved en temperatur mellom 20 og 60°C .

Når man anvender et halogenid av syren med formelen II, fortrinnsvis kloridet, gjennomføres reaksjonen i et organisk oppløsningsmiddel slik som metylenklorid, i nærvær av en syreakseptor, slik som pyridin eller trietylamin og ved en temperatur mellom 0 og 30°C .

Når man anvender anhydridet av syren med formelen II eller et blandet anhydrid, gjennomføres reaksjonen vanligvis ved oppvarming til en temperatur mellom 30 og 100°C .

Når man anvender azidet, gjennomføres reaksjonen vanligvis i et organisk oppløsningsmiddel, slik som dioksan, i nærvær av magnesiumoksyd ved en temperatur mellom 25 og 60°C .

d) Forbindelsene med formel I, der γ angir et svovelatom, kan dessuten fremstilles ved at en tio-ester med den generelle formel



der R har den ovenfor angitte betydning og R' angir en alkylgruppe inneholdende 1-4 karbonatomer, omsettes med en forbindelse med den generelle formel III som angitt ovenfor.

Reaksjonen gjennomføres vanligvis i et organisk oppløsningsmiddel, slik som metylenklorid ved en temperatur mellom 0 og 40°C.

Forbindelsene med formel III kan fremstilles ved at et piperazin omsettes med et blandet karbonat med den generelle formel IV som angitt ovenfor.

Reaksjonen gjennomføres vanligvis i et vannfritt organisk oppløsningsmiddel, slik som acetonitril eller dimetylformamid ved en temperatur mellom 20 og 80°C.

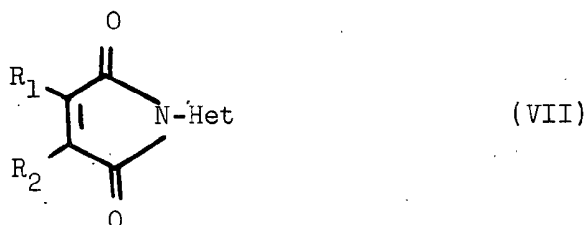
Det blandede karbonat med formel IV kan fremstilles ved at et klorformiat med den generelle formel:



der Ar har den ovenfor angitte betydning, omsettes med en forbindelse med den generelle formel VI som angitt ovenfor.

Reaksjonen gjennomføres vanligvis i et basisk organisk oppløsningsmiddel, slik som pyridin, og ved en temperatur som fortrinnsvis er mellom 5 og 60°C.

Forbindelsen med den generelle formel VI kan fremstilles ved partiell reduksjon av et imid med den generelle formel:



der symbolene R_1 , R_2 og Het har den ovenfor angitte betydning.

Reaksjonen gjennomføres vanligvis ved hjelp av et alkalimetallborhydrid i en organisk eller vannholdig organisk oppløsning, f.eks. i en blanding av dioksan og vann, en blanding av dioksan og metanol, en blanding av metanol og vann, en blanding av etanol og vann eller en blanding av tetrahydrofuran og metanol.

Den partielle reduksjon av en forbindelse med formel VII, der symbolene R_1 og R_2 sammen med pyrrolinkjernen, danner en isoindolinkjerne, hvilken er substituert på ovenfor angitte måte, kan føre til isomere produkter, som kan separeres ifølge fysikalsk/kjemiske metoder, slik som fraksjonert krystallisasjon eller kromatografi.

Imidet med formelen VII kan fremstilles ved at et amin med den generelle formel



der Het har den ovenfor angitte mening, omsettes med et anhydrid med den generelle formel:



der symbolene R_1 og R_2 har den ovenfor angitte betydning, hvorved reaksjonen forløper via et mellomprodukt med den generelle formel:



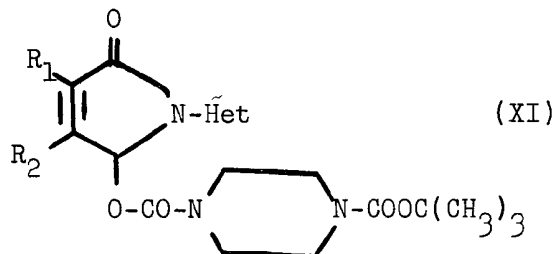
der symbolene R_1 , R_2 og Het har den ovennevnte betydning.

Reaksjonen mellom aminet med formelen VIII og syreanhydridet med formelen IX skjer vanligvis ved oppvarming i et organisk oppløsningsmiddel, slik som etanol, eddiksyre, dimetylformamid, acetonitril, eller fenyleter, eller i dimetylformamid i nærvær av dicyklohexylkarbodiimid og N-hydroksysuccinimid.

Ringslutningen av forbindelsen med formelen X til forbindelsen med formelen VII kan skje enten ved oppvarming med eddiksyreanhydrid eller med acetylklorid i eddiksyre eller eddiksyreanhydrid, eller ved innvirkning av et kondensasjonsmiddel, slik som dicyklohexylkarbodiimid i dimetylformamid ved en temperatur nær 20°C, eller ved innvirkning av tionylklorid eller gjennom oppvarming.

Anhydridet av pyrazin-2,3-dikarboksylysyre kan fremstilles ifølge den fremgangsmåte som er beskrevet av S.Gabriel og A.Sonn i "Chem.Ber." 40, 4850(1907), anhydridet av 5,6-dihydro-1,4-oksatiin-2,3-dikarboksylysyre kan fremstilles ifølge den fremgangsmåte som er beskrevet av P. ten Haken i "J.Het. Chem". 7, 1211 (1970) og anhydridet av 5,6-dihydro-1,4-ditiin-2,3-dikarboksylysyre kan fremstilles ifølge den fremgangsmåte som er beskrevet av H.R. Schweizer, "Helv.Chim.Acta" 52, 2229 (1969).

Forbindelsene med formel III kan også fremstilles ved å gå ut fra en forbindelse med den generelle formel:



der symbolene R_1 , R_2 og Het har den ovenfor angitte betydning, hvorved forbindelsen med formelen XI behandles med trifluoreddiksyre ved en temperatur mellom 0 og -10°C.

Forbindelsene med formel XI kan fremstilles ved at 4-klorkarbonyl-1-tert.butylloksykarbonylpiperazin omsettes med en forbindelse med den generelle formel VI.

Denne reaksjon gjennomføres vanligvis med et alkalimetallderivat av en forbindelse med formelen VI, eventuelt fremstilt in situ, og man arbeider i et organisk oppløsningsmiddel, slik som dimetylformamid, ved en temperatur under 20°C, vanligvis mellom 0 og 10°C.

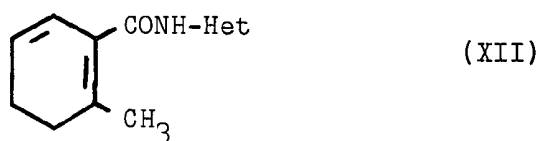
4-klorkarbonyl-1-tert.butylloksykarbonylpiperazin kan fremstilles ved at 1-tert.butylloksykarbonylpiperazin om-

settes med fosgen i toluenopløsning ved en temperatur nær -5°C .

1-tert.butylloksykarbonylpiperazin kan fremstilles ved omsetning av piperazinhydroklorid med tert.butylazidofor-
miat.

De forbindelser med formel VI, der symbolene R_1 og R_2 sammen med pyrrolinkjernen danner en isoindolinkjerne som er substituert med ovenfor angitte måte, kan også fremstilles ifølge en av de følgende metoder.

a) Når substituenten utgjøres av et halogenatom, en alkoksygruppe inneholdende 1-4 karbonatomer eller en nitrogruppe, omsettes et amin med formelen VIII med et halogenid av toluensyre substituert med et halogenatom, med en alkoksygruppe inneholdende 1-4 karbonatomer eller med en nitrogruppe. Herved dannes det en forbindelse med den generelle formel:



der Het har den ovenfor angitte betydning og fenyolkjernen er substituert på ovenfor angitte måte. Denne forbindelse ring-sluttes enten ved hjelp av N-bromsuccinimid i nærvær av azo-diisobutyronitril eller via en gem-diester i vannholdig organisk medium, eller via et diklormetylerat derivat.

b) Når substituenten utgjøres av en nitrogruppe, kan man nitrere en forbindelse med formel VI, hvori fenyolkjernen ikke er substituert.

c) Når substituenten utgjøres av et halogenatom, kan en nitrosubstituent i en forbindelse med formel VI erstattes med et halogenatom via et diazoniumsalt.

De nye forbindelser med formel I kan eventuelt renses ved tillemning av fysikalske metoder, slik som krystallisasjon eller kromatografi.

De nye forbindelser med formel I oppviser interessante farmakologiske egenskaper. De har spesielt vist seg virksomme som beroligende midler, midler mot kramper, muskelrelakserende midler og hypnotika.

Ved oral inngivelse til mus har de nye forbindelser i doser på mellom 0,1 og 100 mg/kg vist seg virksomme ved følgende forsøk:

- a) slagsmål fremkalt ved hjelp av elektriske støt ifølge en teknikk lik den som beskrives av Tedeschi et al. "J.Pharmacol. Exp.Ther." 125, 28(1959);
- b) kramper fremkalt ved hjelp av pentetrazol ifølge en teknikk lik den som beskrives av Everett og Richards i "J.Pharmacol.Exp.Ther.", 81, 402 (1944);
- c) supramaksimale elektrosjokk ifølge den teknikk som beskrives av Swinyard et al. i "J.Pharmacol Exp.Ther.", 106, 319 (1952) og
- d) lokomotorisk aktivitet ifølge den teknikk som beskrives av Courvoisier (Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes, Tours, 8-18 juni 1959) og Julou (Bulletin de la Société de Pharmacie de Lille, nr. 2, januar 1967, p.7).

De nye forbindelser med formel I oppviser dessuten en lav toksisitet og ved oral inngivelse til mus er den letale dose 50% (DL₅₀) vanligvis større enn 300 mg/kg.

Av helt spesiell interesse er de forbindelser med formel I, der R₁ og R₂ sammen med pyrrolinkjernen danner en isoindolinkjerne, en 6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazinkjerne, en 2,3,6,7-tetrahydro-5H-oksatiino[1,4][2,3-c]pyrrolkjerne eller en 2,3,6,7-tetrahydro-5H-ditiino[1,4][2,3-c]pyrrolkjerne; Het angir en 2-pyridylgruppe, en 2-kinolylgruppe eller en 1,8-naftyridin-2-ylgruppe substituert med et halogenatom; Z angir et oksygenatom eller et svovelatom; og R angir et hydrogenatom, en rett eller forgrenet alkylgruppe inneholdende 1-4 karbonatomer, eventuelt substituert med 3 halogenatomer, en alkenylgruppe inneholdende 2-4 karbonatomer, en alkynylgruppe inneholdende 2-4 karbonatomer eller en alkoksygruppe inneholdende 1-4 karbonatomer.

Spesielt interessante er de forbindelser med formel I, der R₁ og R₂ sammen med pyrrolinkjernen danner en isoindolinkjerne, Het angir en 1,8-naftyridin-2-ylgruppe substituert med et kloratom, Z angir et oksygenatom eller et svovelatom, og R angir et hydrogenatom, en alkylgruppe inneholdende 1-4 karbonatomer, en alkoksygruppe inneholdende 1-4 karbonatomer, en alkenylgruppe inneholdende 2-4 karbonatomer eller en trifluor-metylgruppe.

Blant disse forbindelser skal man spesielt nevne:

3-(4-akryloyl-1-piperazinyll)karbonyloksy-2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-isoindolin-1-on;

2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(4-metakryloyl-1-piperazinyll)karbonyloksyisoindolin-1-on;

2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(4-propionyl-1-piperazinyll)karbonyloksyisoindolin-1-on;

2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(4-trifluoracetyl-1-piperazinyll)karbonyloksyisoindolin-1-on;

3-(4-butyryl-1-piperazinyll)karbonyloksy-2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-isoindolin-1-on;

2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(4-formyl-1-piperazinyll)karbonyloksyisoindolin-1-on;

2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(4-tioformyl-1-piperazinyll)karbonyloksyisoindolin-1-on;

2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(4-etoksymarboneyl-1-piperazinyll)karbonyloksyisoindolin-1-on;

2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(4-(3-metyl-2-butenoyl)-1-piperazinyll)karbonyloksyisoindolin-1-on.

Oppfinnelsen skal illustreres ved følgende eksempler.

Eksempel 1

Til en oppløsning av 7,6 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(1-piperazinyll)karbonyloksyisoindolin-1-on og 18 cm³ vannfri pyridin i 180 cm³ vannfri metylenklorid setter man 4,9 g akryloylklorid mens temperaturen holdes nær 5°C. Man omrører deretter reaksjonsblandingen i 2 timer ved en temperatur nær 20°C, hvorefter man tilsetter 100 cm³ metylenklorid og 100 cm³

143576

vann. Vannfasen separeres ved dekantering og vaskes to ganger med 100 cm³ metylenklorid. De organiske faser forenes, vaskes med 100 cm³ vann, tørkes over natriumsulfat og dampes deretter inn til tørr tilstand under et redusert trykk på 20 mm Hg. Den oppnådde rest oppløses i 40 cm³ metylenklorid, og denne oppløsning kromatograferes på 125 g silikagel i en kolonne med en diameter på 35 mm. Man eluerer med 1000 cm³ metylenklorid, deretter med 1000 cm³ av en blanding av metylenklorid og etylacetat i et volumforhold på 90:10 og deretter med 1000 cm³ av en blanding av metylenklorid og etylacetat i et volumforhold på 75:25. De herved oppnådde eluater kasseres. Man eluerer deretter med 4000 cm³ av en blanding av metylenklorid og etylacetat i et volumforhold på 75:25. Det herved oppnådde eluat dampes inn til tørr tilstand under et redusert trykk på 20 mm Hg. Den oppnådde rest omkrystalliseres i 90 cm³ acetonitril. Man oppnår herved et produkt med et smeltepunkt på 140°C, hvilket produkt oppløses i 15 cm³ dimetylformamid ved en temperatur nær 50°C. Den oppnådde oppløsning helles i 200 cm³ vann og produktet som faller ut separeres ved filtrering og vaskes tre ganger med 15 cm³ vann. Etter tørking under et redusert trykk på 1 mm Hg ved en temperatur nær 50°C oppnår man 1,5 g 3-(4-akryloyl-1-piperazinyll)karbonyloksy-2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)isoindolin-1-on med smeltepunkt på 188°C.

Utgangsproduktet 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(1-piperazinyll)karbonyloksyisoindolin-1-on kan fremstilles på følgende måte. Til en suspensjon av 5,2 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-fenoksykarbonyl-oksyisoindolin-1-on i 32 cm³ acetonitril setter man 5,15 g vannfri piperazin. Man omrører reaksjonsblandingen i 1 time ved en temperatur nær 20°C og deretter tilsetter man 150 cm³ isopropyleter. Det dannede uopløselige produkt separeres ved filtrering og vaskes med 20 cm³ av en blanding av like volumdeler acetonitril og isopropyleter, og deretter med 50 cm³ isopropyleter. Etter omkrystallisering av det herved oppnådde produkt i 160 cm³ av en blanding av acetonitril og metanol i et volumforhold på 90:10 oppnår man 2,4 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(1-piperazinyll)karbonyloksyisoindolin-1-on som smelter ved 245°C under spalting.

Utgangsmaterialet 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-fenoksykarbonyloksyisoindolin-1-on fremstilles på følgende måte:

Til en suspensjon av 86,5 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-hydroksyisindolin-1-on i 980 cm³ pyridin setter man 126 g fenyلكlorformiat, mens temperaturen holdes nær 25°C. Man omrører deretter reaksjonsblandingen i 3 timer ved en temperatur nær 20°C, hvorefter reaksjonsblandingen helles i 9000 cm³ isvann. Det produkt som krystalliserer ut separeres ved filtrering og vaskes med 6 x 500 cm³ vann og deretter med 3 x 200 cm³ acetonitril. Etter tørking oppnår man 96,7 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-fenoksy-karbonyloksyisindolin-1-on som smelter ved 235°C under spalting.

Utgangsmaterialet 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-hydroksyisindolin-1-on kan fremstilles ved at 1,72 g kaliumborhydrid settes til en suspensjon av 17,7 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)ftalimid i 87 cm³ dioksan og 26,4 cm³ av en mettet vannopløsning av dinatriumfosfat under utvendig kjøling ved hjelp av et isbad. Etter 14 timers omrøring lar man temperaturen stige til ca. 20°C, hvorefter man omrører i ytterligere 2 timer og deretter tilsetter 400 cm³ av en mettet vannopløsning av dinatriumfosfat. Den dannede felling separeres ved filtrering og vaskes med 225 cm³ kaldt vann. Etter tørking i luft oppnår man 17,5 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-hydroksyisindolin-1-on med et smeltepunkt på 248°C.

2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)ftalimiden kan fremstilles ved at man under tilbakeløp oppvarmer en blanding av 26,3 g 2-(7-hydroksy-1,8-naftyridin-2-yl)ftalimid, 79 cm³ fosforoksyklorid og 3,5 cm³ dimetylformamid inntil gassutviklingen opphører. Etter avkjøling helles reaksjonsblandingen i 650 cm³ isvann uten at temperaturen får stige over 25°C. Det oppnådde produkt separeres ved filtrering, vaskes med 150 cm³ vann og tørkes til konstant vekt. Man oppnår herved 24,1 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)ftalimid med et smeltepunkt på 268°C.

2-(7-hydroksy-1,8-naftyridin-2-yl)ftalimid kan fremstilles ved at man under tilbakeløp i 3 timer oppvarmer en blanding av 25 g 2-amino-7-hydroksy-1,8-naftyridin, 70 g ftalsyreanhydrid og 1400 cm³ eddiksyre. Etter avkjøling separeres det et uoppløselig materiale ved filtrering. De oppnådde krystaller filtreres, vaskes med 60 cm³ eter, deretter med 90 cm³ vann, deretter med 120 cm³ av en mettet natriumbikarbonat-oppløsning

og til slutt med 60 cm³ vann. Etter tørking til konstant vekt oppnår man 17 g 2-(7-hydroksy-1,8-naftyridin-2-yl)ftalimid med smeltepunkt på 370°C.

2-amino-7-hydroksy-1,8-naftyridin kan fremstilles ifølge den fremgangsmåte som er beskrevet av S. Carboni et al. "Gass.Chim.Ital." 95, 1498 (1965).

Eksempel 2.

Til en oppløsning av 2,16 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(1-piperazinyl)karbonyloksyisoindolin-1-on og 5 cm³ vannfri pyridin i 50 cm³ vannfri metylenklorid setter man 1,2 g acetylklorid mens temperaturen holdes nær 20°C. Man omrører den således oppnådde suspensjon i en halv time, deretter tilsetter man 25 cm³ vann. Vannfasen separeres ved dekantering og vaskes med 2 x 15 cm³ metylenklorid. De organiske faser forenes, vaskes ved dekantering med 25 cm³ vann, tørkes over natriumsulfat og dampes inn til tørrhet under redusert trykk. Etter omkrystallisering av resten i 45 cm³ acetonitril får man 2 g 3-(4-acetyl-1-piperazinyl)karbonyloksy-2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)isoindolin-1-on med et smeltepunkt på 224°C.

Eksempel 3.

Til en oppløsning av 2,12 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(1-piperazinyl)karbonyloksyisoindolin-1-on og 2,06 g N,N'-dicyklohexylkarbodiimid i 50 cm³ vannfri metylenklorid setter man 0,46 g maursyre. Man omrører i 18 timer ved en temperatur nær 20°C. Den blandede utfelling separeres ved filtrering og vaskes med 10 cm³ metylenklorid. Filtratet konsentreres til tørr tilstand. Den herved oppnådde rest vaskes med 25 cm³ vann. Fellingen separeres ved filtrering og tørkes. Etter omkrystallisering fra 250 cm³ acetonitril oppnår man 1,3 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(4-formyl-1-piperazinyl)karbonyloksyisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 260°C.

Eksempel 4.

Til en suspensjon av 2,12 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(1-piperazinyl)karbonyloksyisoindolin-1-on og 5 cm³ vannfri pyridin i 50 cm³ vannfri metylenklorid setter man iløpet av 3 minutter 1,33 cm³ propionylklorid. Man omrører deretter i 30 minutter ved en temperatur nær 20°C, hvorefter man tilsetter 25 cm³ vann. Man dekanterer og vasker vannsjiktet med 30 cm³ metylenklorid. De organiske faser forenes, vaskes med 25 cm³ vann og tørkes over 10 g vannfri magnesiumsulfat. Etter filtrering konsentreres den oppnådde oppløsning til tørrhet. Resten vaskes på filteret med 10 cm³ isopropyleter, hvorefter den tørkes og omkrystalliseres i 35 cm³ acetonitril. Etter en andre omkrystallisering i samme oppløsningsmiddel oppnår man 1,3 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(4-propionyl-1-piperazinyl)karbonyloksyisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 221°C.

Eksempel 5.

Ved å arbeide på samme måte som i Eksempel 15, men ved å gå ut fra 2,12 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(1-piperazinyl)-karbonyloksyisoindolin-1-on, 5 cm³ vannfri pyridin og 1,6 g butyrylklorid i 50 cm³ vannfri metylenklorid oppnår man etter omkrystallisering i 15 cm³ acetonitril 1 g 3-(4-butyryl-1-piperazinyl)karbonyloksy-2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-isoindolin-1-on med et smeltepunkt på 202°C.

Eksempel 6.

Ved å arbeide på samme måte som i Eksempel 15, men ved å gå ut fra 2,12 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(1-piperazinyl)karbonyloksyisoindolin-1-on, 5 cm³ vannfri pyridin og 1,6 g isobutyrylklorid i 50 cm³ vannfri metylenklorid oppnår man etter omkrystallisering i 150 cm³ acetonitril 2 g 3-(4-isobutyryl-1-piperazinyl)-karbonyloksy-2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)isoindolin-1-on med et smeltepunkt på 254°C.

143576

14

Eksempel 7.

Man arbeider på samme måte som i Eksempel 14, men går ut fra 2,12 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(1-piperazinyl)karbonyloksyisoindolin-1-on, 2,05 g N,N'-dicyklohexylkarbodiimid og 1,71 g trifluoreddiksyre i 50 cm³ vannfri metylenklorid. Det urene produkt separeres ved filtrering og vaskes med 50 cm³ eter. Produktet oppløses deretter i 110 cm³ metylenklorid. Oppløsningen filtreres og konsentreres deretter til tørr tilstand. Den oppnådde rest vaskes med 45 cm³ eter. Man oppnår herved 0,91 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(4-trifluoracetyl-1-piperazinyl)karbonyloksyisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 218°C.

Eksempel 8.

Ved å arbeide på samme måte som i Eksempel 1, men ved å gå ut fra 4,24 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(1-piperazinyl)karbonyloksyisoindolin-1-on, 3,12 g krotonoylklorid og 10 cm³ vannfri pyridin i 100 cm³ vannfri metylenklorid oppnår man 1,7 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(4-krotonoyl-1-piperazinyl)karbonyloksyisoindolin-1-on med et smeltepunkt på 220-222°C.

Eksempel 9.

Til en oppløsning av 4,24 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(1-piperazinyl)karbonyloksyisoindolin-1-on og 3,1 g dicyklohexylkarbodiimid i 100 cm³ vannfri metylenklorid setter man 1,3 g metakrylsyre. Reaksjonsblandingen omrøres deretter i 2 timer ved en temperatur nær 20°C, hvorefter det uoppløselige dicyklohexylkarbamid separeres ved filtrering og vaskes med 20 cm³ metylenklorid. Filtratet dampes inn til tørr tilstand under redusert trykk, og den oppnådde rest oppløses i 200 cm³ kokende etanol. Ved avkjøling bringes et produkt til utkrystallisering. Dette produkt separeres ved filtrering og vaskes med 10 cm³ etanol og deretter med 25 cm³ isopropyleter. Etter omkrystallisering av produktet i 250 cm³ etanol oppnår man 3,3 g

2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(4-metakryloyl-1-piperazinyl)-karbonyloksyisoindolin-1-on som smelter ved 165°C og deretter ved 200°C.

Eksempel 10

Til en filtrert oppløsning av 4,3 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(1-piperazinyl)karbonyloksyisoindolin-1-on i 86 cm³ metylenklorid, hvilken oppløsning er avkjølt til 2-3°C, setter man dråpevis en oppløsning av 1,08 g etyltioformiat i 10 cm³ metylenklorid. Man lar temperaturen stige til omtrent 20°C og lar deretter reaksjonsblandingen hvile i 16 timer. Fellingen separeres ved filtrering, hvorefter den tørkes og til slutt omkrystalliseres i 35 cm³ dimetylformamid. Man oppnår herved 1,8 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(4-tioformyl-1-piperazinyl)karbonyloksyisoindolin-1-on som smelter ved 295°C under spalting.

Eksempel 11.

Til en suspensjon av 3,8 g 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-okso-5-(1-piperazinyl)karbonyloksy-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oksatiino[1,4][2,3-c]pyrrol i 85 cm³ metylenklorid og 8,5 cm³ pyridin setter man 2,35 g propionylklorid. Reaksjonsblandingen varmes opp til en temperatur på ca. 40°C. Etter 20 minutter tilsetter man 50 cm³ vann til den oppnådde oppløsning. Etter 30 minutter dekanterer man den organiske fase og vasker vannfasen med 25 cm³ metylenklorid. De organiske fraksjoner forenes, vaskes med 2 x 50 cm³ vann og tørkes over magnesiumsulfat. Etter avdampning av oppløsningsmidlet omkrystalliseres den faste rest i en blanding av 50 cm³ dikloroetan og 100 cm³ etanol. Etter tørking oppnår man 1,9 g 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-okso-5-(4-propionyl-1-piperazinyl)-karbonyloksy-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oksatiino[1,4][2,3-c]pyrrol med et smeltepunkt på 240°C.

Utgangsmaterialet 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-okso-5-(1-piperazinyl)karbonyloksy-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oksatiino[1,4][2,3-c]pyrrol kan fremstilles ved å gå ut fra

16,2 g 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-okso-5-fenoksykarbonyloksi-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oksatiino[1,4][2,3-c]pyrrol og 15,3 g vannfri piperazin i 90 cm³ acetonitril ved en temperatur nær 25°C i 8 timer. Etter rensing ved kromatografi oppnår man 14 g 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-okso-5-(1-piperazinyl)karbonyloksi-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oksatiino[1,4][2,3-c]pyrrol som smelter ved 285°C under spalting.

Eksempel 12

Til en suspensjon av 2,50 g 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-okso-5-(1-piperazinyl)karbonyloksi-2,3,6,7-tetrahydro-5H-ditiino[1,4][2,3-c]pyrrol og 1,67 g dicyklohexylkarbodiimi i 50 cm³ vannfri metylenklorid setter man 0,71 g smørsyre, hvoretter man omrører reaksjonsblandingen i én time ved 20°C. Etter avfiltrering av det dannede dicyklohexylkarbamid, vasking med 15 cm³ metylenklorid og avdamping av oppløsningsmidlet vaskes den oppnådde rest på 3,8 g med 35 cm³ kokende etanol, hvoretter den omkrystalliseres i en blanding av 110 cm³ acetonitril og 11 cm³ etanol. Man oppnår herved 1,95 g 5-(4-butyryl-1-piperazinyl)karbonyloksi-6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-okso-2,3,6,7-tetrahydro-5H-ditiino[1,4][2,3-c]pyrrol med et smeltepunkt på 248°C.

Utgangsmaterialet 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-okso-5-(1-piperazinyl)karbonyloksi-2,3,6,7-tetrahydro-5H-ditiino[1,4][2,3-c]pyrrol kan fremstilles på følgende måte. 3,40 g 5-(4-t.butyloksykarbonyl-1-piperazinyl)karbonyloksi-6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-okso-2,3,6,7-tetrahydro-5H-ditiino[1,4][2,3-c]pyrrol settes iløpet av 20 minutter til 14 cm³ trifluoreddiksyre avkjølt til en temperatur mellom -5 og -10°C. Den etter avsluttet tilsetning oppnådde oppløsning hensettes i ytterligere en halv time ved samme temperatur, hvoretter den fortynnes med 140 cm³ isvann. Den oppnådde felling separeres ved filtrering, vaskes to ganger med tilsammen 50 cm³ destillert vann og behandles til fullstendig oppløsning med 100 cm³ 2 N natriumhydroksydoppløsning og 150 cm³ metylenklorid. Den organiske oppløsning vaskes tre ganger med tilsammen 150 cm³ destillert vann, tørkes over vannfri natriumsulfat, behandles med 0,2 g avfarvingskull og dampes inn. De oppnådde krystaller vaskes med 40 cm³ kokende acetonitril. Man oppnår herved 2,20 g

6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-okso-5-(1-piperazinyll)karbonyloksy-2,3,6,7-tetrahydro-5H-ditiino[1,4][2,3-c]pyrrol som smelter ved 300°C under spalting.

Utgangsmaterialet 5-(4-t.butyloksykarbonyll-1-piperazinyll)karbonyloksy-6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-okso-2,3,6,7-tetrahydro-5H-ditiino[1,4][2,3-c]pyrrol kan fremstilles ved at 40,5 g 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5-hydroksy-7-okso-2,3,6,7-tetrahydro-5H-ditiino[1,4][2,3-c]pyrrol behandles med 3,15 g natriumhydroksyd i 400 cm³ vannfri dimetylformamid ved 2°C, hvorved man tilsetter en oppløsning av 45,0 g 4-klorformyl-1-t.butyloksykarbonylpiperazin i 200 cm³ vannfri dimetylformamid. Reaksjonsblandingen holdes i 2 timer ved 2°C og fortynnes deretter med 3000 cm³ isvann. Den oppnådde felling separeres ved filtrering, vaskes tre ganger med tilsammen 600 cm³ destillert vann og tørkes i varm luft av ca. 60°C. Det oppnådde produkt i en mengde på 71,0 g og med et smeltepunkt på 200°C oppløses i 1500 cm³ metylenklorid og den oppnådde oppløsning kromatograferes på 71,0 g silikagel i en kolonne med en diameter på 5,8 cm. Man eluerer med 400 cm³ metylenklorid. Det herved oppnådde eluat kasseres. Man eluerer deretter med 2000 cm³ metylenklorid, med 2000 cm³ av en blanding av metylenklorid og metanol i et volumforhold på 99,5:0,5, og til slutt med 6000 cm³ av en blanding av metylenklorid og metanol i et volumforhold på 99:1. De herved oppnådde eluater forenes og dampes inn til tørrhet under redusert trykk på 20 mm Hg. Den oppnådde rest på 51,0 g renses ved omkrystallisering i 850 cm³ acetonitril. Man oppnår herved 38,0 g 5-(4-t.butyloksykarbonyll-1-piperazinyll)karbonyloksy-6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-okso-2,3,6,7-tetrahydro-5H-ditiino[1,4][2,3-c]pyrrol med et smeltepunkt på 242°C.

Utgangsmaterialet 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5-hydroksy-7-okso-2,3,6,7-tetrahydro-5H-ditiino[1,4][2,3-c]pyrrol kan fremstilles på følgende måte:

a) Fremstilling av 2-amino-7-hydroksy-1,8-naftyridin med et smeltepunkt på over 360°C ifølge den fremgangsmåte som er beskrevet av S. Carboni et al. "Ann.di Chim." (Roma), 51, 883 (1964).

b) Fremstilling av 13,0 g 5,7-diokso-6-(7-hydroksy-1,8-naftyridin-2-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-5H-ditiino[1,4][2,3-c]pyrrol med et smeltepunkt på 342°C ved omsetning av 8,0 g 2-amino-7-hydroksy-1,8-naftyridin med 18,8 g 5,6-dihydro-1,4-ditiin-2,3-dikarboksylysreanhydrid i nærvær av 0,4 cm³ vannfri eddiksyre i 150 cm³ av en blanding av difenyl og fenyleter i et vektforhold på 26,5:73,5 ved en temperatur på 230°C i 2 timer.

c) Fremstilling av 9,7 g 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5,7-diokso-2,3,6,7-tetrahydro-5H-ditiino[1,4][2,3-c]pyrrol med et smeltepunkt på 250°C ved omsetning av 45 cm³ fosforoksyklorid med 10,6 g 5,7-diokso-6-(7-hydroksy-1,8-naftyridin-2-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-5H-ditiino[1,4][2,3-c]pyrrol i nærvær av 1,9 cm³ vannfri dimetylformamid ved en temperatur på 100°C i 1 time og 45 minutter.

d) Fremstilling av 1,4 g 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5-hydroksy-7-okso-2,3,6,7-tetrahydro-5H-ditiino[1,4][2,3-c]pyrrol med et smeltepunkt på 135°C ved omsetning av 0,4 g kaliumborhydrid med 1,7 g 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5,7-diokso-2,3,6,7-tetrahydro-5H-ditiino[1,4][2,3-c]pyrrol i 16 cm³ vannfri metanol ved en temperatur nær 25-30°C.

4-klorformyl-1-t.butoksykarbonylpiperazin kan fremstilles ved at man til 100 cm³ vannfri toluen samtidig setter en oppløsning av 40,8 g 1-t.butoksykarbonylpiperazin i 200 cm³ vannfri toluen og en oppløsning av 11,2 fosgen i 150 cm³ vannfri toluen, mens temperaturen holdes ved -5°C. Etter 1 times omrøring ved 2°C separerer man ved filtrering det under reaksjonen dannede hydroklorid av 1-t.butoksykarbonylpiperazin. Denne forbindelse vaskes to ganger med tilsammen 200 cm³ vannfri toluen. Filtratet dampes inn til tørr tilstand under redusert trykk på 20 mm Hg. Man oppnår herved 24,8 g 4-klorformyl-1-t.butoksykarbonylpiperazin med et smeltepunkt på 98°C. Etter rensing ved omkrystallisering i isopropyleter oppviser produktet et smeltepunkt på 99°C.

1-t.butoksykarbonylpiperazin kan fremstilles ved at blanding av en oppløsning av 310,0 g vannfri piperazin i 306 cm³ saltsyre (d=1,19) og 1000 cm³ destillert vann og en oppløsning av 259,0 g t.butylazidoformiat i 2000 cm³ dioksan oppvarmes til

45°C i 8 timer. 173,0 g 1,4-bis-t.butoksykarbonylpiperazin med et smeltepunkt på 166°C separeres ved filtrering av reaksjonsblandingen og etterfølgende fornyet filtrering etter en reduksjon av filtratets volum til en fjerdedel av det opprinnelige volum ved konsentrasjon under redusert trykk på 20 mm Hg. Filtratet vaskes med 120 cm³ kloroform og alkaliseres deretter med 10 N natriumhydroksydoppløsning. Den herved utsaltede olje ekstraheres med 500 cm³ metylenklorid. Vannfasen mettes med natriumklorid og ekstraheres på nytt to ganger med tilsammen 600 cm³ eter. De organiske ekstrakter forenes, tørkes over vannfri natriumsulfat og dampes inn under et redusert trykk på 50 mm Hg. Man oppnår herved 46,2 g 1-t.butoksykarbonylpiperazin med et smeltepunkt på 41°C.

Eksempel 13.

Ved å arbeide på samme måte som i Eksempel 31, men ved å gå ut fra 6,0 g 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-okso-5-(1-piperazinyl)-karbonyloksy-2,3,6,7-tetrahydro-5H-ditiino[1,4][2,3-c]pyrrol, 4,0 g dicyklohexylkarbodiimid og 1,4 g akrylsyre i 120 cm³ vannfri metylenklorid oppnår man 1,52 g 5-(4-arkyloyl-1-piperazinyl)karbonyloksy-6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-okso-2,3,6,7-tetrahydro-5H-ditiino[1,4][2,3-c]pyrrol med et smeltepunkt på 250°C.

Eksemepl 14.

Til en suspensjon av 11,0 g 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-okso-5-(1-piperazinyl)-karbonyloksy-2,3,6,7-tetrahydro-5H-ditiino[1,4][2,3-c]pyrrol og 7,35 g dicyklohexylkarbodiimid i 220 cm³ vannfri metylenklorid setter man 2,68 cm³ propansyre, hvoretter man omrører reaksjonsblandingen i 1 time ved 25°C. Etter avfiltrering av det dannede dicyklohexylkarbamid, vasking med 30 cm³ metylenklorid og avdamping av oppløsningsmiddelet, vaskes det oppnådde produkt i en mengde av 18,0 g med 150 cm³ kokende etanol, hvoretter den omkrystalliseres i 400 cm³ asetonitril. Man oppnår herved 7,9 g 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-okso-5-(4-propionyl-1-piperazinyl)karbonyloksi-2,3,6,7-tetrahydro-5H-ditiino[1,4][2,3-c]pyrrol med et smeltepunkt på 222°C.

Eksempel 15.

Til en suspensjon av 7,0 g 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-5-hydroksy-7-okso-2,3,6,7-tetrahydro-5H-ditiino[1,4][2,3-c]-pyrrol og 8,9 g 1-klorkarbonyl-4-propionylpiperazin i 70 cm³ vannfri metylenklorid og 35 cm³ vannfri pyridin setter man 2,8 cm³ trietylamin ved en temperatur av 10°C. Reaksjonsblandingen omrøres ved 20°C i 2 timer, hvorefter den fortynnes med 150 cm³ metylenklorid. Den organiske fase vaskes 5 ganger med tilsammen 300 cm³ destillert vann, tørkes over vannfritt magnesiumsulfat og dampes inn. Det oppnådde produkt i en mengde av 11,0 g vaskes med 25 cm³ etanol og oppløses deretter i 300 cm³ dimetylformamid ved 100°C. Man tilsetter deretter 15 cm³ etanol. Etter 1 times avkjøling ved 2°C separeres de dannede krystaller ved filtrering, vaskes 2 ganger med tilsammen 10 cm³ iskold etanol og tørkes under et redusert trykk av 0,2 mm Hg. Man oppnår herved 7,9 g 6-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-okso-5-(4-propionyl-1-piperazinyl)-karbonyloky-2,3,6,7-tetrahydro-5H-ditiino[1,4][2,3-c]pyrrol med et smeltepunkt på 222°C.

1-klorkarbonyl-4-propionylpiperazin kan fremstilles på følgende måte.

153,0 g hydroklorid av 1-propionylpiperazin med et smeltepunkt på 165°C fremstilles ved at man tilbakeløp i 48 timer koken en blanding av 120,0 g vannfri piperazin og 102 g propionamid (smeltepunkt 80°C) i 100 cm³ vannfri xylen i nærvær av 0,9 g jod. Det dannede 1-propionylpiperazin frigjøres fra sitt hydroklorid ved hjelp av et overskudd av ammoniakk i dietyleter. Det herved dannede ammoniumklorid separeres ved filtrering og 1-propionylpiperazin isoleres ved avdamping av eteren.

92,0 g 1-klorkarbonyl-4-propionylpiperazin med et smeltepunkt nær 45°C fremstilles ved at man til 500 cm³ vannfri toluen samtidig setter en oppløsning av 45,0 g fosgen i 500 cm³ vannfri toluen og en oppløsning av 129,0 g 1-propionylpiperazin i 500 cm³ vannfri toluen, hvorved temperaturen holdes nær -5°C under tilsetningen. Etter 1 times omrøring ved 2°C separerer man ved filtrering det dannede hydroklorid av 1-propionylpiperazin. Etter inndamping av filtratet under et redusert trykk av 20 mm Hg oppnår man 1-klorkarbonyl-4-propionylpiperazin.

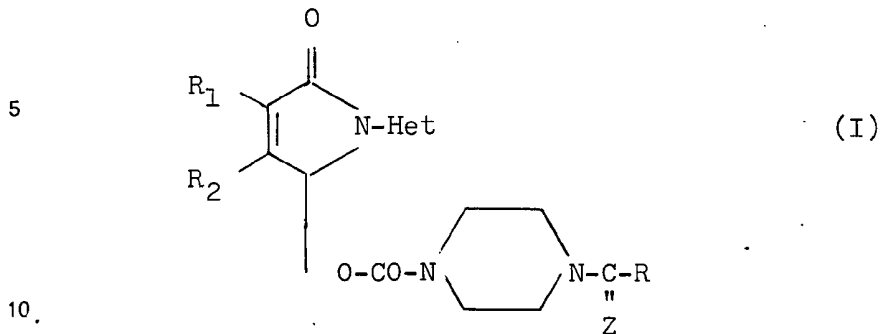
Eksempel 16.

Til en suspensjon av 2,16 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-fenoksykarbonyloksyisoindolin-1-on i 20 cm³ vannfri dimetylformamid settes 3,55 g 1-propionylpiperazin. Reaksjonsblandingen omrøres i 24 timer ved ca. 20°C hvoretter den helles i 200 cm³ vann. Det uoppløselige produkt som da dannes ekstraheres 3 ganger med tilsammen 100 cm³ metylenklorid. De organiske faser slås sammen, vaskes 3 ganger med tilsammen 75 cm³ vann, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres deretter til tørr tilstand under et redusert trykk av 20 mm Hg.

Den oppnådde rest oppløses i 20 cm³ metylenklorid og den således oppnådde oppløsning ledes gjennom 90 g silikagel som ble innført i en kolonne med 3 cm diameter. Man eluerer med 800 cm³ metylenklorid, 600 cm³ blanding av 99 vol% metylenklorid og 1 vol% metanol samt 100 cm³ blanding av 98 vol% metylenklorid og 2 vol% metanol; disse eluater kasseres. Deretter eluerer man med 250 cm³ blanding av 98 vol% metylenklorid og 2 vol% metanol, og det således oppnådde eluat konsentreres til tørr tilstand under et redusert trykk av 20 mm Hg. Etter krystallisering av resten i 18 cm³ asetonitril oppnår man 1 g 2-(7-klor-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(4-propionyl-1-piperazinyl)-karbonyloksyisoindolin-1-on med smeltepunkt 221°C.

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av en terapeutisk aktiv heterocyklisk forbindelse med den generelle formel:

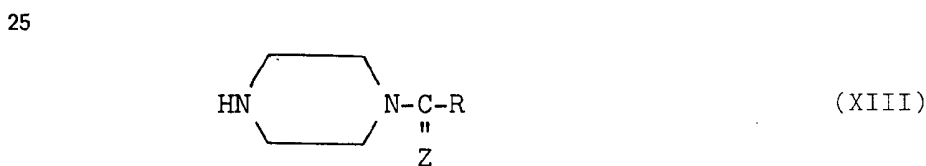


der symbolene R_1 og R_2 sammen med pyrrolinkjernen danner en isoindolinkjerne, en 2,3,6,7-tetrahydro-5H-oksatiino[1,4]-[2,3-c]pyrrolkjerne eller en 2,3,6,7-tetrahydro-5H-ditiino[1,4]-[2,3-c]pyrrolkjerne; symbolet Het angir en 1,8-naftyrindin-2-ylgruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom; symbolet Z angir et oksygenatom eller et svovelatom; og symboldet R angir et hydrogenatom, en rett eller forgrenet alkylgruppe inneholdende 1 - 4 karbonatomer (eventuelt substituert med 1 - 3 halogenatomer) eller en alkenylgruppe inneholdende 2 - 4 karbonatomer, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

15

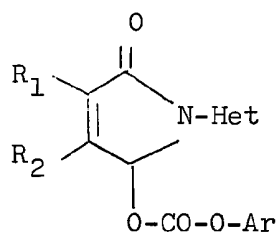
20

a) et piperazin med den generelle formel:



der R og Z har den ovenfor angitte betydning, omsettes med et blandet karbonat med den generelle formel:

5

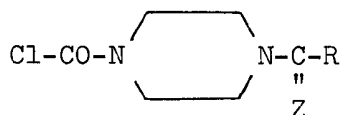


(IV)

der R_1 , R_2 og Het har den ovenfor angitte betydning, og
 10 Ar angir en fenylgruppe, som eventuelt er substituert med
 en alkylgruppe inneholdende 1 - 4 karbonatomer eller med
 en nitrogruppe; eller at

b) et klorkarbonylpiperazin med den generelle
 formel:

15

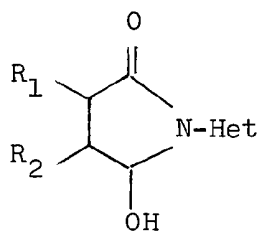


(XIV)

20

der R og Z har den ovenfor angitte betydning, omsettes
 med en forbindelse med den generelle formel:

25



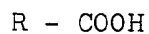
(VI)

30

der R_1 , R_2 og Het har den ovenfor angitte betydning,
 eller at

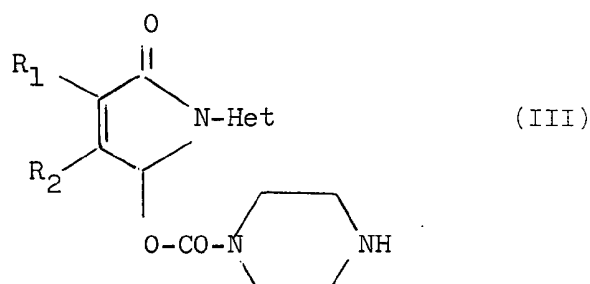
c) når Z angir et oksygenatom, en syre med den
 generelle formel:

35



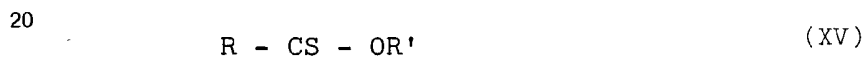
(II)

der R har den ovenfor angitte betydning, eller et derivat av denne syre slik som et halogenid, anhydrid, et blandet anhydrid eller azid, omsettes med en forbindelse med den generelle formel:



15 der R_1 , R_2 og Het har den ovenfor angitte betydning; eller at

d) når Z angir et svovelatom, en tioester med den generelle formel:



der R har den ovenfor angitte betydning, og R' angir en alkylgruppe inneholdende 1 - 4 karbonatomer, omsettes med en forbindelse med den generelle formel III som angitt under c) ovenfor.

25

30

35