



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 07.04.76 (P. 188560)

Pierwszeństwo: 07.04.75 dla zastrz. 1
11.02.76 dla zastrz. 2, 3
Francja

Zgłoszenie ogłoszono: 31.01.77

Opis patentowy opublikowano: 17.04.1979

CZYTELNIA

Urzedu Patentowego
Polski Patentowy Urzed (Londres)

Int. Cl.²

C07D 471/04

C07D 487/04

C07D 497/04

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Rhône-Poulenc, Industries, Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych naftyrydynylo-piroliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych naftyrydynylo-piroliny, ewentualnie w postaci ich soli addycyjnych z kwasami, o wzorze ogólnym 1, w którym X_1 i X_2 tworzą z pierścieniem pirolinowym pierścień izoindolinowy, ewentualnie podstawiony jednym lub dwoma atomami lub grupami, jednakowymi lub różnymi, takimi jak atom wodoru, chlorowca, grupa alkilowa, zawierająca 1—4 atomów węgla, alkoksylova, w której część alkilowa zawiera 1—4 atomów węgla, nitrowa lub trójfluorometylowa, pierścień, 6,7-dwuwodoro-5H-pirololo[3,4-b]pirazynowy, 6,7-dwuwodoro-5H-pirololo[3,4-b]pirydynowy lub 2,3,6,7-czterowodoro-5H-oksatieno[1,4][2,3-c]pirolowy, zaś symbole Y oznaczają atomy lub grupy, jednakowe lub różne takie jak atom wodoru, atom chlorowca, grupa alkilowa zawierająca 1—4 atomów węgla, alkoksylova, w której część alkilowa zawiera 1—4 atomów węgla i cyjano-, R_1 i R_2 jednakowe lub różne, oznaczają atom wodoru lub grupę alkilową zawierającą 1—12 atomów węgla, ewentualnie podstawioną grupą hydroksylova, alkoksylova, której część alkilowa zawiera 1—4 atomów węgla, fenylową, aminową, alkiloaminową, której część alkilowa zawiera 1—4 atomów węgla, dwualkiloaminową której każda część alkilowa zawiera 1—4 atomów węgla, przy czym grupy alkilowe w tej grupie mogą tworzyć z atomem azotu, z którym są związane pierścień heterocykliczny nasycony o 5 lub 6 członach, lub grupę alkoksylokarbonylową,

2

której część alkilowa zawiera 1—4 atomów węgla, a również grupę alkenylova zawierającą 3 lub 4 atomy węgla, alkinylova zawierającą 3 lub 4 atomy węgla lub cykloalkilową zawierającą 3—6 atomów węgla, lub też R_1 i R_2 tworzą razem z atomem azotu, z którym są związane pierścień heterocykliczny nasycony o 5 lub 6 członach zawierający ewentualnie drugi heteroatom wybrany spośród tlenu i siarki.

Związki o wzorze ogólnym 1, oraz ich sole, wykazują interesujące własności farmakologiczne. Stanowią one specyficznie aktywne środki uspokajające i nasenne, przeciwdrgawkowe i obniżające napięcie mięśni.

Sposobem według wynalazku, nowe produkty o wzorze ogólnym 1 otrzymuje się działaniem aminy o wzorze ogólnym HNR_1R_2 w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane wyżej, na mieszaną węglan o wzorze ogólnym 2, w którym X_1 , X_2 i Y są zdefiniowane jak poprzednio a Ar oznaczają grupę fenylową, ewentualnie podstawioną grupą alkilową zawierającą 1—4 atomów węgla lub grupą nitrową.

Zazwyczaj reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym bezwodnym takim jak acetonitryl lub dwumetyloformamid w temperaturze 20—100°C.

Mieszany węglan o ogólnym wzorze 2 można otrzymać działaniem chloromrówczanu o wzorze ogólnym $Cl-CO-O-Ar$, w którym Ar ma znaczenie

podane wyżej, na związek o wzorze ogólnym 3, w którym symbole X_1 , X_2 i Y mają znaczenie podane wyżej.

Zazwyczaj reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym zasadowym takim jak pirydyna, w temperaturze korzystnie 0–60°C.

Z kolei produkt o wzorze ogólnym 3 można otrzymać przez częściową redukcję imidu o wzorze ogólnym 4, w którym X_1 , X_2 i Y mają znaczenie podane wyżej.

Zazwyczaj reakcję prowadzi się za pomocą borowodoru alkalicznego, w środowisku organicznym lub wodnoorganicznym, na przykład w mieszaninie dioksan — woda, dioksan — metanol, metanol — woda, etanol — woda lub tetrahydrofuran — metanol.

Częściowa redukcja imidu o wzorze ogólnym 4, w którym symbole X_1 i X_2 tworzą razem z pierścieniem pirolinowym pierścień izoindolinowy podstawiony jak podano wyżej, 6,7-dwuwodoro-5H-pirololo[3,4-b]pirydynowy lub 2,3,6,7-czterowodoro-5H-oksatiino[1,4][2,3-c]pirolowy może prowadzić do produktów izomerycznych, które można rozdzielić metodami fizykochemicznymi takimi jak krystalizacja frakcjonowana lub chromatografia.

Imid o wzorze ogólnym 4 można zaś otrzymać działaniem 2-aminofityrydyny o wzorze ogólnym 5, w którym Y ma znaczenie podane wyżej, na bezwodnik o wzorze ogólnym 6, w którym X_1 i X_2 mają znaczenie podane wyżej, przechodząc ewentualnie przez produkt pośredni o wzorze ogólnym 7, w którym X_1 , X_2 i Y mają znaczenie podane wyżej.

Zazwyczaj reakcja 2-aminonaftyrydyny o wzorze ogólnym 5 z bezwodnikiem o wzorze ogólnym 6 zachodzi w czasie ogrzewania w rozpuszczalniku organicznym takim jak etanol, kwas octowy, dwumetyloformamid, acetonitryl, tlenek fenylu lub w dwumetyloformamidzie w obecności dwucykloheksylokarbodwuimidu i N-hydroksyimidu kwasu bursztynowego.

Zazwyczaj cyklizację produktu o wzorze ogólnym 7 do produktu o wzorze ogólnym 4 można prowadzić bądź przez ogrzewanie z chlorkiem acetylu w kwasie octowym lub bezwodniku octowym, bądź przez działanie czynnikiem kondensującym takim jak dwucykloheksylokarbodwuimid w dwumetyloformamidzie w temperaturze 20–100°C, bądź przez działanie chlorku tionylu lub tlenochlorku fosforu ewentualnie w roztworze w rozpuszczalniku organicznym takim jak chlorek metylenu lub chloroform.

Bezwodnik kwasu pirazynodwukarboksylowego-2,3 można otrzymać metodą opisaną przez S. Gabriela i A. Sonna, Chem. Ber., 40, 4850 (1907), bezwodnik kwasu pirydynodwukarboksylowego-2,3 metodą opisaną przez F. F. Blickego i E. L. Jennera, J. Am. Chem. Soc., 64 1741 (1942), zaś bezwodnik kwasu 5,6-dwuwodoro-1,4-oksatiinodwukarboksylowego-2,3 metodą P. ten Hakena, J. Het. Chem., 7, 1211 (1970).

Produkty o wzorze ogólnym 3, w którym symbole X_1 i X_2 tworzą z pierścieniem pirolinowym pierścień izoindolinowy podstawiony jak podano

wyżej można także otrzymać jedną z trzech następujących metod:

a) Jeśli pierścień izoindolinowy jest podstawiony atomem chlorowca lub grupą alkoksylową zawierającą 1–4 atomów węgla lub grupą nitrową, działa się 2-aminonaftyrydynam o wzorze ogólnym 5 na halogenek kwasu o-toluilowego podstawionego atomem chlorowca lub grupą alkoksylową zawierającą 1–4 atomów węgla lub grupą nitrową, otrzymując produkt o wzorze ogólnym 8, w którym Y ma znaczenie podane wyżej a pierścień fenylowy jest podstawiony jak wyżej. Produkt o wzorze ogólnym 8 cyklizuje się bądź za pomocą N-bromoimidu kwasu bursztynowego w obecności azodwuzobutyronitrylu, bądź poprzez produkt pośredni będący gem-dwu-estrem, w środowisku wodnoorganicznym, bądź poprzez produkt pośredni będący pochodną dwu-chlorometylową.

b) Jeśli pierścień izoindolinowy jest podstawiony grupą nitrową, prowadzi się nitrowanie produktu o wzorze ogólnym 3, w którym pierścień fenylowy nie jest podstawiony.

c) Jeśli pierścień izoindolinowy jest podstawiony atomem chlorowca, prowadzi się podstawianie grupy nitrowej produktu o wzorze ogólnym 3, atomem chlorowca poprzez sól dwuazoniową jako produkt pośredni.

Nowe produkty o wzorze ogólnym 1 mogą być oczyszczone metodami fizycznymi, takimi jak krystalizacja lub chromatografia, lub chemicznymi, takimi jak tworzenie soli, ich krystalizacja a następnie rozkład w środowisku alkalicznym.

Produkty o wzorze ogólnym 1, w którym symbole R_1 i R_2 oznaczają grupę alkilową podstawioną grupą aminową, monoalkiloaminową lub dwu-alkiloaminową, których rodniki tworzą ewentualnie z atomem azotu, z którym są związane, pierścień heterocykliczny, mogą być przekształcone w sole addycyjne z kwasami przez działanie nowych produktów na kwasy w dogodnych rozpuszczalnikach.

Nowe produkty według wynalazku oraz ich sole, wykazują interesujące własności farmakologiczne. Stanowią one specyficznie aktywne środki uspokajające i nasenne, przeciwdrgawkowe i obniżające napięcie mięśni. Mają one cechy słabszych środków uspokajających z bardzo złagodzonej działaniem wtórnym typu sedatywnego.

Dla zwierząt (myszy) produkty według wynalazku są aktywne w dawce 0,1–100 mg/kg p.o., zwłaszcza w następujących testach:

— wstrząsu elektrycznego według techniki zbliżonej do opisanej przez Tedeschi'ego i współprac., J. Pharmacol., 125, 28 (1959),

— drgawek pod wpływem pentetrazolu według techniki zbliżonej do opisanej przez Everetta i Richardsa, J. Pharmacol., 81 402 (1944),

— elektrowstrząsu ponadmaksymalnego według techniki Swinyarda i współprac., J. Pharmacol., 106, 319 (1952),

— śmiertelności pod wpływem strychniny według techniki zbliżonej do opisanej przez F. Barzaghi'ego i współprac., Arzneimittel Forschung, 23, 683 (1973) oraz

— aktywności ruchowej według techniki Cour-

voisiera, Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes, Tours, 8—13 czerwiec 1959, i Julou, Bulletin de la Société de Pharmacie de Lille, nr 2, styczeń 1967, str. 7

Z drugiej strony, toksyczność tych związków jest niska: dawka śmiertelna 50% (LD₅₀) jest zazwyczaj wyższa od 300 mg/kg p.o. u myszy.

Aktywność produktów otrzymywanych sposobem według wynalazku we wszystkich wyżej wymienionych testach, w wartościach absolutnych jest niższa np. od produktu otrzymanego według przykładu I zgłoszenia P. 171 103, który jest jednym z lepszych produktów tej serii. Jednakże związki o wzorze ogólnym I mają działanie specyficzne, którego nie posiadają związki opisane w zgłoszeniu P. 171 103.

W trakcie swoich badań nad środkami uspokajającymi z grupy benzodwazepin G. Zbiden i L. O. Randall w Advances in Pharmacology, 5, 213—291 (1967) wykazali, porównując wyniki otrzymane w laboratorium na myszach z wynikami badań klinicznych, że ze wszystkich proponowanych testów do badań środków uspokajających najbardziej czuły i najbardziej specyficzny jest test na antagonizm w stosunku do drgawek pod wpływem pentetrazolu, wymieniony powyżej. Inne techniki, zwłaszcza test wstrząsu elektrycznego techniką Tadeschi'ego i współprac. oraz technika zwana zaczepianiem, będąca testem oryginalnym opracowanym przez laboratoria Zgłaszającego, równoważna technice zwanej techniką pochylonej płaszczyzny, są mniej specyficzne, lecz pozwalają w pewnej mierze na sprecyzowanie spektrum aktywności produktów. Tak więc, znane w terapii słabsze środki uspokajające takie jak na przykład chlorodiazepoksyd lub diazepam w obu tekstach wykazują aktywność jedynie w wyrażnie podwyższonych dawkach, podczas gdy produkty psychotropowe takie jak neuroleptyki, o czym donosi L. Julou i współprac., Excerpta Medica International Congress Series nr 129, str. 293—303 (1967) lub produkty, które w badaniach klinicznych mają działanie wtórne typu sedatywnego, takie jak przeciwhistaminowe, o czym donosi J. R. Boissier i współprac., Ann. Pharm. Franc., 26 277—285 (1968), okazują się bardzo aktywne, zwłaszcza w testach techniką Tadeschi i współprac.

Specyficzne działanie produktów otrzymywanych sposobem według wynalazku będzie mogło być uwydatnione przy porównaniu stosunków istniejących między dawkami aktywnymi w technice drgawek pod wpływem pentetrazolu a dawkami aktywnymi w technice wstrząsu elektrycznego

$$\frac{\text{DE}_{50} \text{ bitwa elektryczna}}{\text{DE}_{50} \text{ pentetrazol}} \quad \left(\frac{\text{DE}_{50} \text{ BE}}{\text{DE}_{50} \text{ PZ}} \right)$$

bądź w technice zaczepiania

$$\frac{\text{DE}_{50} \text{ zaczepianie}}{\text{DE}_{50} \text{ pentetrazol}} \quad \left(\frac{\text{DE}_{50} \text{ zacz.}}{\text{DE}_{50} \text{ PZ}} \right)$$

Im bardziej są podwyższone podane stosunki, tym bardziej specyficzne będzie działanie.

Wyniki przeprowadzonych prób podano w tablicy. Zawiera ona dane z następująco przeprowadzonych testów:

1. Technika zaczepiania (myszy)

Technika ta polega na zawieszeniu myszy za przednie łapy na drucie metalowym rozciągniętym poziomo, uważając za podane działaniu depresyjnemu neuromięśniowemu wszystkie zwierzęta, które nie osiągnęły zawieszenia po 3 próbach, lub które zawieszone na drucie spadły po 5 sekundach lub mniej niż po 5 sekundach.

Wszystkie zwierzęta dawały się z łatwością zawiesić na drucie i pozostawały zawieszone przez 5 sekund lub co najmniej 5 sekund, a nawet przywrócone do poprzedniego stanu zaczepiały na drucie co najmniej jedną z łap tylnych. Badano 5 lub 6 myszy na dawkę oraz 3—5 dawek na produkt.

DE₅₀ produktu jest dawką, która w szczytowym okresie działania wykazywała neuromięśniową aktywność depresyjną u 50% zwierząt.

2. Bitwa wywoływana wstrząsem elektrycznym.

Myszy (samce) umieszczone parami na podłodze metalowej i otrzymujące wstrząs elektryczny w regularnych odstępach stają na tylnych łapach i biją się przez okres 20—60 sekund.

Ustala się dawkę produktu (DA₅₀), która w ciągu 1 godziny 30 minut po podaniu doustnym znosi zachowanie agresywne u 50% par myszy. Badano 5 par myszy na dawkę i 3—4 dawki na produkt.

3. Drgawki pod wpływem pentetrazolu.

Testom poddano myszy o wadze 18—22 g.

Wszystkie myszy otrzymały drogą podskórną ustaloną dawkę z 150 mg/kg pentetrazolu (dawka jednostkowa zawarta w 25 ml roztworu na 1 kg myszy). Badane produkty podawano 1 godzinę 30 minut drogą doustną przed pentetrazolem. Dawki jednostkowe zawarte były w objętości 25 ml na 1 kg myszy. Testowano 5 myszy na dawkę i 3 dawki na produkt.

Po wstrzyknięciu pentetrazolu myszy umieszczono w pudle podzielonym na 15 przegród o boku 13 cm, tak aby każda mysz była izolowana w czasie całego trwania obserwacji. Pudełko zakryto płytka z przezroczystego plastiku. Wszystkie myszy kontrolne traktowane dawką 150 mg/kg po pentetrazolu miały po mniej niż 15 minutach drgawki bardziej lub mniej gwałtowne, szybko śmiertelne.

Myszy obserwowano przez 30 minut po wstrzyknięciu pentetrazolu. Za ochronione od drgawek uważano wszystkie te myszy, które w tym przedziale czasu nie wykazywały żadnych drgawek. DA₅₀ produktu jest dawką, która znosi drgawki wywołane pentetrazolem u 50% zwierząt.

4. Toksyczność.

Oznaczono dawkę produktu (DL₅₀), która podana myszom drogą doustną powoduje śmierć 50% osobników.

Wyniki wskazują, że produkty otrzymane sposobem według wynalazku mają spektrum aktywności i specyficzność, której nie można było przewidzieć w stanie techniki.

Produkty otrzymane sposobem według wynalazku mają cechy słabszych środków uspokajających z bardzo złagodczonym działaniem wtórnym typu sedatywnego.

Tablica

Przykład nr	Toksyczność (myszy) DL ₅₀ mg/kg p.o.	Zaczeplenie (myszy) DE ₅₀ mg/kg p.o.	Bitwa elek- tryczna (myszy) DE ₅₀ mg/kg p.o.	Drgawki po pen- tetrazolu (myszy) DE ₅₀ mg/kg p.o.	DE ₅₀ zac. DE ₅₀ PZ	DE ₅₀ BE DE ₅₀ PZ
1	2	3	4	5	6	7
II	nietoksyczny do 900	15	1,8	0,2	75	9
III	nietoksyczny do 900	około 600	20	2,7	około 220	7,4
V	900	nieaktywny do 900	około 85	2,2	ponad 400	38
VI	nietoksyczny do 900	około 900	33,5	0,4	około 2250	85
VII	nietoksyczny do 900	około 900	około 75	2,5	360	30
VIII	nietoksyczny do 900	około 250	ponad 100	5,25	około 50	ponad 20
IX	nietoksyczny do 900	ponad 900	około 105	5	ponad 180	21
X	nietoksyczny do 900	300	ponad 150	2,6	115	ponad 57
XI	nietoksyczny do 900	około 900	92	2,6	345	35
XII	nietoksyczny do 900	około 300	około 90	6,6	45	13
XIII	nietoksyczny do 900	około 280	5,75	0,3	930	19
XIV	nietoksyczny do 900	ponad 900	nieaktywny do 100	5,9	ponad 152	ponad 17
XV	nietoksyczny do 900	ponad 900	23	1	ponad 900	23
XVII	nietoksyczny do 900	500	50	0,7	665	66
XVIII	525	ponad 100	20,8	1,3	ponad 75	15
XXI	nietoksyczny do 900	około 900	50	0,5	około 1800	100
XXII	nietoksyczny do 900	około 900	46	2,6	około 345	20
XXIII	nietoksyczny do 900	ponad 900	19	1,2	750	16
XXIV	nietoksyczny do 900	około 900	21	0,2	około 1000	105
XXV	nietoksyczny do 900	225	19	0,5	450	38
XXVI	nietoksyczny do 900	około 300	75	7	43	10
XXVII	nietoksyczny do 900	około 230	ponad 80	3,3	70	ponad 24
XXVIII	ponad 900	nieaktywny do 100	75	4	ponad 25	19
XXIX	nietoksyczny do 900	nieaktywny do 900	ponad 100	70	ponad 13	ponad 1,4
XXX	nietoksyczny do 900	nieaktywny do 900	około 150	13,5	ponad 67	11
XXXI	nietoksyczny do 900	10	37	1,35	7,4	27
XXXIII	nietoksyczny do 900	700	ponad 80	4,5	155	ponad 18
XXXIV	nietoksyczny do 900	9,5	12,5	0,9	10	14
XXXV	nietoksyczny do 900	37,5	około 18	0,6	62,5	30
XXXVI	nietoksyczny do 900	30	55	2	15	27
XXXVIII	nietoksyczny do 900	ponad 900	ponad 100	43	ponad 21	ponad 2
Zgłoszenie P. 171 103	nietoksyczny do 900	1,5	0,75	0,12	12,5	6,25

Następujące przykłady ilustrują wynalazek.

Przykład I. Do zawiesiny 8,62 g 2-/7-chloro-1,8-naftarydinylo-2-/3-fenoksykarbonyloksy-izoin-
dolinu-1 w 200 ml acetonitrylu dodano w tempe-
raturze około 20°C 4,4 ml roztworu wodnego me-
tyloaminy o stężeniu 40% wagowo-objętościowych.
Po upływie 2 godzin odsączono utworzony osad,
przemyto go 60 ml acetonitrylu a następnie 60 ml
eteru etylowego. Uzyskano 7,65 g produktu, któ-
ry przekrystalizowano ze 140 dwumetyloformami-
du. Otrzymano 6,15 g 2-/7-chloro-1,8-naftarydiny-
lo-2-/3-metyloaminokarbonyloksyizoin-
dolinonu-1 o temperaturze topnienia 260°C.

Wyjściowy 2-/7-chloro-1,8-naftarydinylo-2-/3-fe-
noksykarbonyloksy-izoin-
dolinon-1 otrzymano w
sposób następujący:

Do zawiesiny 86,5 g 2-/7-chloro-1,8-naftarydinylo-
2-/3-hydroksy-izoin-
dolinonu-1 w 980 ml pirydyny

dodano 126 g chloromrówczanu fenylu utrzymując
temperaturę około 250°C. Następnie mieszano mie-
szaninę reakcyjną w ciągu 3 godzin w temperatu-
rze około 20°C, po czym wylano ją do 9000 ml
wody z lodem. Wykryształizowany produkt od-
dzielono przez odsączenie, przemyto 6-krotnie 500
ml wody a następnie 3-krotnie 200 ml acetoni-
trylu. Po wysuszeniu otrzymano 96,7 g 2-/7-chlo-
ro-1,8-naftarydinylo-2-/3-fenoksykarbonyloksy-izo-
indolinonu-1 o temperaturze topnienia 235°C (z
rozkładem).

2-/7-chloro-1,8-naftarydinylo-2-/3-hydroksyizoin-
dolinon-1 sporządzono przez dodanie 1,72 g boro-
wodorku potasu do zawiesiny 17,7 g 2-/7-chloro-1,8-
naftarydinylo-2-ftalimidu w 87 ml dioksanu i
26,4 ml wodnego nasyconego roztworu ortofosfo-
ranu dwusodowego, przy chłodzeniu zewnętrznym
za pomocą łaźni z lodem. Po 14 godzinach miesza-

nia całość pozostawiono do osiągnięcia temperatury 20°C, mieszano jeszcze w ciągu 2 godzin, po czym dodano 400 ml wodnego nasyconego roztworu ortofosforanu dwusodowego. Utworzony osad oddzielono przez odsączenie a następnie przemyto 225 ml zimnej wody. Po wysuszeniu na powietrzu otrzymano 17,5 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-hydroksy-izoindolinonu-1 o temperaturze topnienia 248°C.

2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/ftalimid otrzymano przez ogrzewanie w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną mieszaniny 26,3 g 2-/7hydroksy-1,8-naftyrydynylo-2/ftalimidu z 79 ml tlenochloru fosforu i 3,5 ml dwumetyloformamidu, do zaprzestania wydzielania się gazu. Po ochłodzeniu przeniesiono mieszaninę reakcyjną do 650 ml wody z lodem, nie przekraczając temperatury 25°C.

Otrzymany produkt oddzielono przez odsączenie, przemyto 150 ml wody i suszono do stałej wagi. Uzyskano 24,1 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/ftalimidu o temperaturze topnienia 268°C.

2-/7-Hydroksy-1,8-naftyrydynylo-2/ftalimid otrzymano przez ogrzewanie w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin mieszaniny 25 g 2-amino-7-hydroksy-1,8-naftyrydyny z 70 g bezwodnika ftalowego w 1400 ml kwasu octowego. Po ochłodzeniu odsączono, przemyto kolejno 60 ml eteru, 90 ml wody, 120 ml nasyconego roztworu kwaśnego węgla sodowego i wreszcie 60 ml wody. Osad suszono do stałej wagi, otrzymując 17 g 2-/7-hydroksy-1,8-naftyrydynylo-2/ftalimidu o temperaturze topnienia 370°C.

2-Amino-7-hydroksy-1,8-naftyrydynę otrzymano według metody opisanej przez S. Carboniego i współprac. Gazz. Chim. Ital., 95, 1498 (1965).

Przykład II. Postępując jak w przykładzie I, lecz stosując 12,93 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-fenoksykarbonyloksy-izoindolinonu-1 i 8,7 ml n-butyloaminy w 300 ml acetonitrylu, otrzymano 8,7 g 3-n-butyloaminokarbonyloksy-2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/izoindolinonu-1 o temperaturze topnienia 152°C.

Przykład III. Postępując jak w przykładzie I, lecz stosując 8,62 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-fenoksykarbonyloksy-izoindolinonu-1 i 6 ml piperydyny w 200 ml acetonitrylu, otrzymano 6,5 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-piperydynokarbonyloksy-izoindolinonu-1 o temperaturze topnienia 223°C.

Przykład IV. Postępując jak w przykładzie I, lecz stosując 17,24 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-fenoksykarbonyloksy-izoindolinonu-1 i 6,24 ml 2-/dwuetyloamino/etyloaminy w 400 ml acetonitrylu, otrzymano po dwóch krystalizacjach z izopropanolu, 8 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-[2-/dwuetyloamino/-etyloamino]karbonyloksy-izoindolinonu-1 o temperaturze topnienia 167°C.

Przykład V. Postępując jak w przykładzie I, lecz stosując 8,6 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-fenoksykarbonyloksy-izoindolinonu-1 i 9 ml wodnego roztworu etyloaminy o stężeniu 33% wagowo-objętościowych (gęstość 0,92) w 200 ml acetonitrylu, otrzymano 4,1 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/3-etyloaminokarbonyloksy-izoindolinonu-1 o i 9 ml wodnego roztworu etyloaminy o stężeniu

33% wagowo-objętościowych (gęstość 0,92) w 200 ml acetonitrylu, otrzymano 4,1 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/3-etyloaminokarbonyloksy-izoindolinonu-1 o temperaturze topnienia 212—215°C.

Przykład VI. Postępując jak w przykładzie I, lecz stosując 8,6 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-fenoksykarbonyloksy-izoindolinonu-1 i 8,75 ml wodnego roztworu propyloaminy o stężeniu 40% wagowo-objętościowych w 200 ml acetonitrylu, otrzymano 4,7 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-propyloaminokarbonyloksy-izoindolinonu-1 o temperaturze topnienia 208—209°C.

Przykład VII. Ogrzewano w temperaturze 65°C, do rozpuszczenia, mieszaninę 8,6 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-fenoksykarbonyloksy-izoindolinonu-1 i 40 ml II-rz. butyloaminy. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńczono 240 ml tlenku izopropylu. Utworzony osad oddzielono przez odsączenie i przekrystalizowano go z 60 ml acetonitrylu. Otrzymano 3 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-rz. butyloaminokarbonyloksy-izoindolinonu-1 o temperaturze topnienia 220—222°C.

Przykład VIII. Postępując jak w przykładzie I, lecz stosując 8,6 g 2-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-fenoksykarbonyloksy-izoindolinonu-1 i 5,2 g pen-tyloaminy w 200 ml acetonitrylu, otrzymano 4 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/3-penyloaminokarbonyloksy-izoindolinonu-1 o temperaturze topnienia 150—151°C.

Przykład IX. Do zawiesiny 4,3 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-fenoksykarbonyloksy-izoindolinonu-1 w 43 ml acetonitrylu dodano 2,85 g cyklopropyloaminy i mieszano otrzymaną zawiesinę w ciągu 20 godzin w temperaturze około 20°C. Następnie dodano 85 ml tlenku izopropylu, odsączono nierozpuszczalny produkt i przemyto go dwukrotnie 10 ml tlenku izopropylu. Po przekrystalizowaniu ze 130 ml acetonitrylu otrzymano 3,2 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-cyklopropyloaminokarbonyloksy-izoindolinonu-1 o temperaturze topnienia 220°C.

Przykład X. Postępując jak w przykładzie IX, lecz stosując 4,3 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-fenoksykarbonyloksy-izoindolinonu-1 i 4,95 g cykloheksyloaminy w 43 ml acetonitrylu, otrzymano po przekrystalizowaniu z acetonitrylu, 2,5 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-cykloheksyloaminokarbonyloksy-izoindolinonu-1 o temperaturze topnienia 216°C.

Przykład XI. Postępując jak w przykładzie IX, lecz stosując 4,3 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-fenoksykarbonyloksy-izoindolinonu-1 i 4,25 g cyklopentyloaminy w 43 ml acetonitrylu, otrzymano po przekrystalizowaniu z acetonitrylu, 2,5 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-cyklopentyloaminokarbonyloksy-izoindolinonu-1 o temperaturze topnienia 238°C.

Przykład XII. Postępując jak w przykładzie I, lecz stosując 4,3 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-fenoksykarbonyloksy-izoindolinonu-1 i 2,85 g allyloaminy w 43 ml acetonitrylu, otrzymano, po przekrystalizowaniu z acetonitrylu, 2,5 g 3-allyloaminokarbonyloksy-2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/izoindolinonu-1 o temperaturze topnienia 202°C.

Przykład XIII. Postępując jak w przykładzie

I, lecz stosując 4,3 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-fenoksykarbonyloksy-izoidolinonu-1 i 3,75 g 2-metoksyetyloaminy w 43 ml acetonitrylu, otrzymano po przekrystalizowaniu z acetonitrylu, 2,5 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-/2-metoksyetyloaminokarbonyloksy-izoidolinonu-1 o temperaturze topnienia 172°C.

Przykład XIV. Postępując jak w przykładzie I, lecz stosując 8,6 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-fenoksykarbonyloksy-izoidolinonu-1 i 6,06 g n-heksyloaminy w 200 ml acetonitrylu, otrzymano po przekrystalizowaniu z 50 ml acetonitrylu, 3,2 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-n-heksyloaminokarbonyloksy-izoidolinonu-1 o temperaturze topnienia 145–146°C.

Przykład XV. Mieszano w ciągu 4 godzin, w temperaturze około 20°C zawiesinę 8,62 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-fenoksykarbonyloksy-izoidolinonu-1 w 6,8 ml roztworu wodnego dwumetyloaminy o stężeniu 40% wagowo-objętościowych i 200 ml acetonitrylu. Odsączono osad a przesącz rozcieńczono 900 ml wody. Nowoutworzony osad odsączono i osuszono. Oba połączone osady rozpuszczono, następnie w 500 ml chlorku metylenu, po czym roztwór przesączono przez 110 g krzemionki zawartej w kolumnie o średnicy 3 cm. Eluowano tym samym rozpuszczalnikiem, a odpowiednie eluaty odparowano do sucha. Pozostałość przekrystalizowano następnie z 250 ml izopropanolu. Otrzymano 2,86 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-dwumetyloaminokarbonyloksy-izoidolinonu-1 o temperaturze topnienia 217–218°C.

Przykład XVI. Do zawiesiny 4,31 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-fenoksykarbonyloksy-izoidolinonu-1 w 100 cm³ acetonitrylu dodano 2,26 g 3-/dwumetyloamino-/m-propyloaminy. Mieszano w ciągu 2 godzin w temperaturze około 20°C, po czym dodano 0,4 g węgla aktywnego. Po odsączeniu dodano do przesączu 300 ml wody. Wytrącony osad oddzielono przez odsączenie. Otrzymano 3,4 g produktu surowego, który oczyszczono chromatograficznie na 30 g krzemionki zawartej w kolumnie o średnicy 3 cm. Najpierw eluowano 13 razy 50 ml chlorku metylenu, następnie 12 razy 50 ml mieszaniny chlorek metylenu — octan etylu 1:1 objętościowo. Wszystkie eluaty odrzucono.

Na koniec eluowano 24 razy 50 ml mieszaniny octan etylu — metanol 1:1 objętościowo. Te ostatnie frakcje połączone i odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg). Pozostałość przekrystalizowano z 25 ml izopropanolu, otrzymując 2,1 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-[3-/dwumetyloamino/propyloamino]-karbonyloksy-izoidolinonu-1 o temperaturze topnienia 162°C.

Przykład XVII. Ogrzewano w temperaturze 60°C mieszaninę 8,6 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-fenoksykarbonyloksy-izoidolinonu-1 i 40 ml izobutyloaminy, do otrzymania roztworu. Po oziębieniu dodano 120 ml tlenu izopropylu. Utworzony osad oddzielono przez odsączenie, po czym przemyto go 15 ml tlenu izopropylu. Po przekrystalizowaniu z 60 ml octanu etylu otrzymano 1,8 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-izobutyloaminokarbonyloksy-izoidolinonu-1 o temperaturze topnienia 200–202°C.

Przykład XVIII. Mieszano w ciągu 18 godzin zawiesinę 4,3 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-fenoksykarbonyloksy-izoidolinonu-1 z 3,1 g N,N,N'-trójmetyloetylenodwuaminy w 100 ml acetonitrylu. Następnie ogrzewano w ciągu 30 minut w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym pozostawiono w spokoju na 24 godziny. Wytrącił się stały produkt, który oddzielono przez odsączenie i osuszono. Przesącz zateżono do sucha a pozostałość (5 g) oczyszczono chromatograficznie, przepuszczając ją przez 100 g krzemionki umieszczonej w kolumnie o średnicy 3 cm w octanie etylu.

Następnie eluowano kolejno 5 razy 100 ml octanu etylu, który odrzucono, potem 8 razy 100 ml mieszaniny octan etylu — metanol 1:1 objętościowo. 8 ostatnich frakcji odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość połączono z pierwszym produktem oddzielonym przez odsączenie, po czym rozpuszczono w 100 ml chlorku metylenu. Fazę organiczną przemyto 75 ml wody, osuszono nad węglanem potasu, odbarwiono na węglu aktywnym i przesączono.

Po odparowaniu przesączu do sucha otrzymano stałą pozostałość, którą roztarto z 25 ml tlenu izopropylu a potem z 50 ml wody. Produkt odsączono i osuszono. Otrzymano 1,2 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-[1/2-N-dwumetyloaminoetylo/-N-metyloamino]karbonyloksyizoidolinonu-1 o temperaturze topnienia 174–176°C.

N,N,N'-trójmetyloetylenodwuaminę otrzymano metodą opisaną przez J. von Brauna, K. Heidera, F. Müllera, Chem. Ber., 51, 737 (1928).

Przykład XIX. Postępując jak w przykładzie I, lecz stosując 4,3 g 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/3-fenoksykarbonyloksy-izoidolinonu-1 i 4,28 g benzyloaminy w 45 ml acetonitrylu, otrzymano po przekrystalizowaniu z 40 ml acetonitrylu, 2,95 g 3-benzyloaminokarbonyloksy-2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/izoidolinonu-1 o temperaturze topnienia 180°C.

Przykład XX. Do zawiesiny 5,2 g 6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/7-keto-5-fenoksykarbonyloksy-6,7-dwuwodoro-5H-pirol[3,4-b]pirazyny w 21 ml bezwodnego dwumetyloformamidu, dodano roztwór 3,06 g piperydyny w 5 ml bezwodnego dwumetyloformamidu. Mieszaninę reakcyjną mieszano następnie w ciągu 15 minut w temperaturze około 25°C, po czym dodano do niej 75 ml tlenu izopropylu.

Produkt nierozpuszczalny oddzielono przez odsączenie, przemyto 4 razy 10 ml tlenu izopropylu, następnie dodano do niego 100 ml chlorku metylu. Niewielką ilość osadu oddzielono przez odsączenie. Otrzymany roztwór organiczny przemyto przez dekantację kolejno 2 razy 25 ml 1 n wodorotlenku sodu i 25 ml wody, osuszono nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowano do sucha po zmniejszonym ciśnieniem. Po przekrystalizowaniu pozostałości ze 130 ml acetonitrylu otrzymano 2,25 g 6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/7-keto-5-piperydynokarbonyloksy-6,7-dwuwodoro-5H-pirol[3,4-b]pirazyny o temperaturze topnienia 249°C.

6-/7-Chloro-1,8-naftyrydynylo-2-/7-keto-5-fenoksykarbonyloksy-6,7-dwuwodoro-5H-pirol[3,4-b]pirazynę otrzymano przez dodanie, przy mieszaniu

i utrzymywaniu temperatury około 5°C, 9,4 g chloromrówczanu fenylu do zawiesiny 6,3 g 6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-5-hydroksy-7-keto-6,7 - dwuwodoro-5H-pirololo[3,4-b]pirazyny w 63 ml bezwodnej pirydyny. Po zakończeniu dodawania ogrzewano stopniowo mieszaninę reakcyjną do temperatury 60°C i utrzymywano w tej temperaturze w ciągu 1 godziny.

Mieszaninę reakcyjną po ochłodzeniu przeniesiono do 350 ml wody destylowanej, utrzymując temperaturę około 10°C. Nierozpuszczalny produkt odsączono, przemyto kolejno 120 ml wody, 40 ml acetonitrylu, i 40 ml tlenu izopropylu. Po wysuszeniu otrzymano 7,2 g 6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-7-keto-5-fenoksykarbonyloksy-6,7-dwuwodoro-5H-pirololo[3,4-b]pirazyny o temperaturze topnienia 270°C.

6-/7-Chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-5-hydroksy-7-keto-6,7-dwuwodoro-5H-pirololo[3,4-b]pirazynę otrzymano przez dodanie, przy mieszaniu i utrzymywaniu temperatury około 3°C, 0,97 g bromowodoru potasu do zawiesiny 7,45 g 6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-5,7-dwuketo-6,7-dwuwodoro-5H-pirololo[3,4-b]pirazyny w 288 ml mieszaniny dioksan — metanol /50 : 50 objętościowo/. Po 2 godzinach mieszania w temperaturze około 3°C odsączono nierozpuszczalny produkt przemyto kolejno 24 ml mieszaniny dioksan — metanol /50 : 50 objętościowo /24 ml wody, 24 ml mieszaniny dioksan — metanol /50 : 50 objętościowo/ i 12 ml tlenu izopropylu. Po wysuszeniu otrzymano 5,3 g 6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-5-hydroksy-7-keto-6,7-dwuwodoro-5H-pirololo[3,4-b]pirazyny o temperaturze topnienia 270°C /z rozkładem/.

6-/7-Chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-5,7 - dwuketo-6,7-dwuwodoro-5H-pirololo[3,4-b]pirazynę otrzymano przez dodanie, stopniowo i w temperaturze około 15°C, 32 g 6-/7-hydroksy-1,8-naftyrydynylo-2/-5,7-dwuketo-6,7-dwuwodoro-5H - pirololo[3,4 - b]pirazyny do roztworu 3,8 ml dwumetyloformamidu w 128 ml tlenochloru fosforu. Po zakończeniu dodawania ogrzewano mieszaninę reakcyjną w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut, następnie oziębiono i przeniesiono małymi porcjami do 1,3 kg potłuczonego lodu. Nierozpuszczalny produkt odsączono i przemyto wodą do momentu, gdy ługi z mycia osiągną pH 5. Po wysuszeniu otrzymano 21,3 g 6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/5,7-dwuketo-6,7-dwuwodoro-5H-pirololo[3,4-b]pirazyny o temperaturze topnienia 340°C /z rozkładem/.

6-/7-Hydroksy-1,8-naftyrydynylo-2/-5,7 - dwuketo-6,7-dwuwodoro-5H-pirololo[3,4-b]pirazynę otrzymano przez ogrzewanie w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną zawiesiny 22,4 g 2-amino-7-hydroksy-1,8-naftyrydyny i 23 g bezwodnika kwasu pirazynodwukarboksylowego-2,3 w 280 ml kwasu octowego. Po 1 godzinie ogrzewania w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną oziębiono mieszaninę reakcyjną do temperatury około 30°C po czym dodano 280 ml bezwodnika octowego.

Mieszaninę reakcyjną ogrzano znowu w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut, następnie oziębiono do temperatury około 20°C. Nierozpuszczalny produkt oddzielono przez odsączenie i przemyto 40 ml kwasu octowego oraz 200 ml tlenu izopropylu. Po wysuszeniu otrzyma-

no 32,1 g 6-/7-hydroksy-1,8-nyftrydynylo-2/-5,7-dwuketo-6,7-dwuwodoro-5H - pirololo[3,4 - b]pirazyny o temperaturze topnienia 373°C.

2-Amino-7-hydroksy-1,8-nyftrydynę można otrzymać według metody opisanej przez S. Carboniego i współprac., Gazz. Chim. Ital., 95, 1498 /1965/.

Przykład XXI. Postępując w sposób analogiczny i wychodząc z odpowiednich substratów otrzymano 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-3-/morfolino-4/karbonyloksy-izoindolinon-1 o temperaturze 290°C.

Przykład XXII. Postępując w sposób analogiczny wychodząc z odpowiednich substratów otrzymano 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-3-dwuetyloaminokarbonyloksy-izoindolinon-1 o temperaturze topnienia 142—144°C.

Przykład XXIII. Postępując w sposób analogiczny i wychodząc z odpowiednich substratów otrzymano 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-3-N-metylo-N-etyloaminokarbonyloksy-izoindolinon-1 o temperaturze topnienia 184°C.

Przykład XXIV. Postępując w sposób analogiczny z odpowiednich substratów otrzymano 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/3-N-metylo-N-propyloaminokarbonylo-izoindolinon-1 o temperaturze topnienia 180°C.

Przykład XXV. Postępując w sposób analogiczny z odpowiednich substratów otrzymano 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-3-N-n-butylo-N-metyloaminokarbonyloksy-izoindolinon-1 o temperaturze topnienia 148°C.

Przykład XXVI. Postępując w sposób analogiczny z odpowiednich substratów otrzymano 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-3-N,N-dwubutyloaminokarbonyloksy-izoindolinon-1 o temperaturze topnienia 136—138°C.

Przykład XXVII. Postępując w sposób analogiczny z odpowiednich substratów otrzymano 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-3-/N-metylo-N-pentyloamino/karbonyloksy-izoindolinon-1 o temperaturze topnienia 135—136°C.

Przykład XXVIII. Postępując w sposób analogiczny z odpowiednich substratów otrzymano 6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-5-dwumetyloaminokarbonyloksy-7-keto-6,7-dwuwodoro-5H-pirololo[3,4-b]pirazynę o temperaturze topnienia 270°C.

Przykład XXIX. Postępując w sposób analogiczny z odpowiednich substratów otrzymano 5-/N-butylo-N-metyloaminokarbonyloksy/-6-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-7-keto-6,7-dwuwodoro-5H-pirololo[3,4-b]pirazynę o temperaturze topnienia 234°C.

Przykład XXX. Postępując w sposób analogiczny z odpowiednich substratów otrzymano 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo - 2/-3-/metoksykarbonyloamino/karbonyloksy-izoindolinon-1 o temperaturze topnienia 208—210°C.

Przykład XXXI. Postępując w sposób analogiczny z odpowiednich substratów otrzymano 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-3-n-butyloaminokarbonyloksy-5-trófluorometylo-izoindolinon-1 o temperaturze topnienia 120°C a następnie 176°C.

Przykład XXXII. Postępując w sposób analogiczny z odpowiednich substratów otrzymano 2-/7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-3-n-butyloamino-

karbonyloksy-6-trójfлуorometylo-izoinolinon-1 o temperaturze topnienia 245°C.

Przykład XXXIII. Postępując w sposób analogiczny z odpowiednich substratów otrzymano 2-7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-3-n-butyloamino-
5 karbonyloksy-5-chloroizoinolinon-1 o temperaturze topnienia 228—230°C.

Przykład XXXIV. Postępując w sposób analogiczny z odpowiednich substratów otrzymano 5-n-butyloaminokarbonyloksy-6/-7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-7-keto-6,7-dwuwodoro-5H-pirololo[3,4-b]pirazyne o temperaturze topnienia 264°C.

Przykład XXXV. Postępując w sposób analogiczny z odpowiednich substratów otrzymano 5-n-butyloaminokarbonyloksy-6/-7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-7-keto-6,7-dwuwodoro-5H-pirololo[3,4-b]pirydynę o temperaturze topnienia 215°C.

Przykład XXXVI. Postępując w sposób analogiczny wychodząc z odpowiednich substratów otrzymano 5-keto-6/-7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-7-n-butyloaminokarbonyloksy-6,7-dwuwodoro-5H-pirololo[3,4-b]pirydynę o temperaturze topnienia 215°C.

Przykład XXXVII. Postępując w sposób analogiczny z odpowiednich substratów otrzymano 5-cykloheksyloaminokarbonyloksy-6/-7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-7-keto-6,7-dwuwodoro-5H-pirololo[3,4-b]pirazyne o temperaturze topnienia 264°C.

Przykład XXXVIII. Postępując w sposób analogiczny z odpowiednich substratów otrzymano 5-n-butyloaminokarbonyloksy-6/-7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2/-7-keto-2,3,6,7-czterowodoro-5H-oksa-
65 tiino[1,4][2,3-c]pirol o temperaturze topnienia 262°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych naftyrydynylopiroliny o wzorze ogólnym 1, w którym X_1 i X_2 tworzą z pierścieniem pirolinowym pierścień izoinolinowy, ewentualnie podstawiony jednym lub dwoma atomami lub grupami takimi jak atom wodoru chlorowca, grupa alkilowa o 1—4 atomach węgla, grupa alkoksylowa o 1—4 atomach węgla, grupa nitrowa lub trójfлуorometylowa, symbole Y są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, atom chlorowca, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla lub grupę cyjano, R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, grupę alkilową o 1—12 atomach węgla ewentualnie podstawioną grupą hydroksylową, alkoksylową o 1—4 atomach węgla, grupą fenylową, aminową, alkiloaminową o 1—4 atomach węgla, dwualkiloaminową zawierającą w każdej części alkilowej 1—4 atomów węgla, przy czym grupy alkilowe mogą tworzyć z atomem azotu, do którego są przyłączone 5 lub 6 członowy nasycony pierścień heterocykliczny, lub oznaczają grupę alkenylową o 3—4 atomach węgla, grupę alkinyłową o 3—4 atomach węgla lub R_1 i R_2 razem z atomem azotu do którego są przyłączone tworzą 5 lub 6 członowy nasycony pierścień heterocykliczny, zawierający ewentualnie drugi heteroatom taki jak tlen lub siarka, jak również ich soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że pod-

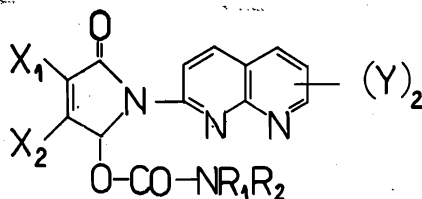
daje się reakcji aminę o wzorze ogólnym HNR_1R_2 , w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, z mieszanym węglanem o wzorze ogólnym 2, w którym X_1 , X_2 i Y mają wyżej podane znaczenie a Ar oznacza rodnik fenyłowy ewentualnie podstawiony grupą alkilową o 1—4 atomach węgla lub grupą nitrową, po czym otrzymany produkt wydziela się i ewentualnie przekształca w sól addycyjną z kwasem.

2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych naftyrydynylopiroliny o wzorze ogólnym 1, w którym X_1 i X_2 tworzą z pierścieniem pirolinowym pierścień izoinolinowy ewentualnie podstawiony jednym lub dwoma atomami lub grupami, jednakowymi lub różnymi, takimi jak atom wodoru, chlorowca, grupa alkilowa o 1—4 atomach węgla, grupa alkoksylowa o 1—4 atomach węgla, grupa nitrowa lub trójfлуorometylowa, symbole Y są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, atom chlorowca, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla; grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla lub grupę cyjano, R_1 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—12 atomach węgla ewentualnie podstawioną grupą hydroksylową, alkoksylową o 1—4 atomach węgla, grupą fenylową, aminową, alkiloaminową o 1—4 atomach węgla, grupą dwualkiloaminową zawierającą w każdej grupie alkilowej 1—4 atomów węgla, przy czym grupy alkilowe mogą tworzyć z atomem azotu do którego są przyłączone 5 lub 6 członowy nasycony pierścień heterocykliczny lub grupę alkoksylową zawierającą w części alkilowej 1—4 atomów węgla, lub oznacza grupę alkenylową o 3—4 atomach węgla, grupę alkinyłową o 3—4 atomach węgla, lub cykloalkidową o 3—6 atomach węgla, R_2 oznacza grupę alkilową o 1—12 atomach węgla podstawioną grupą alkoksylową, zawierającą w części alkilowej 1—4 atomów węgla lub grupę cykloalkilową o 3—6 atomach węgla, ewentualnie w postaci ich soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji aminę o wzorze ogólnym HNR_1R_2 , w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie z mieszanym bezwodnikiem o wzorze ogólnym 2, w którym X_1 , X_2 i Y mają wyżej podane znaczenie a Ar oznacza rodnik fenyłowy ewentualnie podstawiony grupą alkilową o 1—4 atomach węgla lub grupą nitrową, po czym otrzymany produkt wydziela się i ewentualnie przekształca w sól addycyjną z kwasem.

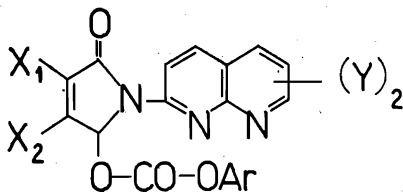
3. Sposób wytwarzania nowych pochodnych naftyrydynylopiroliny o wzorze ogólnym 1, w którym X_1 i X_2 tworzą z pierścieniem pirolinowym pierścień 6,7-dwuwodoro-5H-pirololo[3,4-b]pirazynowy lub 6,7-dwuwodoro-5H-pirololo[3,4-b]pirydynowy lub 2,3,6,7-czterowodoro-5H-oksa-
65 tiino[1,4][2,3-c]pirolowy, symbole Y oznaczają atomy lub grupy identyczne lub różne, takie jak atom wodoru, atom chlorowca, grupa alkilowa o 1—4 atomach węgla, grupa alkoksylowa o 1—4 atomach węgla lub grupa cyjano, R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, grupę alkilową o 1—12 atomach węgla, ewentualnie podstawioną grupą hydroksylową, alkoksylową o 1—4 atomach węgla, grupą fenylową, aminową, alkiloaminową o 1—4 atomach węgla, dwualkiloaminową, zawierającą w każdej części al-

kilowej 1—4 atomów węgla, przy czym grupy alkilowe mogą tworzyć z atomem azotu, do którego są przyłączone 5 lub 6 członowy nasycony pierścień heterocykliczny, lub grupą alkoksykarbonylową zawierającą w części alkilowej 1—4 atomów węgla, lub oznaczają grupę alkenylową o 3—4 atomach węgla, grupę alkinyłową o 3—4 atomach węgla, cykloalkilową o 3—6 atomach węgla lub R_1 i R_2 razem z atomem azotu do którego są przyłączone tworzą 5 lub 6 członowy nasycony pierścień hetero-

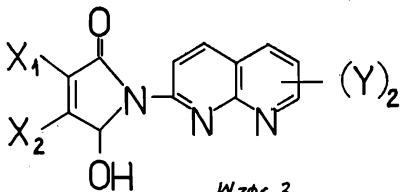
cykliczny zawierający ewentualnie drugi heteroatom taki jak tlen lub siarka, ewentualnie w postaci ich soli addycyjnych z kwasami, **znamienny** tym, że poddaje się reakcji aminę o wzorze ogólnym HNR_1R_2 , w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, z mieszanym węglanem o wzorze ogólnym 2, w którym X_1 , X_2 i Y mają wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany produkt wydziela się i ewentualnie przekształca w sól addycyjną z kwasem.



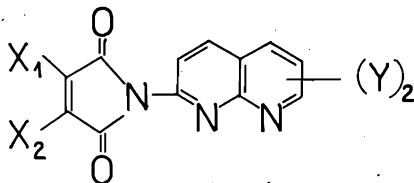
Wzór 1



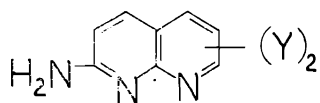
Wzór 2



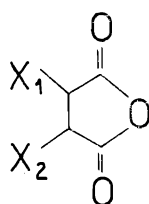
Wzór 3



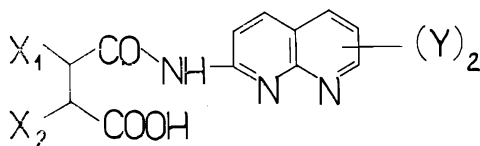
Wzór 4



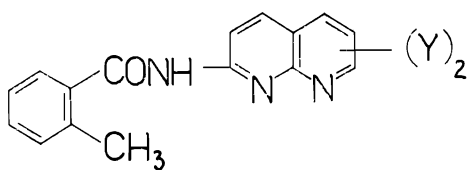
Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7



Wzór 8