



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 07.11.75 (P. 199796)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 26.08.76

Opis patentowy opublikowano: 28.02.1979

Int. Cl.²

C07D 471/04

C07D 487/04

C07D 495/04

C07D 497/04

Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych piroliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych piroliny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 tworzą z pierścieniem pirolinowym pierścień izoindolinowy, 6,7-dwuwodor-5H-pirol[3,4-b]pirazynowy, 2,3,6,7-czterowodor-5H-oksatiino[1,4] [2,3-c]pirolowy lub 2,3,6,7-czterowodor-5H-ditiino[1,4] [2,3-c]pirolowy. Het oznacza rodnik pirydylowy-2, lub 1-8-naftyrydynylowy-2 ewentualnie podstawiony 1—3 identyczny lub różnymi atomami albo rodnikami, wybranymi spośród atomów chlorowca i grup alkilowych o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierającym 1—4 atomy węgla oraz grup alkoksylowych w których część alkilowa o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym zawiera 1—4 atomy węgla lub grupy cyjanowej, Z oznacza atom tlenu lub siarki a R oznacza atom wodoru lub ewentualnie podstawioną 1—3 atomami chlorowca grupę alkilową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym zawierającą 1—4 atomów węgla lub oznacza grupę alkenylową o 2—4 atomach węgla lub grupę alkinyłową zawierającą 2—4 atomy węgla, grupę cykloalkilową o 3—6 atomach węgla, grupę alkoksylową, w której część alkilowa o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym zawiera 1—4 atomy węgla albo oznacza grupę fenyłową, ewentualnie podstawioną 1—3 identycznymi lub różnymi atomami lub grupami którymi mogą być atomy chlorowca, grupy alkilowe o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym zawierające 1—4 atomy węgla, gru-

2

pa alkoksylowa, w której część alkilowa o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym zawiera 1—4 atomy węgla oraz grupę nitrową lub trójfluorometylową albo oznacza grupę fenyloalkilową w której część alkilowa o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym zawiera 1—4 atomy węgla i w której pierścień fenyłowy jest ewentualnie podstawiony tak jak podano powyżej albo oznacza grupę fenyloalkenylową, w której część alkenylowa zawiera 2—4 atomy węgla i w której pierścień fenyłowy jest ewentualnie podstawiony tak jak podano powyżej albo oznacza rodnik heterocykliczny o 5 lub 6 członach, zawierający 1 lub 2 heteroatomy takie jak atomy azotu, tlenu lub siarki i gdy R_1 i R_2 tworzą wraz z pierścieniem pirolinowym pierścień izoindolinowy to może on być ewentualnie podstawiony 1—4 identycznymi lub różnymi atomami lub grupami, którymi mogą być: atomy chlorowca, grupy alkilowe o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym zawierające 1—4 atomy węgla grupy alkoksylowe, w których część alkilowa o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym zawiera 1—4 atomy węgla, grupa nitrowa i trójfluorometylowa.

Według wynalazku nowe związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez działanie chlorokarbonylopiperazyny o wzorze ogólnym 2, w którym R i Z mają uprzednio podane znaczenie na związek o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 , R_2 i Het mają wyżej podane znaczenie.

Związek o wzorze ogólnym 2 korzystnie poddaje się reakcji z ewentualnie wytworzoną *in situ* solą metalu alkalicznego związku o wzorze ogólnym 3. Reakcję tę przeprowadza się w bezwodnym rozpuszczalniku organicznym takim jak dwumetyloformamid lub czterowodorofuran w temperaturze poniżej 60°C.

Związek o wzorze ogólnym 3 można otrzymać przez częściową redukcję imidu o wzorze ogólnym 4, w którym symbole R_1 , R_2 i Het mają znaczenie podane powyżej.

Reakcję przeprowadza się na ogół za pomocą bprzewodorku metalu alkalicznego w roztworze organicznym lub wodno-organicznym na przykład w mieszaninie dwuoksanu i wody, dwuoksanu i metanolu, metanolu i wody, etanolu i wody lub czterowodorofuranu i metanolu.

Częściowa redukcja związku o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 i R_2 tworzą wraz z pierścieniem pirolinowym pierścień izoindolinowy podstawiony tak jak to podano uprzednio, może prowadzić do związków izomerycznych, które można rozdzielić metodami fizyko-chemicznymi, na przykład za pomocą frakcjonowanej krystalizacji lub chromatografii. Imid o wzorze ogólnym 4 można otrzymać działaniem aminy o wzorze ogólnym: H_2N -Het, w którym Het ma znaczenie uprzednio podane, na bezwodnik o wzorze ogólnym 5, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane uprzednio, przy czym przechodzi się pośrednio przez związek o wzorze ogólnym 6, w którym R_1 , R_2 i Het są określone powyżej.

Reakcję aminy o wzorze ogólnym H_2N -Het z bezwodnikiem kwasowym o wzorze ogólnym 5 przeprowadza się zazwyczaj ogrzewając reagenty w rozpuszczalniku organicznym takim jak etanol, kwas octowy, dwumetyloformamid, acetonitryl, eter fenyłowy lub dwumetyloformamid i w obecności dwucykloheksylokarbodiimidu i N-hydroksysukcynimidu.

Cyklizację związku o wzorze 6 do związku o wzorze ogólnym 4 na ogół przeprowadza się bądź przez ogrzewanie z bezwodnikiem octowym lub z chlorkiem acetylu w kwasie octowym lub w bezwodniku octowym bądź działaniem środka kondensującego takiego jak dwucykloheksylokarbodiimid w dwumetyloformamidzie w temperaturze około 20°C bądź też działaniem chlorku tionylu albo przez ogrzewanie.

Bezwodnik kwasu pirazynodwukarboksylowego-2,3 można wytworzyć według metody opisanej przez S. Gabriela i A. Sonna w Chem. Ber., 40, 4850 (1907) zaś bezwodnik kwasu 5,6-dwuwodor-1,4-oksatiinodwukarboksylowego-2,3 metodą według P. ten Hakena (J. Het. Chem., 7, 1211 (1970) zaś bezwodnik kwasu 5,6-dwuwodor-1,4-ditiinodwukarboksylowego-2,3 metodą według H. R. Schweizera (Helv. Chim. Acta, 52, 2229 (1969).

Związki o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 i R_2 tworzą wraz z pierścieniem pirolinowym pierścień izoindolinowy podstawiony tak jak podano uprzednio można także wytworzyć według jednej z poniżej podanych metod:

— gdy podstawnikiem jest atom chlorowca lub grupa alkoksylowa, zawierająca 1—4 atomów wę-

gla, albo grupa nitrowa to związki o wzorze ogólnym 3 otrzymuje się działając aminą o wzorze ogólnym H_2N -Het na halogenek kwasu O-toluilowego, podstawionego atomem chlorowca lub grupą alkoksylową o 1—4 atomach węgla lub grupą nitrową w wyniku czego uzyskuje się związek o wzorze ogólnym 7, w którym Het ma uprzednio podane znaczenie a pierścień fenyłowy jest podstawiony jak podano powyżej. Związek ten poddaje się cyklizacji albo za pomocą N-bromosukcynimidu w obecności azodwizobutyronitrylu albo za pomocą geminalnego dwuustru w środowisku wodno-organicznym albo też za pomocą dwuchlorometylowanej pochodnej;

— gdy podstawnikiem jest grupa nitrowa to związki o wzorze ogólnym 3 otrzymuje się przez nitrowanie związku o wzorze ogólnym 3, w którym pierścień fenyłowy nie jest podstawiony;

— gdy podstawnikiem jest atom chlorowca to związki o wzorze ogólnym 3, otrzymuje się przez podstawienie grupy nitrowej związku o wzorze ogólnym 3 atomem chlorowca za: pomocą soli dwuazoniowej.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 można ewentualnie oczyszczać metodami fizycznymi takimi jak np. krystalizacja lub chromatografia.

Nowe związki otrzymane sposobem według wynalazku wykazują korzystne właściwości farmakologiczne. Okazały się one szczególnie aktywne jako środki uspokajające, przeciwdrgawkowe, przeciwskurczowe i nasenne. U zwierząt (myszy) okazały się one aktywne w dawkach 0,1—100 mg/kg p.o w szczególności w następujących testach:

— wstrząsu elektrycznego według techniki zbliżonej do techniki Tedeschi i współpracowników (J. Pharmacol., 125, 28 (1959),

— drgawek wywołanych pięciometylenotetrazolem oznaczonych techniką zbliżoną do techniki Everetta i Richardsa (J. Pharmacol., 81, 402 (1944),

— wstrząsu elektrycznego ponad maksymalnego według techniki Swinyarda i współpracowników (J. Pharmacol., 106, 319 (1952),

— aktywności ruchowej techniką według Courvoisiera (Kongres lekarzy psychiatrów i neurologów — Tours — 8—12 czerwiec 1959) i Julou (biuletyn Towarzystwa Farmaceutycznego w Lille, nr 2, 1967, str. 7). Poza tym wykazują one niską toksyczność i ich dawka śmiertelna 50% (LD₅₀) na ogół przewyższa 300 mg/kg p.o dla myszy.

Szczególnie korzystne są związki o wzorze ogólnym 1 w którym R_1 i R_2 wraz z pierścieniem pirolinowym tworzą pierścień izoindolinowy, 6,7-dwuwodoro-5H-pirololo[3,4-b]pirazynowy, 2,3,6,7-czterowodoro-5H-oksatiino[1,4] [2,3-c]pirolowy lub 2,3,6,7-czterowodoro-5H-ditiino[1,4] [2,3-c]pirolowy zaś Het oznacza grupę pirydylową-2, chinolilową-2 lub 1,8-naftyrydynylową-2 podstawioną atomem chlorowca, Z oznacza atom tlenu lub siarki a R oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierającą 1—4 atomy węgla i ewentualnie podstawioną 3 atomami chlorowca albo oznacza grupę alkenylową zawierającą 2—4 atomów węgla lub alkinylową mającą 2—4

atomy węgla albo grupę alkoksyłową zawierającą 1—4 atomy węgla.

Szczególnie korzystnymi są związki o wzorze ogólnym I w którym R_1 i R_2 wraz z pierścieniem pirolinowym tworzą pierścień izoindolinowy. Het oznacza grupę 1,8-naftyrydynylową jednym atomem chloru, Z oznacza atom tlenu lub siarki a R oznacza atom wodoru lub grupę alkoksyłową zawierającą 1—4 atomy węgla, grupę alkoksyłową zawierającą 1—4 atomy węgla, grupę alkenylową mającą 2—4 atomy węgla lub grupę trójfluorometylową.

Spśród tych korzystnych związków należy wymienić zwłaszcza następujące:

2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-(4-akryloilo-1-piperazyńlo)-karbonyloksyizoindolinon-1
2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-(4-metakryloilo-1-piperazyńlo)-karbonyloksyizoindolinon-1,
2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-(4-propionylo-1-piperazyńlo)-karbonyloksyizoindolinon-1,
2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-(4-trójfluoroacetylo-1-piperazyńlo)-karbonyloksyizoindolinon-1,
2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-(4-butyrylo-1-piperazyńlo)-karbonyloksyizoindolinon-1,
2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-(4-formylo-1-piperazyńlo)-karbonyloksyizoindolinon-1,
2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-(4-tioformylo-1-piperazyńlo)-3-karbonyloksyizoindolinon-1,
2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-(4-etoksykarbonylo-1-piperazyńlo)-karbonyloksyizoindolinon-1,
oraz 2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-(4)-(3-metylobutenoilo-2-1-piperazyńlo)-karbonyloksyizoindolinon-1.

Poniższe przykłady ilustrują wynalazek.

Przykład I. Do zawiesiny 0,2 g wodorku sodowego w 10 ml bezwodnego dwumetyloformamidu dodano w temperaturze 0°C 2,5 g 6-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-5-hydroksy-7-keto-2,3,6,7-czterowodoro-5H-ditiino[1,4][2,3-c]pirolu. Mieszaninę reakcyjną mieszano w ciągu 1 godziny w temperaturze 2°C a następnie dodano roztwór 2,85 g 1-acetylo-4-chloroformylopiperazyny w 20 ml bezwodnego dwumetyloformamidu. Po 18 godzinach utrzymania mieszaniny reakcyjnej w temperaturze 2°C rozcieńczono ją za pomocą 100 ml wody destylowanej. Utworzony osad odsączono, przemyto go za pomocą 10 ml wody destylowanej i suszono na powietrzu. Otrzymany produkt w ilości 3,5 g rozpuszczono w 50 ml chloroformu i roztwór ten sączono przez 50,0 g żelu krzemionkowego zawartego w kolumnie o średnicy 4,1 cm. Eluowano za pomocą 400 ml mieszaniny chloroformu i metanolu (objętościowo 98:2) i eluat ten odrzucono. Eluowanie kontynuowano za pomocą 400 ml takiej samej mieszaniny. Eluat ten odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg). Produkt po chromatografowaniu oczyszczono przez przekrystalizowanie z 20 ml mieszaniny dwumetyloformamidu i etanolu (Objętościowo 50:50).

Otrzymano: 1,4 g 6-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-5-(4-acetylo-1-piperazyńlo)-karbonyloksy-7-keto-2,3,6,7-czterowodoro-5H-ditiino[1,4][2,3-c]pirolu o temperaturze topnienia 271°C.

1-acetylo-4-chloroformylopiperazynę otrzymano działając 9,9 g fosgenu na 25,6 g 1-acetylopiperazyny w 75 ml bezwodnego toluenu w ciągu 1 godziny w temperaturze 2°C. Utworzony w czasie reakcji chlorowodorek 1-acetylopiperazyny odsączono i przemyto za pomocą 50 ml bezwodnego toluenu. Przesącz toluenowy odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg).

Otrzymano 14,0 g 1-acetylo-4-chloroformylopiperazyny w postaci oleju.

Przykłady II—XXXIX. Postępując w sposób analogiczny, wchodząc z odpowiednich reagentów otrzymane:

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Przykład	Związek	Temperatura topnienia
1	2	3
II	2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-(4-akryloilo-1-piperazyńlo)-karbonyloksyizoindolinon-1;	188°C
III	2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-(4-acetylo-1-piperazyńlo)-karbonyloksyizoindolinon-1;	224°C
IV	2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-(4-benzoilo-1-piperazyńlo)-karbonyloksyizoindolinon-1;	216°C
V	2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-(4-cyklopropylokarbonylo-1-piperazyńlo)-karbonyloksyizoindolinon-1;	252°C
VI	2-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-3-(4-etoksykarbonylo-1-piperazyńlo)-karbonyloksyizoindolinon-1;	211°C
VII	6-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-7-keto-5-(4-acetylo-1-piperazyńlo)-karbonyloksy-6,7-dwuwodoro-5H-pirololo[3,4-b]pirazyne;	270°C
VIII	uwodnioną 6-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-7-keto-5-(4-akryloilo-1-piperazyńlo)-karbonyloksy-6,7-dwuwodoro-5H-pirololo[3,4-b]pirazyne;	224°C
IX	uwodnioną 6-(5-chloropi-rydylo-2)-7-keto-5-(4-akryloilo-1-piperazyńlo)-karbonyloksy-6,7-dwuwodoro-5H-pirololo[3,4-b]pirazyne;	202—204°C

Przy- kład	Związek	Tempera- tura topnienia
1	2	3
X	6-(7-chlorochinolino-2)-5- -(4-akryloilo-1-piperazy- nylo)-karbonyloksy-6,7- -dwuwodoro-5H-pirololo- [3,4-b]pirazyne, po trans- formacji;	226°C 150°C
XI	6-(5-metylopirydylo-2)-7- -keto-5-(4-acetylo-1-pipe- razynylo)-karbonyloksy- -6,7-dwuwodoro-5H-pirololo- [3,4-b]pirazyne;	200°C
XII	6-(5-metylopirydylo-2)-7- -keto-5-(4-benzoilo-1-pi- perazynylo)-karbonylo- ksy-6,7-dwuwodoro-5H- pirololo[3,4-b]pirazyne;	194°C
XIII	6-(5-metylopirydylo-2)-7- -keto-5-(4-akryloilo-1-pi- perazynylo)-karbonyloksy- -6,7-dwuwodoro-5H-pirololo- [3,4-b]pirazyne;	221°C
XIV	6-(7-chlorochinolino-2)- -7-keto-5-(4-acetylo-1-pi- perazynylo)-karbonyloksy- -6,7-dwuwodoro-5H-pirololo- [3,4-b]pirazyne;	270°C
XV	2-(7-chloro-1,8-naftyrydy- nylo-2)-3-(4-formylo-1-pi- perazynylo)-karbonylo- ksyindolinon-1;	260°C
XVI	2-(7-chloro-1,8-naftyrydy- nylo-2)-3-(4-propionylo- -1-piperazynylo)-karbo- nyloksyizoindolinon-1;	221°C
XVII	2-(7-chloro-1,8-naftyrydy- nylo-2)-3-(4-butyrylo-1- -piperazynylo)-karbony- loksyizoindolinon-1;	202°C
XVIII	2-(7-chloro-1,8-naftyrydy- nylo-2)-3-(4-izobutyrylo- -1-piperazynylo)-karbony- loksyizoindolinon-1;	254°C
XIX	2-(7-chloro-1,8-naftyrydy- nylo-2)-3-(4-cykloheksylo- karbonylo-1-piperazynylo)- karbonyloksyizoindoli- non-1;	240°C
XX	2-(7-chloro-1,8-naftyrydy- nylo-2)-3-(4-chloroacety- lo-1-piperazynylo)-karbo- nyloksyizoindolinon-1;	222—224°C

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Przy- kład	Związek	Tempera- tura topnienia
1	2	3
XXI	2-(7-chloro-1,8-naftyrydy- nylo-2)-3-(4-tróji fluoroace- tylo-1-piperazynylo)-kar- bonyloksyizoindolinon-1;	218°C
XXII	2-(7-chloro-1,8-naftyrydy- nylo-2)-3-(4-izonikotyno- ilo-1-piperazynylo)-kar- bonyloksyizoindolinon-1;	185°C
XXIII	2-(7-chloro-1,8-naftyrydy- nylo-2)-3-(4-krotonoilo-1- -piperazynylo)-karbony- loksyizoindolinon-1;	220—222°C
XXIV	2-(7-chloro-1,8-naftyrydy- nylo-2)-3-(4-metakryloilo- -1-piperazynylo)-karbony- loksyizoindolinon-1;	165°C
XXV	2-(7-chloro-1,8-naftyrydy- nylo-2)-3-(4-III rz. buto- ksykarbonylo-1-piperazy- nylo)-karbonyloksyizoindoli- non-1;	200°C
XXVI	2-(7-chloro-1,8-naftyrydy- nylo-2)-3-(4-propioiloilo-1- -piperazynylo)-karbony- loksyizoindolinon-1;	195°C
XXVII	2-(7-chloro-1,8-naftyrydy- nylo-2)-3-(4-3-metylobu- ten-2-oilo-1-piperazynylo)- karbonyloksyizoindoli- non-1;	265°C
XXVIII	6-chloro-2-(7-chloro-1,8- -naftyrydynylo-2)-3-(4- -akryloilo-1-piperazynylo)- karbonyloksyizoindoli- non-1;	205°C
XXIX	6-chloro-2-(7-chloro-1,8- -naftyrydynylo-2)-3-(4- -metakryloilo-1-piperazy- nylo)-karbonyloksyizoindoli- non-1;	272°C
XXX	2-(7-chloro-1,8-naftyrydy- nylo-2)-3-(4-tioformylo-1- -piperazynylo)-karbonylo- ksyizoindolinon-1;	211°C
XXXI	2-(7-chloro-1,8-naftyrydy- nylo-2)-3-(4-tioformylo-1- -piperazynylo)-karbonylo- ksyizoindolinon-1;	295°C (z rozkła- dem)
XXXI	2-(5-chloropirydylo-2)-3- (4-etoksykarbonylo-1-pi- perazynylo)-karbonyloksy- izoindolinon-1;	160°C

Przy- kład	Związek	Tempera- tura topnienia
1	2	3
XXXII	6-(7-chloro-1,8-naftyrydy- nylo-2)-7-keto-5-(4-pro- pionylo-1-piperazynylo)- karbonyloksy-2,3,6,7-cztero- wodoro-5H-oksatiino- [1,4] [2,3-c]pirol;	240°C
XXXIII	6-(7-chloro-1,8-naftyrydy- nylo-2)-7-keto-5-(4-pre- pioloilo-1-piperazynylo)- karbonyloksy-2,3,6,7-cztero- wodoro-5H-oksatiino- [1,4] [2,3-c]pirol;	302°C (z rozkła- dem)
XXXIV	6-(7-chloro-1,8-naftyrydy- nylo-2)-7-keto-5-(4-akry- loilo-1-piperazynylo)-kar- bonyloksy-2,3,6,7-cztero- wodoro-5H-oksatiino- [1,4] [2,3-c]pirol;	287°C (z rozkła- dem)
XXXV	6-(7-chloro-1,8-naftyrydy- nylo-2)-7-keto-5-(4-for- mylo-1-piperazynylo)-kar- bonyloksy-2,3,6,7-cztero- wodoro-5H-oksatiino[1,4] [2,3-c]pirol;	305°C
XXXVI	6-(7-chloro-1,8-naftyrydy- nylo-2)-7-keto-5-(4-eto- ksykarbonylo-1-piperazy- nylo)-karbonyloksy-2,3,6,7- czterowodoro-5H-oksati- iino[1,4] [2,3-c]pirol;	275°C
XXXVII	6-(7-chloro-1,8-naftyrydy- nylo-2)-7-keto-5-(4-buty- rylo-1-piperazynylo)-kar- bonyloksy-2,3,6,7-cztero- wodoro-5H-ditiino[1,4] [2,3-c]pirol;	248°C
XXXVIII	6-(7-chloro-1,8-naftyrydy- nylo-2)-7-keto-5-(4-meta- kryloilo-1-piperazynylo)- karbonyloksy-2,3,6,7-cztero- wodoro-5H-ditiino[1,4] [2,3-c]pirol;	240°C
XXXIX	6-(7-chloro-1,8-naftyrydy- nylo-2)-keto-5-(4-akrylo- ilo-1-piperazynylo)-kar- bonyloksy-2,3,6,7-cztero- wodoro-5H-ditiino[1,4] [2,3-c]pirol;	250°C

Przykład XL. Do zawiesiny 7,0 g 6-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-5-hydroksy-7-keto-2,3,6,7-czterowodoro-5H-ditiino(1,4) (2,3-c)pirolu i 8,9 g 1-chlorokarbonylopiperazyny w 70 ml bezwodnego chlorku metylenu i 35 ml bezwodnej pirydyny do-

dano w temperaturze 10°C 2,8 ml trójetyleaminy. Mieszaninę reakcyjną mieszano przez 2 godziny w temperaturze 20°C po czym rozcieńczono 150 ml chlorku metylenu. Fazę organiczną przemyto 5 krotnie wodą destylowaną w ilości całkowitej 300 ml, wysuszono bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowano. Otrzymany produkt (11,0 g) przemyto 25 ml etanolu, następnie rozpuszczono w 300 ml dwumetyloformamidu, w temperaturze do 100°C. Dodano 15 ml etanolu. Ochłodzono do temperatury 2°C a po godzinie pojawiające się kryształy oddzielone przez filtrację, przemyto 2 krotnie mrożonym etanolem w ilości całkowitej 10 ml i wysuszono pod obniżonym ciśnieniem (0,2 mm Hg). W ten sposób 7,9 g 6-(7-chloro-1,8-naftyrydynylo-2)-7-keto-5-(4-propionylo-1-piperazynylo)-karbonyloksy-2,3,6,7-czterowodoro-5H-ditiino(1,4) (2,3-c)pirolu o temperaturze topnienia 222°C.

1-chlorokarbonylo-4-propionylpiperazynę przygotowano w sposób następujący:

153,0 g chlorowodoru 1-propionylpiperazyny (o temperaturze topnienia 165°C) przygotowano przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną w ciągu 48 godzin mieszaniny 120,0 g bezwodnej piperazyny i 102 g propionamidu (o temperaturze topnienia 80°C) w 100 ml bezwodnego ksylenu w obecności 0,9 g jodu. 1-propionylpiperazynę uwolniono z jej chlorowodoru działaniem nadmiaru amoniaku w eterze do narkozy. Utworzony chlorek amonu oddzielono przez filtrację a 1-propionylpiperazynę wyizolowano przez odparowanie eteru.

92,0 g 1-chlorokarbonylo-4-propionylpiperazyny (o temperaturze topnienia około 45°C) przygotowano przez jednoczesne dodawanie do 500 ml bezwodnego toluenu roztworów 45,0 g fosgenu w 500 ml bezwodnego toluenu i 129,0 g 1-propionylpiperazyny utrzymując temperaturę około 5°C, w czasie tej operacji. Po 1 godzinie mieszanina w temperaturze 2°C oddzielono utworzony chlorowodorek 1-propionylpiperazyny, przez filtrację. Po odparowaniu filtratu pod obniżonym ciśnieniem do 20 mm Hg otrzymano 1-chlorokarbonylo-4-propionylpiperazynę.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania pochodnych piroliny o wzorze ogólnym 1 w którym R₁ i R₂ tworzą z pierścieniem pirolinowym pierścień izoindolinowy, 6,7-dwuwodoro-5H-pirol[3,4-b]pirazynowy, 2,3,6,7-czterowodoro-5H-oksatiino[1,4] [2,3-c]pirolowy lub 2,3,6,7-czterowodoro-5H-ditiino[1,4] [2,3-c]pirolowy, Het oznacza grupę pirydylową-2, chinolilową-2 lub 1,8-naftyrydynylową-2, ewentualnie podstawione 1-3 identycznymi lub różnymi atomami lub grupami, wybranymi spośród atomów chlorowca i grup alkilowych o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierających 1-4 atomy węgla oraz grup alkilowych w których część alkilowa o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym zawiera 1-4 atomy węgla lub grupy cyjanowej, Z oznacza atom tlenu lub siarki, zaś R oznacza atom wodoru lub ewentualnie podstawioną 1-3 atomami chlorowca grupę alkilową o łańcuchu prostym lub rozgałęzio-

nym, zawierającą 1—4 atomów węgla lub oznacza grupę alkenylową o 2—4 atomach węgla albo grupę alkinylową zawierającą 2—4 atomy węgla, grupę cykloalkilową o 3—6 atomach węgla, grupę alkoksylową, w której część alkilowa o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym zawiera 1—4 atomy węgla, grupę fenylową ewentualnie podstawioną 1—3 identycznymi albo różnymi atomami lub grupami, którymi mogą być atomy chlorowca i grupy alkilowe o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierające 1—4 atomy węgla, grupa alkoksylowa w której część alkilowa o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym zawiera 1—4 atomy węgla, grupa nitrowa lub trójfluorometylowa, lub oznacza grupę fenyloalkilową, w której część alkilowa o łańcuchu prostym albo rozgałęzionym zawiera 1—4 atomy węgla i w której pierścień fenyłowy jest ewentualnie podstawiony tak jak podano uprzednio, grupę fenyloalkenylową w której część

alkenylowa zawiera 2—4 atomy węgla i w której pierścień fenyłowy jest ewentualnie podstawiony tak jak podano uprzednio lub grupę heterocykliczną o 5 lub 6 członach zawierającą 1 lub 2 heteroatomy, którymi mogą być atomy azotu, tlenu lub siarki i gdy R_1 i R_2 tworzą wraz z pierścieniem pirolinowym pierścień izoindolinowy to jest on ewentualnie podstawiony 1—4 identycznymi lub różnymi atomami albo grupami, którymi mogą być atomy chlorowca, grupy alkilowe o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierające 1—4 atomy węgla, grupy alkoksyłowe w których część alkilowa o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym zawiera 1—4 atomy węgla, grupa nitrowa i trójfluorometylowa, **znamienny tym**, że chlorokarbonylopiperazynę o wzorze ogólnym 2 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 3 przy czym we wzorach tych Z, R, R_1 , R_2 i Het mają znaczenie podane powyżej.

