

PATENTE DE INVENCION

SC.4018/4163/Div.1.

41037.1



Int. Cl.: C07D/A61K

## Memoria Descriptiva

sobre:

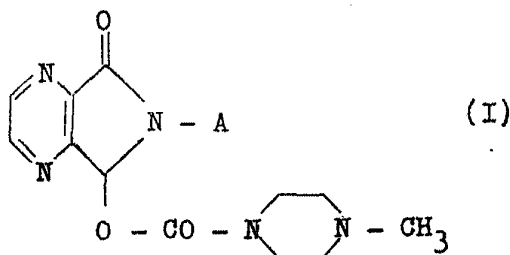
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA  
PIRROLO [3,4-b] PIRAZINA.

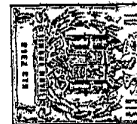
=====

*Solicitante:* RHONE-POULENC S.A., entidad francesa, residente en  
22 Avenue Montaigne, Paris 8ème, Francia.

=====

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la pirrolo [3,4-b] pirazina de fórmula general:

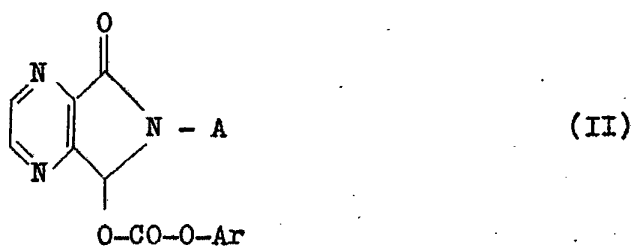




de sus sales de adición con los ácidos, y a las composiciones medicinales que les contienen.

5. En la fórmula general (I), A representa un radical fenilo, piridilo, piridazinilo o quinolil-2, -3 ó -4, estos radicales están eventualmente sustituidos por uno o varios átomos o radicales, idénticos o diferentes, elegidos de entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, alquiloilos cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, ciano y nitro.

10. Según la invención, los productos de fórmula general (I) en la que A se define como precedentemente pueden prepararse por acción de la metil-1 piperazina sobre un carbonato mixto de fórmula general:



15. en la que A se define como precedentemente y Ar representa un radical fenilo eventualmente sustituido, por ejemplo por un radical alquilo que contenga de 1 a 4 átomos de carbono.

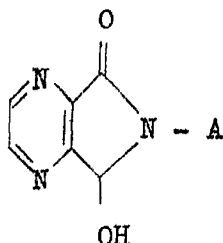
20. La reacción se efectúa generalmente en un disolvente orgánico tal como el acetonitrilo a una temperatura comprendida entre 0 y 50°C.

El carbonato mixto de fórmula general (II) puede prepararse por acción de un cloroformiato de fórmula general:



25. en la que Ar se define como precedentemente, sobre un derivado de la pirrolo [3,4-b] pirazina de fórmula general:

410371



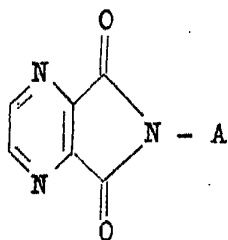
(IV)

en la que A se define como precedentemente.

La reacción se efectúa generalmente en un disolvente orgánico básico tal como la piridina y a una temperatura comprendida de preferencia entre 5 y 60°C.

5.

El derivado de la pirrolo [3,4-b] pirazina de fórmula general (IV) puede obtenerse por reducción parcial de una imida de fórmula general:



(V)

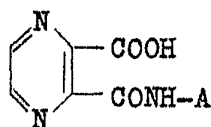
10.

en la que A se define como precedentemente.

Generalmente la reducción se efectúa por medio de un borohidruro alcalino en solución hidroorgánica.

La imida de fórmula general (V) puede prepararse por ciclación de un derivado del ácido pirazinodicarboxílico-2,3 de fórmula general:

15.



(VI)

en la que A se define como precedentemente.

Generalmente, la reacción se efectúa por calentamiento al reflujo en cloruro de tionilo.

20.

El derivado del ácido pirazinodicarboxílico-2,3,



de fórmula general (VI) puede obtenerse por acción de una amina de fórmula general:



5. en la que A se define como precedentemente, sobre el anhídrido del ácido pirazinodicarboxílico-2,3.

Generalmente la reacción se efectúa por calentamiento en un disolvente orgánico tal como el acetonitrilo.

10. El anhídrido del ácido pirazinodicarboxílico-2,3 puede prepararse según el método descrito por S. Gabriel y A. Sonn, Chem. Ber., 40, 4850 (1907).

15. Los nuevos productos de fórmula general (I) pueden purificarse eventualmente por métodos físicos (tales como destilación, cristalización, cromatografía) o químicos (tales como formación de sales, cristalización de éstas y a continuación descomposición en medio alcalino; en estas operaciones, la naturaleza del anión de la sal es indiferente, siendo la única condición la de que la sal esté bien definida y que sea fácilmente cristalizable).

20. Cuando los significados de A y n lo permitan, los nuevos productos según la invención pueden transformarse en sales de adición con los ácidos.

25. Las sales de adición pueden obtenerse por acción de los nuevos compuestos sobre ácidos en disolventes apropiados, como disolventes orgánicos se utilizan por ejemplo alcoholes, éteres, cetonas o disolventes clorados; la sal formada precipita tras concentración eventual de su solución y se separa por filtración o decantación.

30. Los nuevos productos según la invención así como sus sales de adición presentan propiedades farmacológicas interesantes. Se han mostrado particularmente activos como tranqui-



lizantes y anticonvulsivos.

En el caso de animales (ratones), se han mostrado activos a dosis comprendidas entre 10 y 100 mg/kg p.o. en particular en los ensayos siguientes:

5. - batalla eléctrica según una técnica próxima a la de Tedesehi y coll. [*J. Pharmacol.*, 125, 28 (1959)]
- convulsión al pentetrazol según una técnica próxima a la de Everett y Richards [*J. Pharmacol.*, 81, 402 (1944)]
- electrochoc supramaximal según la técnica de Swinyard y coll. [*J. Pharmacol.*, 106, 319 (1952)]
- 10.

y actividad locomotriz según la técnica de Courvoisier [*Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes - Tours - (8/13 Juin 1959)*] y Julou (*Bull. Soc. Pharm. Lille* nº 2, Enero 1967 p. 7).

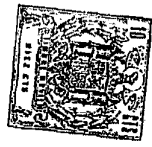
15. Para el empleo médico se hace uso de los nuevos compuestos bien en estado de bases, bien en estado de sales de adición farmacéuticamente aceptables, es decir no tóxicas a las dosis de utilización.

20. Como ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables pueden citarse sales de ácidos minerales (tales como los clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos) u orgánicos (tales como los acetatos, propionatos, succinatos, benzoatos, fumaratos, maleatos, tartratos, teofilina-acetatos, salicilatos, fenoltalinos, metilen bis-beta-oxinaftoatos) o derivados de sustitución de estos ácidos.
- 25.

Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, muestran como la invención puede ponerse en práctica.

EJEMPLO I

30. A una suspensión de 194 g de (cloro-5 piridil-2)-6-oxo-7 fenoxi-carboniloxi-5 dihidro-5,6 pirrolo [3,4-b] pirazi-



145

- na en 970 cm<sup>3</sup> de acetona refrigerada a una temperatura próxima a 3°C, se añaden 155 g de metil-1 piperazina. Se agita la mezcla reaccional durante 3 horas a una temperatura próxima a 3°C y a continuación se la vierte en 5.000 cm<sup>3</sup> de agua. El producto que precipita se separa por filtración y a continuación se lava con 600 cm<sup>3</sup> de agua. Tras secado, se obtienen 162,4 g de un producto que funde hacia 135°C. Este producto se trata a una temperatura próxima a 20°C por 1.100 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Se separa un insoluble por filtración y a continuación se lava el filtrado 3 veces con 200 cm<sup>3</sup> de sosa normal y 3 veces con 200 cm<sup>3</sup> de agua. La fase orgánica se trata con 10 g de negro decolorante, se seca sobre carbonato de potasio, se filtra y a continuación se concentra a sequedad bajo presión reducida. El residuo oleaginoso obtenido se disuelve a ebullición en 500 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo. El producto que cristaliza por refrigeración se separa por filtración, se lava con 50 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo helado y a continuación con 50 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo. Tras secado, se obtienen 101 g de (cloro-5 piridil-2)-6 (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-5 oxo-7 dihidro-5,6 pirrolo [3,4-b] pirazina que funde a 178°C.
- La (cloro-5 piridil-2)-6 oxo-7 fenoxicarboniloxi-5 dihidro-5,6 pirrolo [3,4-b] pirazina puede prepararse añadiendo bajo agitación y manteniendo la temperatura en las proximidades de 5°C, 141 g de cloroformiato de fenilo en una suspensión de 158 g de (cloro-5 piridil-2)-6 hidroxil-5 oxo-7 dihidro-5,6 pirrolo [3,4-b] pirazina en 1.580 cm<sup>3</sup> de piridina anhidra. Una vez terminada la adición, la mezcla reaccional se calienta a una temperatura próxima a 60°C. El calentamiento se prosigue durante una hora. A la mezcla reaccional refrigerada a una temperatura próxima a 20°C, se añaden 4.750 cm<sup>3</sup>

5.

10.

15.

20.

25.

30.

410371



- de agua. El producto que cristaliza se separa por filtración, se lava 2 veces con 250 cm<sup>3</sup> de agua y a continuación con 150 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo y con 250 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo. Tras secado se obtienen 169 g de (cloro-5 piridil-2)-6 oxo-7 fenoxicarboniloxi-5 dihidro-5,6 pirrolo [3,4-b] pirazina que funde a 193°C.
5. La (cloro-5 piridil-2)-6 hidroxil-5 oxo-7 dihidro-5,6 pirrolo [3,4-b] pirazina puede prepararse añadiendo, bajo viva agitación y manteniendo la temperatura en las proximidades de 13°C, 1,85 g de borohidruro de potasio a una suspensión de 12 g de (cloro-5 piridil-2)-6 dioxo-5,7 dihidro-5,6 pirrolo [3,4-b] pirazina en 120 cm<sup>3</sup> de una mezcla dioxano-agua (19-1 en volúmenes). Tras 6 minutos de agitación, la mezcla reaccional se vierte en 600 cm<sup>3</sup> de agua y a continuación se neutraliza con 6 cm<sup>3</sup> de ácido acético. El producto que cristaliza se separa por filtración y a continuación se lava con 30 cm<sup>3</sup> de agua. Tras secado, se obtienen 8,5 g de un producto que funde a 245°C que se suspende en 80 cm<sup>3</sup> de cloroformo. Tras 1 hora de agitación a una temperatura próxima a 20°C, el producto insoluble se separa por filtración y a continuación se lava con 30 cm<sup>3</sup> de cloroformo. Tras secado, se obtienen 7,7 g de (cloro-5 piridil-2)-6 hidroxil-5 oxo-7 dihidro-5,6 pirrolo [3,4-b] pirazina que funde a 242°C.
10. La (cloro-5 piridil-2)-6 dioxo-5,7 dihidro-5,6 pirrolo [3,4-b] pirazina puede prepararse calentando progresivamente hacia reflujo una suspensión de 100 g de ácido (cloro-5 piridil-2) carbamoil-3 pirazina-carboxílico-2 en 500 cm<sup>3</sup> de cloruro de tionilo. Cuando el desprendimiento gaseoso ha terminado, la solución obtenida se evapora a sequedad bajo presión reducida.
15. 20. 25. 30.

410371



El residuo obtenido se trata con 250 cm<sup>3</sup> de éter y el producto insoluble se separa por filtración.

5. Tras secado, se obtienen 91 g de un producto que funde a 236°C que se suspende en 910 cm<sup>3</sup> de agua y 3.800 cm<sup>3</sup> de cloroformo. Tras una hora de agitación a una temperatura próxima a 20°C, se separa un ligero insoluble por filtración. La capa orgánica se decanta, se seca sobre sulfato sódico y a continuación se concentra a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen así 72 g de (cloro-5 piridil-2)-6 dioxo-5,6 pirrolo[3,4-b] pirazina que funde a 237°C.

10. El ácido (cloro-5 piridil-2) carbamoil-3 pirazino-carboxílico-2 puede prepararse calentando a reflujo durante una hora y media una suspensión de 100 g de amino-2 cloro-5 piridina y de 58,5 g de anhídrido del ácido pirazina dicarboxílico-2,3 en 1.170 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo. Tras refrigeración, el producto insoluble se separa por filtración y a continuación se lava con 350 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo. Tras secado, se obtienen 164 g de un producto que funde a 165°C que se suspende en 350 cm<sup>3</sup> de agua. Esta suspensión se acidifica a pH 1 por adición de 330 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico normal y el producto insoluble se separa por filtración y a continuación se lava con 75 cm<sup>3</sup> de agua. Tras secado, se obtienen 100,9 g de ácido (cloro-5 piridil-2) carbamoil-3 pirazinocarboxílico-2 que funde a 222°C.

15. El anhídrido del ácido pirazinodicarboxílico-2,3 puede prepararse según el método descrito por S. GABRIEL y A. SONN, Chem. Ber., 40, 4850 (1907).

20. La amino-2 cloro-5 piridina puede prepararse según el método descrito por F. FRIEDRICH y coll., Pharmazie, 19 (10) 677 (1964).



EJEMPLO 2

- Operando como en el ejemplo I pero a partir de 5,7 g de (metil-6 piridazinil-3)-6 oxo-7 fenoxicarbonilo-5 dihidro-5,6 pirrolo [3,4-b] pirazina y de 3,15 g de metil-1 piperazina, se obtienen 1,7 g de (metil-4 piperazinil-1) carbonilo-5 (metil-6 piridazinil-3)-6 oxo-7 dihidro-5,6 pirrolo [3,4-b] pirazina que funde a 233°C.
- 5.
- La (metil-6 piridazinil-3)-6 oxo-7 fenoxicarbonilo-5 dihidro-5,6 pirrolo [3,4-b] pirazina, que funde a 180°C, puede prepararse por acción del cloroformiato de fenilo sobre el hidroxil-5 (metil-6 piridazinil-3)-6 oxo-7 dihidro-5,6 pirrolo [3,4-b] pirazina en piridina anhidra a una temperatura próxima a 45°C.
- 10.
- La hidroxil-5 (metil-6 piridazinil-3)-6 oxo-7 dihidro-5,6 pirrolo [3,4-b] pirazina, que funde a 268°C, puede prepararse por acción del borohidruro de potasio sobre la (metil-6 piridazinil-3)-6 dioxo-5,7 dihidro-5,6 pirrolo [3,4-b] pirazina en medio dioxano-agua (95-5 en volúmenes) a una temperatura próxima a 20°C.
- 15.
- La (metil-6 piridazinil-3)-6 dioxo-5,7 dihidro-5,6 pirrolo [3,4-b] pirazina puede prepararse añadiendo 10,9 g de amino-3 metil-6 piridazina a una suspensión de 15 g de anhídrido del ácido pirazina dicarboxílico-2,3 en 150 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético, manteniendo la temperatura en las proximidades de 25°C. Una vez terminada la adición, se calienta la mezcla reaccional durante 15 minutos a una temperatura próxima a 125°C. Tras refrigeración, el producto cristalizado se separa por filtración y a continuación se lava con 10 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético y 90 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo. Tras secado, se obtienen 18,1 g de (metil-6 piridazinil-3)-6 dioxo-5,7
- 20.
- 25.
- 30.



dihidro-5,6 pirrolo [3,4-b] pirazina que funde a 281°C.

La amino-3 metil-6 piridazina puede prepararse según el método descrito por W.G. OVEREND y L.F. WIGGINS, J. Chem. Soc., p. 239 (1947).

5.

EJEMPLO 3

Operando como en el ejemplo 1, pero a partir de 4 g de (cloro-7 quinolil-2)-6 oxo-7 fenoxicarboniloxi-5 dihidro-5,6 pirrolo [3,4-b] pirazina y de 1,8 g de metil-1 piperazina, se obtienen 1,9 g de (cloro-7 quinolil-2)-6 (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-5 oxo-7 dihidro-5,6 pirrolo [3,4-b] pirazina, que funde a 247-248°C.

10.

La (cloro-7 quinolil-2)-6 oxo-7 fenoxicarboniloxi-5 dihidro-5,6 pirrolo [3,4-b] pirazina, que funde a 242°C, puede prepararse por acción del cloroformiato de fenilo sobre la (cloro-7 quinolil-2)-6 hidroxil-5 oxo-7 dihidro-5,6 pirrolo [3,4-b] pirazina en la piridina anhidra a una temperatura próxima a 60°C.

15.

La (cloro-7 quinolil-2)-6 hidroxil-5 oxo-7 dihidro-5,6 pirrolo [3,4-b] pirazina, que funde a 256-257°C, puede prepararse por acción del borohidruro de potasio sobre la (cloro-7 quinolil-2)-6 dioxo-5,7 dihidro-5,6 pirrolo [3,4-b] pirazina en medio dioxano-agua (95-5 en volúmenes) a una temperatura próxima a 20°C.

20.

La (cloro-7 quinolil-2)-6 dioxo-5,7 dihidro-5,6 pirrolo [3,4-b] pirazina, que funde a 253°C, puede prepararse por acción del anhídrido del ácido pirazina dicarboxílico-2,3 sobre la amino-2 cloro-7 quinoleína en anhídrido acético a una temperatura próxima a 130°C.

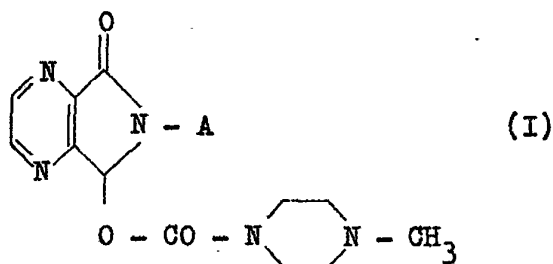
25.

La amino-2 cloro-7 quinoleína puede prepararse calentando en un autoclave, a 125°C durante 25 horas, una mezcla

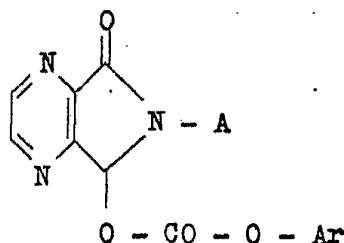
30.



- de 36,7 g de dicloro-2,7 quinoleina y de 700 cm<sup>3</sup> de amoniaco 16 N. Tras refrigeración, se separa un producto insoluble por filtración y a continuación se lava con 120 cm<sup>3</sup> de agua. Tras secado, se obtienen 34 g de un producto que funde hacia
5. 115-120°C. Por recristalización en 150 cm<sup>3</sup> de benceno, se obtienen 10 g de aminó-2 cloro-7 quinoleina que funde a 175°C.
- La dicloro-2,7 quinoleina puede prepararse según el método descrito por R.E. LUTZ y coll., J. Amer. Chem. Soc., 68, 1322 (1946).
10. Operando de la misma manera se obtiene el producto siguiente:  
 -(metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-5 (nitro-3 fenil)-6 oxo-7 dihidro-5,6 pirrolo [3,4-b] pirazina que funde a 182°C tras recristalización en acetato de etilo.
15. **N O T A**  
 =====
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Francia con el nº y fecha: 72.00505 de 7 de enero de 1972, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye
20. la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA PIRROLO [3,4-b] PIRAZINA; caracterizándose por lo siguiente:
25. 1.- Procedimiento para la obtención de derivados
30. de la pirrolo [3,4-b] pirazina de fórmula general:



5. en la que A representa un radical fenilo, piridilo, piridazinilo o quinolil-2, -3 ó -4, estando eventualmente estos radicales sustituidos por uno o varios átomos o radicales, idénticos o diferentes, elegidos de entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, <sup>alquil</sup> ~~alquil~~oxilos cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, ciano y nitro, así como sus sales de adición con los ácidos, caracterizado porque se hace reaccionar la metil-1 piperazina sobre un carbonato mixto de fórmula general:
- 10.



15. en la que A se define como precedentemente y Ar representa un radical fenilo eventualmente sustituido, a continuación eventualmente se transforma el producto obtenido en una sal de adición con un ácido.

2.- Procedimiento para la obtención de derivados de la pirrolo [3,4-b] pirazina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

mg



Esta Memoria consta de 13 hojas escritas a máquina  
por una sola cara.

- 5 ENE. 1973

Madrid,

RHONE-POULENC S.A.

J. GOMEZ ACEBO Y ROBEI

by p. Elmedor L. Gasta Feroñaden

*mg*