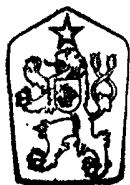


POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

231958

(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 07 11 75
(21) [PV 5983-77]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 07 11 74
(74 36963) a od 04 09 75
(75 27160, 75 27161, 75 27162)
Francie

(40) Zveřejněno 13 01 84

(45) Vydáno 15 12 86

(51) Int. Cl.³
C 07 D 471/04
A 61 K 31/495

(72)

Autor vynálezu

COTREL CLAUDE, PAŘÍŽ, CRISAN CORNEL, SCEAUX,
JEANMART CLAUDE, BRUNOY, MESSER MAYER NAOUM, BIEVRES
(Francie)

(73)

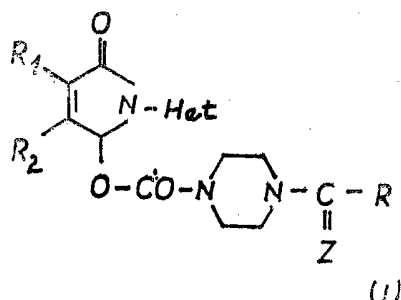
Majitel patentu

RHONE-POULENC INDUSTRIES, PAŘÍŽ (Francie)

(54) Způsob výroby nových heterocyklických sloučenin

1

Vynález se týká způsobu výroby nových heterocyklických sloučenin obecného vzorce I



kde

R₁ a R₂ tvoří s pyrrolinovým jádrem jádro isoindolinové, 6,7-dihydro, 5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazinové, 2,3,6,7-tetrahydro-5H-oxathiino[1,4][2,3-c]pyrrolové nebo 2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiino[1,4][2,3-]pyrrolové,

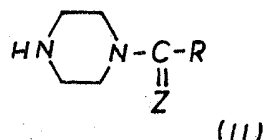
Het znamená 2-pyridyl, popřípadě substituovaný v poloze 5, 2-chinolyl nebo 1,8-naf-tyridin-2-yl, popřípadě substituovaný v poloze 7 atomem halogenu nebo alkylem s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku,

Z znamená atom kyslíku nebo síry,

2

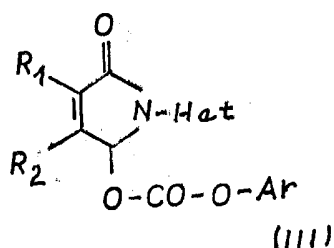
R znamená atom vodíku, alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný 1 až 3 atomy halogenu, alkenyl o 2 až 4 atomech uhlíku, alkynyl o 2 až 4 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, alkoxyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku, fenyl nebo pyridyl, přičemž v případě, že R₁ a R₂ tvoří spolu s pyrrolinovým jádrem jádro isoindolinové, je toto jádro popřípadě substituováno atomem halogenu.

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



kde

Z a R mají svrchu uvedený význam, na 2-fenoxycarbonyloxy-5-pyrrolinový derivát obecného vzorce III



kde

R₁, R₂ a Het mají svrchu uvedený význam a

Ar znamená fenyl, popřípadě substituovaný alkylem o 1 až 4 atomech uhlíku nebo nitroskupinou.

Reakce se obvykle provádí v bezvodém organickém rozpouštědle jako acetonitrilu nebo dimethylformamidu při teplotě 20 až 100 °C.

Sloučeniny obecného vzorce II, v nichž Z znamená atom kyslíku je možno vyrobit z piperazinu použitím běžných metod pro výrobu amidů, například působením kyseliny obecného vzorce IV

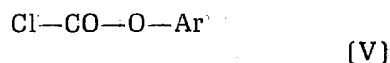


kde

R má svrchu uvedený význam nebo některého z jejích derivátů jako halogenidu, esteru, anhydridu, smíšeného anhydridu nebo azidu na piperazin. Sloučenina obecného vzorce II se oddělí od disubstituovaného piperazinu, který se tvoří současně použitím známých fyzikálních nebo chemických metod.

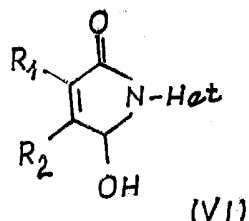
Sloučeniny obecného vzorce II, v nichž Z znamená atom síry, je možno vyrobit působením pentasulfidu fosforu na sloučeninu obecného vzorce II, v níž Z znamená atom kyslíku.

Smíšený uhličitán obecného vzorce III je možno získat působením chlormravenčanu obecného vzorce V



kde

Ar má svrchu uvedený význam, na derivát obecného vzorce VI

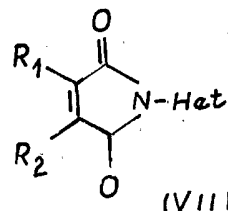


kde

R₁, R₂ a Het mají svrchu uvedený význam.

Reakce se obvykle provádí v zásaditém organickém rozpouštědle jako pyridinu při teplotě 5 až 60 °C.

Sloučeniny vzorce VI je možno získat částečnou redukcí imidu obecného vzorce VII



kde

R₁, R₂ a Het mají svrchu uvedený význam.

Reakce se obvykle provádí v prostředí borohydridu alkalického kovu v organickém rozpouštědle nebo ve směsi vody a organického rozpouštědla, například ve směsi dioxanu a vody, dioxanu a methanolu, methanolu a vody, ethanolu a vody nebo tetrahydrofuranu a methanolu.

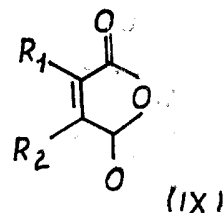
Částečná redukce sloučenin obecného vzorce VII, v nichž R₁ a R₂ tvoří spolu s pyrrolinovým jádrem jádro isoindolinové, substituované svrchu uvedeným způsobem může vést k tvorbě isomerních produktů, které je možno od sebe oddělit fyzikálně-chemickými způsoby, jako frakční krystalizací nebo chromatografií.

Imid obecného vzorce VII je možno vyrobit působením aminu obecného vzorce VIII



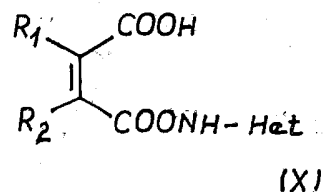
kde

Het má svrchu uvedený význam na anhydrid obecného vzorce IX



kde

R₁ a R₂ mají svrchu uvedený význam přes meziprodukt obecného vzorce X



kde

R₁, R₂ a Het mají svrchu uvedený význam.

Obvykle se reakce aminu obecného vzor-

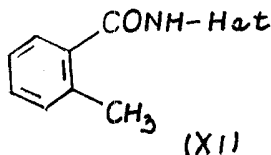
ce VIII s anhydridem kyseliny obecného vzorce IX provádí zahřátím v organickém rozpouštědle jako ethanolu, kyselině octové, dimethylformamidu, acetonitrilu, fenyl-oxidu nebo dimethylformamidu s příměsí dicyklohexylkarbodiimidu nebo N-hydroxy-sukcinimidu.

Cyklizace sloučeniny obecného vzorce X na sloučeninu obecného vzorce VII se obvykle provádí zahřátím s anhydridem kyseliny octové nebo s acetylchloridem v kyselině octové nebo v anhydridu kyseliny octové nebo působením kondenzačního činidla jako dicyklohexylkarbodiimidu v dimethylformamidu při teplotě 20 °C nebo působením thionylchloridu a zahřátím.

Anhydrid kyseliny 2,3-pyrazindikarboxylové je možno vyrobit způsobem, popsáným v publikaci S. Gabriel a A. Sonn, Chem. Ber., **40**, 4850 (1907), anhydrid kyseliny 5,6-dihydro-1,4-oxathiin-2,3-dikarboxylové je možno vyrobit podle publikace P. Haken, J. Het. Chem., **7**, 1211 (1970) a anhydrid kyseliny 5,6-dihydro-1,4-dithiin-2,3-dikarboxylové je možno vyrobit podle publikace H. R. Schweizer, Helv. Chim. Acta, **52**, 2229 (1969).

Sloučeniny obecného vzorce VI, v nichž substituenty R₁ a R₂ tvoří s jádrem pyrrolinovým jádro isoindolinové, substituované atomem halogenu je možno také získat některým z následujících způsobů:

a) působením aminu obecného vzorce VIII na halogenid kyseliny o-toluylové, substituované atomem halogenu za vzniku výsledného produktu obecného vzorce XI



kde

Het má svrchu uvedený význam, a fenylový zbytek je substituován atomem halogenu, načež se tento produkt cyklizuje N-bromsukcinimidem za přítomnosti azodiizobutyronitrilu, působením gem-diesteru v prostředí vody a organického rozpouštědla nebo dichlormethylderivátem, nebo

b) nahradí se nitroskupina na isoindolinovém kruhu produktu obecného vzorce VI atomem halogenu působením diazoniové soli.

Nové sloučeniny obecného vzorce I je například možno čistit fyzikálním způsobem, například krystalizací nebo chromatografií.

Nové sloučeniny podle vynálezu mají zajímavé farmakologické vlastnosti, jsou účinné zejména jako uklidňující látky, látky protikřečové, uspávací a látky, snižující vznik kontraktur.

U krys jsou tyto látky účinné v dávkách

0,1 až 100 mg/kg při perorálním podání například v následujících pokusech:

— elektrický šok, prováděný způsobem podle publikace Tedeschi a další, J. Pharmacol., **125**, 28 (1959),

— pentatetrazolové křeče podle publikace Everett a Richards, J. Pharmacol., **81**, 402 (1944),

— supramaximální elektrošok způsobem podle publikace Swinyard a další, J. Pharmacol., **106**, 319 (1952) a

— lokomoční aktivita podle publikace Courvoisier (Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes-Tours — 8—12. juin 1959) a Julou (Bulletin de la Société de Pharmacie de Lille, č. 2, leden 1957, str. 7).

Mimoto mají tyto látky jen velmi malou toxicitu a jejich letální dávka DL₅₀ je obvykle u krys vyšší než 300 mg/kg per os.

Zvláštní význam mají sloučeniny obecného vzorce I, v nichž R₁ a R₂ tvoří spolu s pyrrolinovým jádrem jádro isoindolinové, 6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin, 2,3,6,7-tetrahydro-5H-oxathiin[1,4][2,3-c]pyrol nebo 2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiin[1,4][2,3-c]pyrol, Het znamená zbytek jako 2-pyridyl, 2-chinolyl nebo 1,8-naftyridin-2-yl, substituovaný atomem halogenu, Z znamená atom kyslíku nebo síry a R znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem, popřípadě substituovaný 3 atomy halogenu, alkenyl o 2 až 4 atomech uhlíku, alkinyl o 2 až 4 atomech uhlíku nebo alkoxy o 1 až 4 atomech uhlíku.

Zvláštní význam mají sloučeniny obecného vzorce I, v nichž R₁ a R₂ tvoří s pyrrolinovým jádrem jádro isoindolinové, Het znamená 1,8-naftyridin-2-yl, substituovaný atomem chloru, Z znamená atom kyslíku nebo síry a R znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, alkoxy o 1 až 4 atomech uhlíku, alkenyl o 2 až 4 atomech uhlíku nebo trifluormethyl.

Z výhodných sloučenin podle vynálezu je možno uvést zejména tyto látky:

(4-akryloyl-1-piperazinyl)-3-karboxyloxy-2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-1-isoindolinon,

2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-(4-methakryloyl-1-piperazinyl)-3-karboxyloxy-1-isoindolinon,

2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-(4-propionyl-1-piperazinyl)-3-karboxyloxy-1-isoindolinon,

2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-(4-trifluoracetyl-1-piperazinyl)-3-karboxyloxy-1-isoindolinon,

(4-butyryl-1-piperazinyl)-3-karboxyloxy-2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-1-isoindolinon,

- 2-[7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl]-(4-formyl-1-piperazinyl)-3-karboxyloxy-1-isoindolinon,
- 2-[7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl]-(4-thioformyl-1-piperazinyl)-3-karboxyloxy-1-isoindolinon,
- 2-[7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl]-(4-ethoxykarbonyl-1-piperazinyl)-3-karboxyloxy-1-isoindolinon,
- 2-[7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl]-(4-(3-methyl-2-butenoyl)-1-piperazinyl)-3-karboxyloxy-1-isoindolinon.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady.

Příklad 1

Suspenze 9,35 g 2-[7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl]-3-fenoxycarbonyloxy-1-isoindolinonu a 16,6 g 1-cyklopropylkarbonylpiperazinu v 93 ml acetonitrilu se zahřívá na teplotu 55 °Celsia 3 hodiny. Reakční směs se pak odpaří dosucha za sníženého tlaku 2660 Pa a získaný odparek se rozpustí ve směsi 100 mililitrů methylenchloridu a 50 ml vody. Vodná fáze se oddělí slitím a promyje se 2× 25 ml methylenchloridu. Organická fáze se slijí, promyje 3× 25 ml vody, zbaví se vody síranem sodným a odpaří dosucha za sníženého tlaku 20 torr. Získaný odparek se rozpustí ve 45 ml methylenchloridu a roztok se zfiltruje přes 220 g silikagelu ve sloupci o průměru 40 ml. Sloupec se vymývá 500 ml methylenchloridu, 500 ml směsi methylenchloridu a ethylacetátu v objemovém poměru 95 : 5, 500 ml směsi methylenchloridu a ethylacetátu v objemovém poměru 90 : 10 a 500 ml směsi methylenchloridu a ethylacetátu v objemovém poměru 70 : 30. Všechny tyto eluáty se odloží a sloupec se vymývá 500 ml směsi methylenchloridu a ethylacetátu v objemovém poměru 50 : 50 a pak 500 ml směsi methylenchloridu a ethylacetátu v objemovém poměru 25 : 75. Tyto eluáty se slijí a odpaří dosucha za sníženého tlaku 20 torr. Odparek se nechá překrystalovat z 290 ml acetonitrilu, čímž se po usušení získá 2,6 g 2-[7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl]-(4-cyklopropylkarbonyl-1-piperazinyl)-3-karboxyloxy-1-isoindolinonu o bodu tání 252 °C.

1-cyklopropylkarbonylpiperazin je možno vyrobit tak, že se zahřívá na dobu 48 hodin v autoklávu při teplotě 150 °C směs 86 g bezvodého piperazinu a 57 g ethylcyklopropylkarboxylátu. Frakční destilací reakční směsi se pak získá 38 g 1-cyklopropylkarbonylpiperazinu o bodu varu 125 až 130 °C při tlaku 133 Pa.

Příklad 2

Na teplotu 50 °C se zahřívá 7 hodin sus-

penze 4,32 g 2-[7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl]-3-fenoxycarbonyloxy-1-isoindolinonu a 7,9 g 1-ethoxykarbonylpiperazinu ve 27 ml acetonitrilu. Po zchlazení se přidá 60 ml isopropoxyloxy. Nerozpustný podíl se oddělí filtrací a promyje se 2× 10 ml isopropoxyloxy. Po překrystalování tohoto produktu ze 100 mililitrů acetonitrilu se získá 3,2 g 2-[7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl]-(4-ethoxykarbonyl-1-piperazinyl)-3-karboxyloxy-1-isoindolinonu o bodu tání 211 °C.

Příklad 3

K suspenzi 3,8 g 2-[5-chlor-2-pyridyl]-3-fenoxycarbonyloxy-1-isoindolinonu a 4,86 g 1-ethoxykarbonylpiperazinu ve formě hydrochloridu v 50 ml acetonitrilu se přidá 3,03 g triethylaminu a směs se míchá 18 hodin při teplotě 20 °C. Pak se přidá 100 ml vody a nerozpustný podíl se odfiltruje a promyje 10 ml vody. Po usušení se získají 4 g produktu, z něhož se po překrystalování ze 30 mililitrů acetonitrilu získá 2,8 g 2-[5-chlor-2-pyridyl]-(4-ethoxykarbonyl-1-piperazinyl)-3-karboxyloxy-1-isoindolinonu o bodu tání 160 °C.

Příklad 4

K suspenzi 3,5 g 6-[7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl]-7-oxo-5-fenoxycarbonyloxy-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oxathiin[1,4][2,3-c]pyrrolu a 7,47 g 1-ethoxykarbonylpiperazinhydrochloridu ve 20 ml acetonitrilu se přidá 4,27 gramu triethylaminu a směs se 24 hodin míchá při teplotě 25 °C. Pak se reakční směs vlije do 100 ml vody a nerozpustný podíl se odfiltruje, promyje se 2× 25 ml vody a 3× 25 ml isopropoxyloxy, po usušení se získá 3,6 g produktu, který se rozpustí ve 125 mililitrech methylenchloridu a získaný roztok se filtruje přes 75 g silikagelu v sloupci o průměru 2,7 cm. Sloupec se vymývá 1500 ml čistého methylenchloridu a 1000 ml směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 99,5 : 0,5. Tyto eluáty se odloží a sloupec se vymývá 500 ml směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 99,5 : 0,5 a 1000 ml směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 99 : 1. Tyto eluáty se slijí a odpaří dosucha za sníženého tlaku 2660 Pa, čímž se získá 1,7 g 6-[7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl]-(4-ethoxykarbonyl-1-piperazinyl)-5-karboxyloxy-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oxathiin[1,4][2,3-c]pyrrolu o bodu tání 275 °C. Obdobným způsobem lze získat výsledné látky z následujících příkladů při použití výchozích látek:

Příklad 5

(4-akryloyl-1-piperazinyl)-3-karboxyloxy-2-[7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl]-1-isoindolinon o bodu tání 188 °C.

Příklad 6

(4-acetyl-1-piperazinyl)-3-karbonyloxy-2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-1-isoindolinon o bodu tání 224 °C.

Příklad 7

(4-benzoyl-1-piperazinyl)-3-karbonyloxy-2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-1-isoindolinon o bodu tání 216 °C.

Příklad 8

(4-acetyl-1-piperazinyl)-5-karbonyloxy-6-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin o bodu tání 270 °C.

Příklad 9

(4-akryloyl-1-piperazinyl)-5-karbonyloxy-6-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazinhydrát o bodu tání 224 °C.

Příklad 10

(4-akryloyl-1-piperazinyl)-5-karbonyloxy-6-(5-chlor-2-pyridyl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazinhydrát o bodu tání 202 až 204 °C.

Příklad 11

(4-akryloyl-1-piperazinyl)-5-karbonyloxy-6-(7-chlor-2-chinolyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin o bodu tání 226 °Celsia po přeměně při teplotě 150 °C.

Příklad 12

(4-acetyl-1-piperazinyl)-5-karbonyloxy-6-(5-methyl-2-pyridyl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin o bodu tání 200 °C.

Příklad 13

(4-benzoyl-1-piperazinyl)-5-karbonyloxy-6-(5-methyl-2-pyridyl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin o bodu tání 194 °C.

Příklad 14

(4-akryloyl-1-piperazinyl)-5-karbonyloxy-6-(5-methyl-2-pyridyl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin o bodu tání 221 °C.

Příklad 15

(4-acetyl-1-piperazinyl)-5-karbonyloxy-6-(7-chlor-2-chinolyl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin o bodu tání 270 °C.

Příklad 16

2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-(4-formyl-1-piperazinyl)-3-karbonyloxy-1-isoindolinon o bodu tání 260 °C.

Příklad 17

2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-(4-propionyl-1-piperazinyl)-3-karbonyloxy-1-isoindolinon o bodu tání 221 °C.

Příklad 18

(4-butyryl-1-piperazinyl)-3-karbonyloxy-2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-1-isoindolinon o bodu tání 202 °C.

Příklad 19

(4-isobutyryl-1-piperazinyl)-3-karbonyloxy-2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-1-isoindolinon o bodu tání 254 °C.

Příklad 20

2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-(4-cyklohexylkarbonyl-1-piperazinyl)-3-karbonyloxy-1-isoindolinon o bodu tání 240 °C.

Příklad 21

(4-chloracetyl-1-piperazinyl)-3-karbonyloxy-2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-1-isoindolinon o bodu tání 222 až 224 °C.

Příklad 22

2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-(4-trifluoracetyl-1-piperazinyl)-3-karbonyloxy-1-isoindolinon o bodu tání 218 °C.

Příklad 23

2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-(4-isonikotinoyl-1-piperazinyl)-3-karbonyloxy-1-isoindolinon o bodu tání 185 °C.

Příklad 24

2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-(4-krotonoyl-1-piperazinyl)-3-karbonyloxy-1-isoindolinon o bodu tání 220 až 222 °C.

Příklad 25

2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-(4-methakryloyl-1-piperazinyl)-3-karbonyloxy-1-isoindolinon o bodu tání 165 až 200 °C.

Příklad 26

2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-(4-terc-butoxykarbonyl-1-piperazinyl)-3-karbonyloxy-1-isoindolinon o bodu tání 195 °C.

Příklad 27

2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-(4-propioloyl-1-piperazinyl)-3-karbonyloxy-1-isoindolinon o bodu tání 265 °C.

Příklad 28

2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-[4-(3-methyl-2-butenoyl)-1-piperazinyl]-3-karbonyloxy-1-isoindolinon o bodu tání 205 °C.

Příklad 29

[4-akryloyl-1-piperazinyl]-3-karbonyloxy-6-chlor-2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-1-isoindolinon o bodu tání 272 °C.

Příklad 30

6-chlor-2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-(4-methakryloyl-1-piperazinyl)-3-karbonyloxy-1-isoindolinon o bodu tání 211 °C.

Příklad 31

2-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-(4-thioformyl-1-piperazinyl)-3-karbonyloxy-1-isoindolinon o bodu tání 295 °C za rozkladu.

Příklad 32

6-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-oxo-(4-propionyl-1-piperazinyl)-5-karbonyloxy-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oxathiin[1,4][2,3-c]-pyrrol o bodu tání 240 °C.

Příklad 33

6-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-oxo-(4-propioloyl-1-piperazinyl)-5-karbonyloxy-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oxathiin[1,4][2,3-c]-pyrrol o bodu tání 302 °C za rozkladu.

Příklad 34

[4-akryloyl-1-piperazinyl]-5-karbonyl-

oxy-6-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oxathiin[1,4][2,3-c]-o bodu tání 287 °C za rozkladu.

Příklad 35

6-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-(4-formyl-1-piperazinyl)-5-karbonyloxy-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-oxathiin[1,4][2,3-c]-pyrrol o bodu tání 305 °C.

Příklad 36

[4-butyryl-1-piperazinyl]-5-karbonyloxy-6-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiin[1,4][2,3-c]-pyrrol o bodu tání 248 °C.

Příklad 37

6-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-4-methakryloyl-1-piperazinyl]-5-karbonyloxy-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiin[1,4][2,3-c]-pyrrol o bodu tání 240 °C.

Příklad 38

[4-akryloyl-1-piperazinyl]-5-karbonyloxy-6-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiin[1,4][2,3-c]-pyrrol o bodu tání 250 °C.

Příklad 39

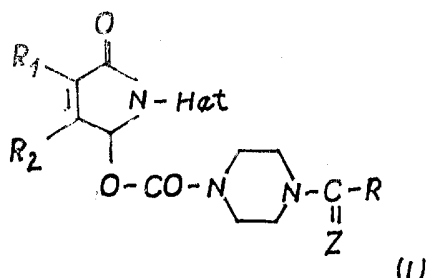
[4-acetyl-1-piperazinyl]-5-karbonyloxy-6-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiin[1,4][2,3-c]-pyrrol o bodu tání 271 °C.

Příklad 40

6-(7-chlor-1,8-naftyridin-2-yl)-7-oxo-(4-propionyl-1-piperazinyl)-5-karbonyloxy-2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiin[1,4][2,3-c]-pyrrol o bodu tání 222 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových heterocyklických sloučenin obecného vzorce I



kde

R₁ a R₂ tvoří s pyrrolinovým jádrem jádro isoindolinové, 6,7-dihydro, 5H-pyrrolo[3,4-

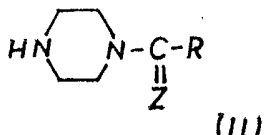
-b]pyrazinové, 2,3,6,7-tetrahydro-5H-oxathiino[1,4][2,3-c]pyrrolové nebo 2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiino[1,4][2,3-c]pyrrolové,

Het znamená 2-pyridyl, popřípadě substituovaný v poloze 5, 2-chinolyl nebo 1,8-naftyridin-2-yl, popřípadě substituovaný v poloze 7 atomem halogenu nebo alkylem s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku,

Z znamená atom kyslíku nebo síry,

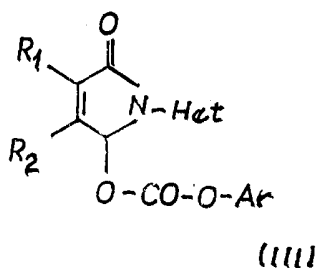
R znamená atom vodíku, alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný 1 až 3 atomy halogenu, alkenyl o 2 až 4 atomech uhlíku, alkinyl o 2 až 4 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, alko-

xyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku, fenyl nebo pyridyl, přičemž v případě, že R_1 a R_2 tvoří spolu s pyrrolinovým jádrem jádro isoindolinové, je toto jádro popřípadě substituováno atomem halogenu, vyznačující se tím, že se uvede v reakci piperazin obecného vzorce II



kde

R a Z mají svrchu uvedený význam, s 2-fenoxykarbonyloxy-5-pyrrolinovým derivátem obecného vzorce III

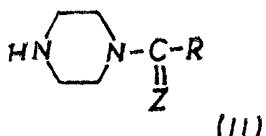


kde

Z , R , R_1 a R_2 a Het mají svrchu uvedený význam a

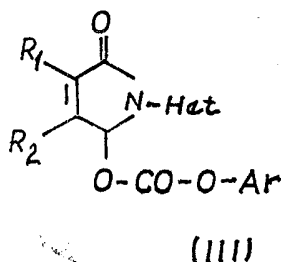
Ar znamená fenylový zbytek, popřípadě substituovaný alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku nebo nitroskupinou.

2. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, v níž Z a R mají význam, uvedený v bodu 1, Het znamená 1,8-naftyridin-2-yl, popřípadě substituovaný způsobem, uvedeným v bodu 1 a R_1 a R_2 tvoří spolu s pyrrolinovým jádrem jádro isoindolinové, popřípadě substituované způsobem, uvedeným v bodu 1, vyznačující se tím, že se uvede v reakci piperazin obecného vzorce II



kde

R a Z mají význam uvedený v bodě 1, s 2-fenoxykarbonyloxy-5-pyrrolinovým derivátem obecného vzorce III

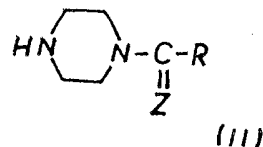


kde

R_1 , R_2 a Het mají svrchu uvedený význam a

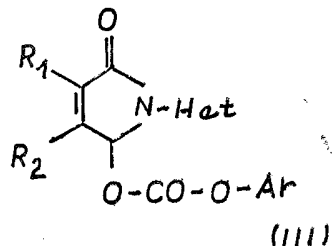
R , Z a Ar mají význam, uvedený v bodu 1.

3. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, v níž Z a R mají význam, uvedený v bodu 1, R_1 a R_2 tvoří s pyrrolinovým jádrem jádro isoindolinové, popřípadě substituované způsobem, uvedeným v bodu 1 a Het znamená zbytek 2-pyridylový nebo 2-chinolinový, popřípadě substituovaný způsobem podle bodu 1 vyznačující se tím, že se uvede v reakci piperazin obecného vzorce II



kde

R a Z mají význam uvedený v bodu 1, s 2-fenoxykarbonyloxy-5-pyrrolinovým derivátem obecného vzorce III

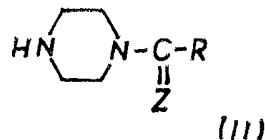


kde

R_1 , R_2 a Het mají svrchu uvedený význam,

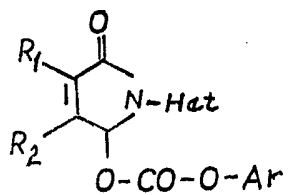
R , Z a Ar mají význam, uvedený v bodu 1.

4. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, v níž Het , Z a R mají význam, uvedený v bodu 1 a R_1 a R_2 tvoří s pyrrolinovým jádrem jádro 6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazinové, 2,3,6,7-tetrahydro-5H-oxathiin[1,4][2,3-c]pyrrolové nebo 2,3,6,7-tetrahydro-5H-dithiin[1,4][2,3-c]pyrrolové, vyznačující se tím, že se uvede v reakci piperazin obecného vzorce II



kde

R a Z mají význam uvedený v bodě 1 s 2-fenoxykarbonyloxy-5-pyrrolinovým derivátem obecného vzorce III



(III)

kde

R₁ a R₂ mají svrchu uvedený význam a
R, Z, Het a Ar mají význam, uvedený v
bodě 1.