

421130



F.C.-9-2-76

PATENTE DE INVENCION
=====

Ref: SC. 4186/4328.

INT. COPIA

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para preparar derivados de ditilino
[1,4] [2,3-c] pirrol.

=====

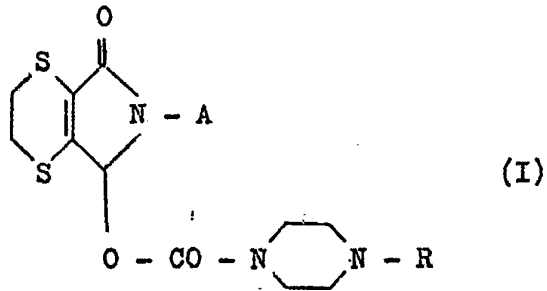
Solicitante: RHONE-POULENC, S.A., entidad francesa, residente en
22 Avenue Montaigne, Paris 8ème, Francia.

=====

La presente invención se refiere a un procedi-
miento para preparar nuevos derivados del ditilino
[1,4] [2,3-c] pirrol, de fórmula general:

1421130

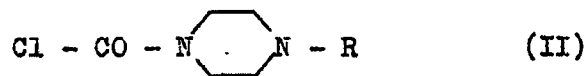
- 2 -



y sus sales de adición con los ácidos.

10. En la fórmula general (I), A representa un radical fenilo, piridilo, piridazinilo, quinolil-2, -3 ó -4 o raf-tiridínilo, estando estos radicales eventualmente sustitui-dos por uno o dos átomos o radicales, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, alquiloxi cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, ciano y nitro, R representa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, alquenoilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono o hidroxialquilo cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

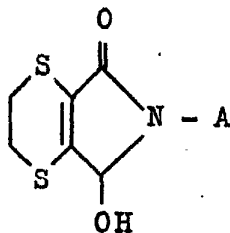
20. Según la invención, los productos de fórmula general (I) pueden ser obtenidos por acción de una clorocarbonil-1 piperazina de fórmula general:



en la que R se define como anteriormente, sobre una sal alcalina, eventualmente preparada in situ, de un producto de fórmula general (III):

421130

- 3 -



(III)

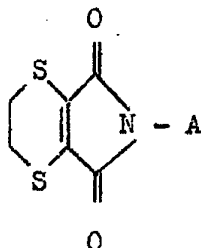
5.

en la que A se define como anteriormente.

Generalmente, la reacción se efectúa en un disolvente orgánico anhidro tal como benceno, tetrahidrofurano o dimetilformamida, a una temperatura inferior a 50 °C.

10.

El derivado del ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol de fórmula general (III) puede ser obtenido por reducción parcial de una imida de fórmula general:



(IV)

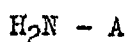
15.

en la que A se define como anteriormente.

20.

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

La imida de fórmula general (IV) puede ser obtenida por acción de una amina de fórmula general:



(V)

25.

en la que A se define como anteriormente, sobre el anhídrido del ácido dihidro-5,6 ditiino-1,4 dicarboxílico-2,3.

Generalmente la reacción se efectúa por calentamiento en un disolvente orgánico tal como etanol u óxido de fenilo.

30.

El anhídrido del ácido dihidro-5,6 ditiino-1,4 dicar-



boxílico-2,3 puede ser preparado según el método descrito por H.R. SCHWEIZER, *Melv. Chim. Acta*, 52, 2229 (1969).

5. Los nuevos productos de fórmula general (I) pueden ser eventualmente purificados por métodos físicos (tales como destilación, cristalización, cromatografía) o químicos (tales como formación de sales, cristalización de éstas y después descomposición en medio alcalino; en estas operaciones, la naturaleza del anión de la sal es indiferente, siendo la única condición que la sal sea perfectamente definida y fácilmente cristizable).

10. Las sales de adición pueden ser obtenidas 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 después de la concentración eventual de su solución y es separada por filtración o decantación.

15. Los nuevos productos según la invención así como sus sales de adición presentan propiedades farmacológicas interesantes. Se muestran particularmente activos como tranquilizantes, anticonvulsivos, descontracturantes e hipnógenos.

20. En el animal (ratón), se muestran activos a dosis comprendidas entre 5 y 100 mg/kg p.o. en particular en los ensayos siguientes:

- 25. - batalla eléctrica según una técnica muy próxima de la de Tedeschi y coll. [*J. Pharmacol.*, 125, 28 (1959)],
- convulsión al pentetrazol según una técnica muy parecida de la de Everett y Richards [*J. Pharmacol.*, 81, 402 (1944)],
- 30. - electrochoque supramáximo según la técnica de Swinyard et coll. [*J. Pharmacol.*, 106, 319 (1952)].

421130

- 5 -



De un interés totalmente particular son los productos de fórmula general (I) en la que A represente un radical fenilo, piridil-2, piridaziril-2, quinolil-2, naftiridin[1,8]il-2 eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, alquiloxi cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, ciano o nitro y R representa un radical metilo.

Para el empleo en medicina, se recurre a nuevos compuestos ya sea en estado de bases o bien en estado de sales farmacéuticamente aceptables, es decir no tóxicas a las dosis de utilización.

Como ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables, pueden ser citadas sales de ácidos minerales (tales como los clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos) u orgánicos (tales como los acetatos, propionatos, succinatos, benzoatos, fumaratos, maleatos, tartratos, teofilinacetatos, salicilatos, fenolftalinatos, metileno bis- β -oxinaftoatos o derivados de sustitución de estos ácidos.

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

Ejemplo 1 -

Una solución de 15,0 g de (cloro-5 piridil-2)-6 hidroxil-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol en 150 cm³ de tetrahidrofurano anhidro, se trata durante 15 minutos, hacia 10-15°C, con 1,44 g de hidruro de sodio y después se añade, a 5°C, una solución de 24,4 g de clorocarbonil-1 metil-4 piperazina en 200 cm³ de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla reaccional se agita durante 4 horas a 5°C. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida (20 mm de mercurio), el residuo es disuelto en 450 cm³ de éter. La so-



- lución eterea es extraída rápidamente dos veces con 500 cm³ en total de una solución acuosa normal de ácido metanosulfónico helada. Las soluciones acuosas son alcalinizadas por adición de 100 cm³ de lejía de sosa 10 N. El aceite que dilata es extraído con 250 cm³ de cloruro de metileno y después con 300 cm³ de éter. Los extractos orgánicos reunidos son lavados cinco veces con 250 cm³ en total de agua destilada, secados sobre sulfato de sodio anhidro, tratados con 0,1 g de carbón vegetal y evaporados. Los cristales obtenidos (18,0 g; P.F. = 170°C) son disueltos en 225 cm³ de etanol hirviente. Después de la filtración de la solución hirviente y tras tres horas de enfriamiento a 2°C, los cristales aparecidos son separados por filtración, lavados tres veces con 45 cm³ en total de etanol helado y secados a presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen así 15,6 g de (cloro-5 piridil-2)-6 [1,4] [2,3-c] pirrol que funde a 180°C.
- El (cloro-5 piridil-2)-6 hidroxil-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditino [1,4] [2,3-c] pirrol de partida puede ser preparado de la siguiente manera:
20. - Preparación del anhídrido del ácido dihidro-5,6 ditino-1,4 dicarboxílico-2,3 (P.F. = 113°C) según H.R. SCHWEIZER, Helv. Chim. Acta, 52, 2229 (1969).
25. - Preparación de 51,0 g de (cloro-5 piridil-2)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 ditino [1,4] [2,3-c] pirrol (P.F. = 205°C) por acción de 24,0 g de amino-2 cloro-5 piridina sobre 35,1 g de anhídrido del ácido dihidro-5,6 ditino-1,4 dicarboxílico-2,3 en óxido de fenilo, a 200°C, en presencia de 1 cm³ de ácido acético anhidro.
30. - Preparación de 49,8 g de (cloro-5 piridil-2)-6 hidroxil-5

421130

- 7 -



5. oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\left[\begin{array}{c} 1,4 \\ 2,3-c \end{array} \right]$ pirrol (P.F. = 200°C) por acción de 6,9 g de borohidruro de potasio sobre 51,0 g de (cloro-5 piridil-2)-6 dioxo-6,7 tetrahidro-2,3,6,7, ditiino $\left[\begin{array}{c} 1,4 \\ 2,3-c \end{array} \right]$ pirrol, en metanol anhidro a una temperatura próxima a 20°C.

Ejemplo 2 -

10. Una solución de 6,0 g de hidroxí-5 oxo-7 (piridil-2)-6 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\left[\begin{array}{c} 1,4 \\ 2,3-c \end{array} \right]$ pirrol en 60 cm³ de tetrahidrofurano anhidro, es tratada, durante 17 minutos, hacia 5-10°C, con 0,64 g de hidruro de sodio y después se añade, a 5°C, una solución de 11,0 g de clorocarbonil-1 metil-4 piperazina en 80 cm³ de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla reaccional es agitada durante 4 horas a 5°C. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida (20 mm de mercurio),
15. el residuo es disuelto en 300 cm³ de éter. La solución etérea es lavada 3 veces con 450 cm³ en total de sosa normal, tres veces con 300 cm³ en total de agua destilada, tratada con 0,1 g de negro vegetal, secada sobre carbonato de potasio anhidro, filtrada y evaporada. El residuo (7,6 g; P.F. = 145
20. °C) es disuelto en 20 cm³ de etanol hirviente. Después de dos horas de enfriamiento a 2°C, los cristales aparecidos son separados por filtración, lavados dos veces con 12 cm³ en total de etanol helado y secados bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen así 3,9 g de $\left[\begin{array}{c} \text{metil-4 piperazinil-1} \\ \text{carboniloxi-7-5} \end{array} \right]$ oxo-7 (piridil-2)-6 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\left[\begin{array}{c} 1,4 \\ 2,3-c \end{array} \right]$ pirrol que funde a 150°C.
- 25.

El hidroxí-5 oxo-7 (piridil-2)-6 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\left[\begin{array}{c} 1,4 \\ 2,3-c \end{array} \right]$ pirrol de partida puede ser preparado de la siguiente manera:

30. - Preparación de 92,0 g de dioxo-5,7 (piridil-2)-6 tetrahi-

421130



- dro-2,3,6,7 ditiino $\overline{[1,4]}$ $\overline{[2,3-c]}$ pirrol (P.F. = 210°C) por acción de 37,6 g de amino-2 piridina sobre 75,0 g de anhídrido del ácido dihidro-5,6 ditiino-1,4 dicarboxílico-2,3 en óxido de fenilo, a 200°C, en presencia de 0,7 cm³ de ácido acético anhidro.
5. - Preparación de 67,0 g de hidroxil-5 oxo-7 (piridil-2)-6 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{[1,4]}$ $\overline{[2,3-c]}$ pirrol (P.F. = 160°C) por acción de 14,3 g de borohidruro de potasio sobre 92,0 g de dioxo-5,7 (piridil-2)-6 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{[1,4]}$ $\overline{[2,3-c]}$ pirrol, en el metanol anhidro a una temperatura próxima a 20°C.
- 10.

Ejemplo 3 -

- Una solución de 8,9 g de hidroxil-5 (metoxil-6 piridazinil-3)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{[1,4]}$ $\overline{[2,3-c]}$ pirrol en 90 cm³ de tetrahidrofurano anhidro es tratada durante 30 minutos, hacia 15-20°C, con 0,87 g de hidruro de sodio y después se añade a 5°C, una solución de 19,5 g de clorocarbonil-1 metil-4 piperazina en 120 cm³ de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla reaccional es agitada durante 4 horas a 5°C.
15. Después de la evaporación del disolvente bajo presión reducida (20 mm de mercurio), el residuo es recuperado con 150 cm³ de solución acuosa normal de ácido metanosulfónico helada. La solución ácida es rápidamente lavada dos veces con 100 cm³ en total de éter y después alcalinizada por adición de 25 cm³ de lejía de sosa 10 N. El aceite que dilata es extraído tres veces con 300 cm³ en total de cloruro de metileno. Los extractos orgánicos reunidos son lavados dos veces con 100 cm³ en total de agua destilada, secados sobre sulfato de magnesio anhidro y evaporados. Los cristales obtenidos (8,7 g; P.F. = 196 - 198°C) son disueltos en 300 cm³ de etanol hir-
- 20.
- 25.
- 30.

421130

- 9 -



- viente. Después de la filtración de la solución hirviente y tras tres horas de enfriamiento a 2°C, los cristales aparecidos son separados por filtración, lavados tres veces con 45 cm³ en total de etanol helado y secado bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen así 7,7 g de (metoxi-6 piridazinil-3)-6 [1,4] [2,3-c] pirrol que funde a 200°C.
5. El hidroxil-5 (metoxi-6 piridazinil-3)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol de partida puede ser preparado de la manera siguiente:
10. - Preparación de 16,0 g de dioxo-5,7 (metoxi-6 piridazinil-3)-6 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol (P.F. = 173°C) por acción de 12,5 g de amino-3 metoxi-6 piridazina sobre 18,8 g de anhídrido del ácido dihidro-5,6 ditiino-1,4 dicarboxílico-2,3, en óxido de fenilo a 200°C, en presencia de 0,5 cm³ de ácido acético anhidro.
15. - Preparación de 12,1 g de hidroxil-5 (metoxi-6 piridazinil-3)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol (P.F. = 206-208°C) por acción de 2,25 g de borohidruro de potasio sobre 16,0 g de dioxo-5,7 (metoxi-6 piridazinil-3)-6 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol en metanol anhidro a una temperatura próxima a 20°C.
20. Ejemplo 4 -
25. Una suspensión de 18,5 g de hidroxil-5 oxo-7 fenil-6 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol en 100 cm³ de tolueno anhidro es tratada, durante 10 minutos a 20-30°C, con 35 cm³ de una solución metanólica de metilato de sodio 2,2 N. La solución obtenida es evaporada a una temperatura inferior o igual a 30°C bajo presión reducida (20 mm de mercurio). El
- 30.



- residuo es disuelto en 200 cm³ de tolueno anhidro y tratado, durante 5 horas a 5°C, con una solución de 28,5 g de clorocarbonil-1 metil-4 piperazina en 100 cm³ de tolueno anhidro. La solución toluénica es lavada con 200 cm³ de sosa normal, 100 cm³ de agua destilada, secada sobre carbonato de potasio y evaporada a una temperatura inferior o igual a 50°C, bajo presión reducida (20 mm de mercurio). El residuo aceitoso obtenido (30,0 g) es tratado con 180 cm³ de óxido de isopropilo. Después de la decantación del disolvente, la goma residual
5. es disuelta en 60 cm³ de etanol hirviente. Después de 2 horas de enfriamiento a 2°C, los cristales aparecidos son separados por filtración, lavados dos veces con 10 cm³ en total de etanol helado y secados bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen así 6,2 g de [1,4] [2,3-c] (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-5 oxo-7 fenil-6 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol que funde a 140-142°C.
10. El hidroxil-5 oxo-7 fenil-6 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol de partida puede ser preparado de la siguiente manera:
- 15.

20. - Preparación del dioxi-5,7 fenil-6 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol (P.F. = 184°C) según H.R. SCHWEIZER, Helv. Chim. Acta, 52, 2233 (1969).
- Preparación de 94,2 g de hidroxil-5 oxo-7 fenil-6 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol (P.F. = 166°C) por acción de 15,0 g de borohidruro de potasio sobre 97,7 g de dioxi-5,7 fenil-6 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol en metanol anhidro a una temperatura próxima de 20°C.
- 25.

Ejemplo 5 -

- Operando como en el ejemplo 2 pero a partir de 14,0 g de hidroxil-5 (metil-5 piridil-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino
- 30.



421130

- 11 -

5. $\overline{[1,4]} \overline{[2,3-c]}$ pirrol, 1,45 g de hidruro de sodio y 16,25 g de clorocarbonil-1 metil-4 piperazina, en 250 cm³ de tetrahidrofurano anhidro, durante 6 horas a 5°C, se obtienen 13,1 g de $\overline{[}$ (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi $\overline{]}$ -5 (metil-5 piridil-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{[1,4]} \overline{[2,3-c]}$ pirrol que funde a 169-170°C tras recristalización en etanol.
- El hidroxil-5 (metil-5 piridil-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{[1,4]} \overline{[2,3-c]}$ pirrol de partida puede ser preparado de la siguiente manera:
10. - Preparación de 41,3 g de dioxi-5,7 (metil-5 piridil-2)-6 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{[1,4]} \overline{[2,3-c]}$ pirrol (P.F. = 250°C) por acción de 21,6 g de amino-2 metil-5 piridina sobre 37,6 g de anhídrido del ácido dihidro-5,6 ditiino $\overline{[1,4]}$ dicarboxílico-2,3 en 100 cm³ de óxido de fenilo, a 200°C durante 2 horas, en presencia de 0,5 cm³ de ácido acético anhidro.
15. - Preparación de 23,5 g de hidroxil-5 (metil-5 piridil-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{[1,4]} \overline{[2,3-c]}$ pirrol (P.F. = 198-200°C) por acción de 4,3 g de borohidruro de potasio sobre 27,8 g de dioxi-5,7 (metil-5 piridil-2)-6 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{[1,4]} \overline{[2,3-c]}$ pirrol, en 350 cm³ de metanol anhidro a una temperatura próxima de 25°C.
20. Ejemplo 6 -
- Operando como en el ejemplo 1, pero a partir de 20,2 g de hidroxil-5 (nitro-5 piridil-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{[1,4]} \overline{[2,3-c]}$ pirrol, 1,85 g de hidruro de sodio y 21,2 g de clorocarbonil-1 metil-4 piperazina en 300 cm³ de tetrahidrofurano anhidro, durante 4 horas a 5°C, se obtienen 11,0 g de $\overline{[}$ (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi $\overline{]}$ -5 (nitro-5 piridil-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{[1,4]} \overline{[2,3-c]}$ pirrol que funde a 245°C tras recristalización en la mezcla
- 25.
- 30.



dimetilformamida-etanol (1-1 en volúmenes).

El hidroxí-5 (nitro-5 piridil-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2, 3,6,7 ditiino $\overline{[1,4]}$ $\overline{[2,3-c]}$ pirrol de partida puede ser preparado de la siguiente manera:

5. - Preparación de la amino-2 nitro-5 piridina (P.F. = 186-188 °C) según W.T. CALDWELL y E.C. KORNFELD, J. Am. Chem. Soc., 64, 1695 (1942).
10. - Preparación de 10,9 g de dioxo-5,7 (nitro-5 piridil-2)-6 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{[1,4]}$ $\overline{[2,3-c]}$ pirrol (P.F. = 288 °C) por acción de 13,9 g de amino-2 nitro-5 piridina sobre 18,8 g de anhídrido del ácido dihidro-5,6 ditiina $\overline{[1,4]}$ dicarboxílico-2,3 en 50 cm³ de óxido de fenilo a 190°C durante 1/2 hora, en presencia de 0,4 cm³ de ácido acético anhidro.
15. - Preparación de 28,4 g de hidroxí-5 (nitro-5 piridil-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{[1,4]}$ $\overline{[2,3-c]}$ pirrol (P.F. = 280°C) por acción de 18,6 g de borohidruro de potasio sobre 36,0 g de dioxo-5,7 (nitro-5 piridil-2)-6 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{[1,4]}$ $\overline{[2,3-c]}$ pirrol en 1000 cm³ de metanol anhidro a una temperatura próxima de 25-30°C.

20. Ejemplo 7 -

25. Operando como en el ejemplo 2, pero a partir de 14,6 g de (ciano-5 piridil-2)-6 hidroxí-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{[1,4]}$ $\overline{[2,3-c]}$ pirrol, 1,45 g de hidruro de sodio y 16,25 g de clorocarbonil-1 metil-4 piperazina en 250 cm³ de tetrahidrofurano anhidro durante 6 horas a 5°C, se obtienen 6,7 g de (ciano-5 piridil-2)-6 $\overline{[1]}$ (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi $\overline{[7]}$ -5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{[1,4]}$ $\overline{[2,3-c]}$ pirrol que funde a 220°C tras la recristalización en acetoni trilo.

30. El (ciano-5 piridil-2)-6 hidroxí-5 oxo-7 tetrahidro-2,

421130

- 13 -



3,6,7 ditiino $\overline{1,4}$ $\overline{2,3-c}$ pirrol de partida puede ser preparado de la siguiente manera:

- Preparación del amino-2 ciano-5 piridina (P.F. = 164°C) según P.Z. GREGORY et coll., J. Chem. Soc., (1947), 87.
- 5. - Preparación de 49,6 g de (ciano-5 piridil-2)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{1,4}$ $\overline{2,3-c}$ pirrol (P.F. = 278°C) por acción de 32,0 g de amino-2 ciano-5 piridina sobre 50,5 g de anhídrido del ácido dihidro-5,6 ditiino $\overline{1,4}$ dicarboxílico-2,3 en 150 cm³ de óxido de fenilo, a 200°C durante 2 horas, en presencia de 0,5 cm³ de ácido acético anhidro.
- 10. - Preparación de 35,0 g de (ciano-5 piridil-2)-6 hidroxio-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{1,4}$ $\overline{2,3-c}$ pirrol (P.F. = 236°C) por acción de 6,6 g de borohidruro de potasio sobre 43,5 g de (ciano-5 piridil-2)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{1,4}$ $\overline{2,3-c}$ pirrol, en 450 cm³ de metanol anhidro a una temperatura próxima de 25°C.
- 15.

Ejemplo 8 -

- Operando como en el ejemplo 1, pero a partir de 15,5 g de hidroxio-5 (nitro-3 fenil)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{1,4}$ $\overline{2,3-c}$ pirrol, 1,45 g de hidruro de sodio y 24,3 g de clorocarbonil-1 metil-4 piperazina en 250 cm³ de tetrahidrofurano anhidro durante 3 horas a 5°C, se obtienen 12,9 g de $\overline{1,4}$ $\overline{2,3-c}$ pirrol que funde a 180°C tras recristalización en el acetato de etilo.
- 20.
 - 25.

El hidroxio-5 (nitro-3 fenil)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{1,4}$ $\overline{2,3-c}$ pirrol de partida puede ser preparado de la siguiente manera:

- Preparación de (nitro-3 fenil)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{1,4}$ $\overline{2,3-c}$ pirrol (P.F. = 214°C) según H.R.
- 30.



SCHWEIZER, Helv. Chim. Acta, 52, 2233 (1969).

5. - Preparación de 55,5 g de hidroxí-5 (nitro-3 fenil)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{[1,4]}$ $\overline{[2,3-c]}$ pirrol (P.F. = 220°C) por acción de 11,0 g de borohidruro de potasio sobre 68,0 g de (nitro-3 fenil)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{[1,4]}$ $\overline{[2,3-c]}$ pirrol, en 800 cm³ de metanol anhidro a una temperatura próxima de 25°C.

Ejemplo 9 -

10. Operando como en el ejemplo 1, pero a partir de 15,0 g de (cloro-3 fenil)-6 hidroxí-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{[1,4]}$ $\overline{[2,3-c]}$ pirrol, 1,32 g de hidruro de sodio y 12,5 g de clorocarbonil-1 metil-4 piperazina en 200 cm³ de tetrahidrofurano anhidro durante 1 hora y media a 5°C, se obtienen 8,9 g de (cloro-3 fenil)-6 $\overline{[1,4]}$ (metil-4 piperazinil-1) carbonilo-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{[1,4]}$ $\overline{[2,3-c]}$ pirrol que funde a 140°C tras recristalización en la mezcla de acetato de etilo-óxido de isopropilo (1-1 en volúmenes).

15. El (cloro-3 fenil)-6 hidroxí-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{[1,4]}$ $\overline{[2,3-c]}$ pirrol de partida puede ser preparado de la siguiente manera:

20. - Preparación de 39,1 g de (cloro-3 fenil)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{[1,4]}$ $\overline{[2,3-c]}$ pirrol (P.F. = 160°C) por acción de 19,7 g de cloro-3 anilina sobre 28,2 g de anhídrido del ácido dihidro-5,6 ditiino $\overline{[1,4]}$ dicarboxílico-2,3 en 225 cm³ de etanol anhidro, a reflujo durante 6 horas en presencia de 0,45 cm³ de ácido acético anhidro.

25. - Preparación de 23,0 g de (cloro-3 fenil)-6 hidroxí-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{[1,4]}$ $\overline{[2,3-c]}$ pirrol (P.F. = 172°C) por acción de 3,6 g de borohidruro de potasio sobre 26,0 g de (cloro-3 fenil)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino
- 30.

421130

- 15 -



[1,4] [2,3-c] pirrol en 250 cm³ de metanol anhidro a una temperatura próxima de 25°C.

Ejemplo 10 -

5. Operando como en el ejemplo 1, pero a partir de 18,0 g de (cloro-4 fenil)-6 hidroxil-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol, 1,6 g de hidruro de sodio y 15,0 g de clorocarbonil-1 metil-4 piperazina, en 240 cm³ de tetrahidrofurano anhidro durante una media hora a 5°C, se obtienen 17,1 g de (cloro-4 fenil)-6 [(metil-4 piperazinil-1) carboniloxi]-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol que funde a 178°C tras recristalización en el acetonitrilo.
- 10.

15. El (cloro-4 fenil)-6 hidroxil-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol de partida puede ser preparado de la siguiente manera:

- Preparación del (cloro-4 fenil)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol (P.F. = 180°C) según H.R. SCHWEIZER, Helv. Chim. Acta, 52, 2233 (1969).
- Preparación de 24,5 g de (cloro-4 fenil)-6 hidroxil-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol (P.F. = 198°C) por acción de 4,0 g de borohidruro de potasio sobre 30,0 g de (cloro-4 fenil)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol, en 300 cm³ de metanol anhidro a una temperatura próxima a 25°C.

25. Ejemplo 11 -

30. A una suspensión de 1,35 g de hidruro de sodio en 250 cm³ de tetrahidrofurano anhidro, se añaden en media hora, a 15-20°C, 9,0 g de (cloro-7 quinolil-2)-6 hidroxil-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol. La mezcla reaccional es diluida con 50 cm³ de dimetilformamida anhidra.



- Se añade de nuevo, en media hora, a 15°C, 9,0 g de (cloro-7 quinolil-2)-6 hidroxil-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditino [1,4] [2,3-c] pirrol, y después a 5°C, 25,0 g de clorocarbonil-1 metil-4 piperazina en solución en 150 cm³ de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla reaccional es agitada durante 4 horas a 5°C. Tras la evaporación del tetrahidrofurano bajo presión reducida (20 mm de mercurio), la mezcla reaccional es tratada con 500 cm³ de agua. El precipitado gomoso aparecido es separado por filtración y recuperado con 350 cm³ de una solución acuosa 2 N de ácido metanosulfónico helada. La solución acuosa ácida helada es filtrada y después alcalinizada por adición de lejía de sosa 10 N. El aceite que dilata es extraído tres veces con 600 cm³ en total de cloruro de metileno. La solución orgánica es lavada tres veces con 450 cm³ en total de agua destilada, secada sobre sulfato de sodio anhidro, tratada con 1,0 g de negro decolorante y evaporada. El residuo obtenido, parcialmente cristalizado (13,3 g) es disuelto en 170 cm³ de acetonitrilo hirviente. Después de 2 horas de enfriamiento a 2°C, los cristales aparecidos son separados por filtración, lavados dos veces con 40 cm³ en total de acetonitrilo helado y secados bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen así 6,9 g de (cloro-7 quinolil-2)-6 [(metil-4 piperazinil-1) carbonilo]oxi-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditino [1,4] [2,3-c] pirrol que funde a 192°C.
- El (cloro-7 quinolil-2)-6 hidroxil-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditino [1,4] [2,3-c] pirrol de partida puede ser preparado de la siguiente manera:
- Preparación de dicloro-2,7 quinoleina según R.E. LUTZ et coll., J. Amer. Chem. Soc., 68, 1322 (1946).



- Preparación de 10 g de amino-2 cloro-7 quinoleína (P.F.= 175°C) por calentamiento en autoclave a 125°C durante 25 horas de una mezcla de 36,7 g de dicloro-2,7 quinoleína y de 700 cm³ de amoníaco 16 N.
5. - Preparación de 5,6 g de (cloro-7 quinolil-2)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{1,4}$ $\overline{2,3-c}$ pirrol (P.f.= 250°C) por acción de 3,6 g de amino-2 cloro-7 quinoleína sobre 3,8 g de anhídrido del ácido dihidro-5,6 ditiino $\overline{1,4}$ dicarboxílico-2,3 en 10 cm³ de óxido de fenilo, a 200°C durante 45 minutos en presencia de 0,05 cm³ de ácido acético anhidro.
10. - Preparación de 5,3 g de (cloro-7 quinolil-2)-6 hidroxí-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{1,4}$ $\overline{2,3-c}$ pirrol (P.F.= 222°C) por acción de 0,65 g de borohidruro de potasio sobre 5,6 g de (cloro-7 quinolil-2)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{1,4}$ $\overline{2,3-c}$ pirrol, en 60 cm³ de metanol anhidro a una temperatura próxima de 25°C.
- 15.

Ejemplo 12 -

- Una suspensión de 1,11 g de hidruro de sodio en 120 cm³ de tetrahidrofurano anhidro, es tratada, durante 20 minutos hacia 10-15°C, con 11,6 g de (cloro-5 piridil-2)-6 hidroxí-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{1,4}$ $\overline{2,3-c}$ pirrol, y después se añade, a 5°C, una solución de 20,4 g de cloro-carbonil-1 etil-4 piperazina en 160 cm³ de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla reaccional es agitada durante 4 horas a 5°C. Tras la evaporación del disolvente bajo presión reducida (20 mm de mercurio), el residuo es disuelto en 400 cm³ de éter. La solución etérea es lavada dos veces con 300 cm³ en total de sosa normal helada, tres veces con 300 cm³ en total de agua destilada, tratada con 0,2 g de negro decolorante, secada sobre sulfato de sodio anhidro, filtrada y evaporada.
- 20.
- 25.
- 30.



El residuo (13,8 g; P.F. = 140°C) es disuelto en 25 cm³ de etanol hirviente. Después de tres horas de enfriamiento a 2°C, los cristales aparecidos son separados por filtración, lavados en dos veces con 20 cm³ en total de etanol helado y secados bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen así 4,9 g de (cloro-5 piridil-2)-6 \angle (etil-4 piperazinil-1) carboniloxi-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino \angle 1,4 \angle \angle 2,3-c \angle pirrol que funde a 163°C.

5.

10.

El (cloro-5 piridil-2)-6 hidroxil-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino \angle 1,4 \angle \angle 2,3-c \angle pirrol de partida es preparado como se describe en el ejemplo 1.

15.

La clorocarbonil-1 etil-4 piperazina puede ser preparada por acción de 58,4 g de fosgeno sobre 40,0 g de etil-1 piperazina en 700 cm³ de tolueno entre 0 y 5°C. Después del aislamiento del diclorhidrato (P.F. = 240°C), la base es liberada por los medios usuales y destilada. Se obtienen 25,7 g de clorocarbonil-1 etil-4 piperazina (P.E._{0,2} = 87°C).

Operando como en el ejemplo 12 a partir de los reactivos apropiados se prepara

20.

(13) (cloro-5 piridil-2)-6 \angle (isopropil-4 piperazinil-1) carboniloxi-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino \angle 1,4 \angle \angle 2,3-c \angle pirrol que funde a 156°C

25.

(14) \angle (alil-4 piperazinil-1) carboniloxi-5 (cloro-5 piridil-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino \angle 1,4 \angle \angle 2,3-c \angle pirrol que funde a 130°C después de la recristalización en etanol.

30.

(15) (cloro-5 piridil-2)-6 { \angle (hidroxil-2 etil)-4 piperazinil-1 \angle carboniloxi } -5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino \angle 1,4 \angle \angle 2,3-c \angle pirrol que funde a 154°C tras la recristalización en acetonitrilo.

421130

- 19 -

Ejemplo 16 -

- A una suspensión de 0,8 g de hidruro de sodio en 125 cm³ de dimetilformamida anhidra, se añade a 0°C, 8,45 g de hidroxí-5 (naftiridin [1,8] il-2)-6 oxo-7 tetrahydro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-g] pirrol. La mezcla reaccional es agitada durante 1/2 hora a 0°C, y después se añaden 8,45 g de clorocarbonil-1 metil-4 piperazina en solución en 50 cm³ de dimetilformamida anhidra. Después de 2 horas y media de agitación a 5°C, la mezcla reaccional es diluida con 500 cm³ de agua helada. El precipitado aparecido es separado por filtración, lavado cuatro veces con 200 cm³ en total de agua destilada, dos veces con 50 cm³ en total de éter, y después disuelto en 300 cm³ de cloruro de metileno. La solución orgánica es lavada cuatro veces con 160 cm³ en total de agua destilada, secada sobre sulfato de sodio anhidro, tratada con 0,2 g de negro decolorante y evaporada. Cuando el caldo residual alcanza un volumen de 50 cm³ se añaden 200 cm³ de acetonitrilo hirviente. Después de dos horas de enfriamiento a 2°C, los cristales aparecidos son separados por filtración, lavados tres veces con 15 cm³ en total de acetonitrilo helado, y secados bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Los cristales así aislados (8,0 g) son disueltos en 270 cm³ de acetonitrilo hirviente, la solución hirviente es adicionada con 0,2 g de negro decolorante y filtrada. Después de veinticuatro horas a 2°C, los cristales aparecidos son separados por filtración, lavados tres veces con 10 cm³ en total de acetonitrilo helado y secados bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen así 5,8 g de [(metil-4 piperazín-1) carboniloxi]-5 (naftiridin [1,8] il-2)-6 oxo-7 tetrahydro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-g] pirrol que funde a 255°C.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



El hidroxí-5 (naftiridín [1,8] il-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol de partida puede ser preparado de la manera siguiente:

5. - Preparación de la amino-2 naftiridina [1,8] (P.F. = 142°C) según W.W. PADDLER y Th. J. KRESS J. Org. Chem. 33, 1384 (1968).
10. - Preparación de 16,0 g de dióxido-5,7 (naftiridín [1,8] il-2)-6 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol (P.F. = 200°C) por acción de 8,65 g de amino-2 naftiridina [1,8] sobre 22,0 g de anhídrido del ácido dihidro-5,6 ditiino [1,4] dicarboxílico-2,3 preparado según el método de H.R. SCHWEIZER, Helv. Chim. Acta, 52, 2229 (1969) en 70 cm³ de óxido de fenilo, a 150°C durante 1/2 hora en presencia de 0,4 cm³ de ácido acético anhidro.
15. - Preparación de 13,0 g de hidroxí-5 (naftiridín [1,8] il-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol (P.F. = 260°C) por acción de 2,15 g de borohidruro de sodio sobre 18,0 g de dióxido-5,7 (naftiridín [1,8] il-2)-6 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol en 200 cm³ de tetrahidrofurano anhidro adicionados progresivamente con 80 cm³ de metanol anhidro, a una temperatura que no excede de 40°C.
- 20.

Ejemplo 17 -

25. A una suspensión de 1,2 g de hidruro de sodio en 120 cm³ de dimetilformamida anhidra, se añaden a 0°C, 11,9 g de (cloro-5 naftiridín [1,8] il-2)-6 hidroxí-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol. La mezcla reaccional es agitada durante 1 hora a 5°C, y después se añaden 16,6 g de clorocarbonil-1 metil-4 piperazina en solución en 80 cm³ de dimetilformamida anhidra. Después de 2 horas y media de
30. agitación a 5°C, los cristales aparecidos son separados por

421130

- 21 -



- filtración y lavados dos veces con 60 cm³ de éter. El producto así aislado es disuelto en 200 cm³ de una solución acuosa 2 N de ácido metanosulfónico helada. La solución acuosa ácida es lavada con 80 cm³ de éter, alcalinizada por adición de un exceso de lejía de sosa 10 N. El aceite que dilata es extraído dos veces con 400 cm³ en total de cloruro de metileno. La solución orgánica es lavada tres veces con 240 cm³ en total de agua destilada, secada sobre sulfato de sodio anhidro, tratada con 0,2 g de negro decolorante y evaporada. Los cristales obtenidos (10,1 g - P.F. = 238°C) son disueltos en una mezcla hirviente de 200 cm³ de acetonitrilo y 180 cm³ de cloruro de metileno; después de la destilación del cloruro de metileno y tras 1 hora de enfriamiento a 2°C, los cristales aparecidos son separados por filtración, lavados dos veces con 40 cm³ en total de acetonitrilo helado y secados bajo presión reducida (20 mm. de mercurio). Se obtienen así 8,0 g de (cloro-5 naftiridin [1,8] il-2)-6 [(metil-4 piperazinil-1) carbonilo] 5-oxo-7 tetrahydro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol que funde a 240°C.
20. El (cloro-5 naftiridin [1,8] il-2)-6 hidroxil-5 oxo-7 tetrahydro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol de partida puede ser preparado de la siguiente manera:
- Preparación de la amino-2 hidroxil-5 naftiridina [1,8] (P.F. = 300-305°C) según S. CARBONI et coll., Gazz. Chim. Ital., 101, 136 (1971).
 - Preparación de 21,6 g de dioxo-5,7 (hidroxil-5 naftiridin [1,8] il-2)-6 tetrahydro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol (P.F. = 373°C) por acción de 13,8 g de amino-2 hidroxil-5 naftiridina [1,8] sobre 32,0 g de anhídrido del ácido dihidro-5,6 ditiino [1,4] dicarboxílico-2,3 en 250 cm³ de una mezcla de
5. 10. 15. 25. 30.



difenilo y de óxido de fenilo (26,5 - 73,5 en peso) a 200 °C durante 2 horas en presencia de 0,5 cm³ de ácido acético anhidro.

5. - Preparación de 12,9 g de (cloro-5 naftiridin [1,8] il-2)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol (P. F. = 269 °C) por acción de 10,0 g de pentacloruro de fósforo y 30,0 cm³ de oxiclорuro de fósforo sobre 13,6 g de dioxo-5,7 (hidroxi-5 naftiridin [1,8] il-2)-6 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol, hacia 100 °C, durante una hora.
10. - Preparación de 10,6 g de (cloro-5 naftiridin [1,8] il-2)-6 hidroxi-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol (P.F. = 266 - 268 °C) por acción de 1,40 g de borhidruro de sodio sobre 12,9 g de (cloro-5 naftiridin [1,8] il-2)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol en 120 cm³ de tetrahidrofurano anhidro adicionados progresivamente de 48 cm³ de metanol, anhidro, a una temperatura que no excede de 37 °C.
- 15.

Ejemplo 18 -

20. Operando como en el ejemplo 17 pero a partir de 8,5 g de (cloro-7 naftiridin [1,8] il-2)-6 hidroxi-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol, 0,7 g de hidruro de sodio y 11,9 g de clorocarbonil-1 metil-4 piperazina, en 150 cm³ de dimetilformamida anhidra durante 4 horas a 5 °C y diluyendo la mezcla reaccional con 1500 cm³ de agua helada,
25. se obtienen 0,76 g de (cloro-7 naftiridin [1,8] il-2)-6 [(metil-4 piperazinil-1) carboniloxi]-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol que funde a 280 °C tras la recristalización en el acetonitrilo.

30. El (cloro-7 naftiridin [1,8] il-2)-6 hidroxi-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 [1,4] [2,3-c] pirrol de partida puede ser



preparado de la siguiente manera:

- Preparación de la amino-2 hidroxí-7 naftiridina [1,8] (P. F. sup. a 360°C) según S. CARBONI et coll., Ann. di Chim. (Roma), 54, 883 (1964).
- 5. - Preparación de 13,0 g de dioxo-5,7 (hidroxí-7 naftiridina [1,8] il-2)-6 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol (P.F. = 342°C) por acción de 8,0 g de amino-2 hidroxí-7 naftiridina [1,8] sobre 18,8 g de anhídrido del ácido dihidro-5,6 ditiino [1,4] dicarboxílico-2,3 en 150 cm³ de una mezcla de difenilo y de óxido de fenilo (26,5 - 73,5 en peso) a 230°C durante 2 horas, en presencia de 0,4 cm³ de ácido acético anhidro.
- 10. - Preparación de 9,7 g de (cloro-7 naftiridina [1,8] il-2)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol (P.F. = 250°C) por acción de 45 cm³ de oxícloruro de fósforo sobre 10,6 g de dioxo-5,7 (hidroxí-7 naftiridina [1,8] il-2)-6 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol, hacia 100°C durante 1 hora 45 minutos, en presencia de 1,9 cm³ de dimetil formamida anhidra.
- 15. - Preparación de 1,4 g de (cloro-7 naftiridina [1,8] il-2)-6 hidroxí-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol (P.F. = 315°C) por acción de 0,4 g de borohidruro de potasio sobre 1,7 g de (cloro-7 naftiridina [1,8] il-2)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol en 16 cm³ de metanol anhidro a una temperatura próxima a 25-30°C.
- 20. -
- 25. -

Ejemplo 19 -

- Operando como en el ejemplo 17, pero a partir de 16,7 g de (cloro-2 metil-4 naftiridina [1,8] il-7)-6 hidroxí-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol, 1,65 g de hidruro de sodio y 22,0 g de clorocarbonil-1 metil-4 piper-
30. -



zina, en 280 cm³ de dimetilformamida anhidra durante 4 horas a 5°C y diluyendo la mezcla reaccional con 2800 cm³ de agua helada, se obtienen 11,7 g de (cloro-2 metil-4 naftiridin

5. $\overline{[1,8]}$ il-7)-6 $\overline{[1,4]}$ $\overline{[2,3-c]}$ (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{[1,4]}$ $\overline{[2,3-c]}$ pirrol que funde a 233°C tras la recristalización en acetonitrilo.

El (cloro-2 metil-4 naftiridin $\overline{[1,8]}$ il-7)-6 hidróxi-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{[1,4]}$ $\overline{[2,3-c]}$ pirrol de partida puede ser preparado de la siguiente manera:

10. - Preparación de la amino-7 hidróxi-2 metil-4 naftiridina $\overline{[1,8]}$ (P.F. sup. a 400°C) según O. SEIDE, Chem. Ber., 59, 2465 (1926).
15. - Preparación de 14,3 g de dióxido-5,7 (hidróxi-2 metil-4 naftiridin $\overline{[1,8]}$ il-7)-6 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{[1,4]}$ $\overline{[2,3-c]}$ pirrol (P.F. = 305°C) por acción de 10,0 g de amino-7 hidróxi-2 metil-4 naftiridina $\overline{[1,8]}$ sobre 21,4 g de anhídrido del ácido dihidro-5,6 ditiino $\overline{[1,4]}$ dicarboxílico en 170 cm³ de una mezcla de difenilo y de óxido de fenilo (26,5 - 73,5 en peso) a 230°C durante 4 horas, en presencia de 0,4 cm³ de ácido acético anhidro.
20. - Preparación de 36,6 g de (cloro-2 metil-4 naftiridin $\overline{[1,8]}$ il-7)-6 dióxido-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{[1,4]}$ $\overline{[2,3-c]}$ pirrol (P.F. = 280°C) por acción de 23,5 g de pentacloruro de fósforo y 70 cm³ de oxiclóruo de fósforo sobre 35,2 g de (hidróxi-2 metil-4 naftiridin $\overline{[1,8]}$ il-7)-6 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{[1,4]}$ $\overline{[2,3-c]}$ pirrol hacia 100°C durante 2 horas.
25. - Preparación de 16,8 g de (cloro-2 metil-4 naftiridin $\overline{[1,8]}$ il-7)-6 hidróxi-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{[1,4]}$ $\overline{[2,3-c]}$ pirrol (P.F. = 300°C) por acción de 2,1 g de borohidruo de sodio sobre 20,0 g de (cloro-2 metil-4 naftiridin $\overline{[1,8]}$ il-
- 30.

421130

- 25 -



-7)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{[1,4]}$ $\overline{[2,3-c]}$ pirrol en 200 cm³ de tetrahidrofurano anhidro adicionados progresivamente de 80 cm³ de metanol anhidro, a una temperatura próxima de 30° C.

5. Ejemplo 20 -

- Operando como en el ejemplo 17, pero a partir de 5,25 g de hidroxil-5 (metoxil-7 naftiridin $\overline{[1,8]}$ il-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{[1,4]}$ $\overline{[2,3-c]}$ pirrol, 0,45 g de hidruro de sodio y 4,85 g de clorocarbonil-1 metil-4 piperazina en 100 cm³ de dimetilformamida anhidra durante 3 horas a 5° C y diluyendo la mezcla reaccional por 500 cm³ de agua helada, se obtienen 5,0 g de (metoxil-7 naftiridin $\overline{[1,8]}$ il-2)-6 [(metil-4 piperazinil-1) carboniloxil]-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{[1,4]}$ $\overline{[2,3-c]}$ pirrol que funde a 240° C tras la recristalización en acetonitrilo.

El hidroxil-5 (metoxil-7 naftiridin $\overline{[1,8]}$ il-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{[1,4]}$ $\overline{[2,3-c]}$ pirrol de partida puede ser preparado de la siguiente manera:

20. - Preparación de la acetilamino-2 cloro-7 naftiridina $\overline{[1,8]}$ (P.F. = 251-253° C) según S. CARBONI et coll., Gazz. Chim. Ital., 95, 1492 (1965).
25. - Preparación de 1,0 g de amino-2 metoxil-7 naftiridina $\overline{[1,8]}$ (P.F. = 156° C) por acción de 1,8 g de metilato de sodio sobre 2,2 g de acetilamino-2 cloro-7 naftiridina $\overline{[1,8]}$ en 40 cm³ de metanol anhidro, a reflujo durante 1 hora.
30. - Preparación de 18,9 g de dioxo-5,7 (metoxil-7 naftiridin $\overline{[1,8]}$ il-2)-6 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino $\overline{[1,4]}$ $\overline{[2,3-c]}$ pirrol (P.F. = 295° C) por acción de 11,4 g de amino-2 metoxil-7 naftiridina $\overline{[1,8]}$ sobre 24,5 g de anhídrido del ácido dihidro-5,6 ditiino $\overline{[1,4]}$ dicarboxílico-2,3 en 70 cm³ de óxido de fenil



lo, a 140°C, durante 1/2 hora, en presencia de 0,4 cm³ de ácido acético anhidro.

5. - Preparación de 15,1 g de hidroxil-5 (metoxil-7 naftiridin [1,8] il-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditio [1,4] [2,3-c] pirrol (P.F. = 255°C) por acción de 2,1 g de borohidruro de sodio sobre 18,9 g de dioxo-5,7 (metoxil-7 naftiridin [1,8] il-2)-6 tetrahidro-2,3,6,7 ditio [1,4] [2,3-c] pirrol en 200 cm³ de tetrahidrofurano anhidro adicionados progresivamente de 80 cm³ de metanol anhidro, a una temperatura que no excede de 40°C.
- 10.

Ejemplo 21 -

- Operando como en el ejemplo 16 pero a partir de 5,9 g de hidroxil-5 (metil-7 naftiridin [1,8] il-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditio [1,4] [2,3-c] pirrol, 1,40 g de hidruro de sodio y 11,5 g de clorocarbonil-1 metil-4 piperazina, en 77 cm³ de dimetilformamida anhidra durante 4 horas a 5°C, se obtienen 2,2 g de (metil-7 naftiridin [1,8] il-2)-6 [(metil-4 piperazinil-1) carbonilo] 7-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditio [1,4] [2,3-c] pirrol que funde a 233°C tras la recristalización en el etanol.
- 15.
- 20.

El hidroxil-5 (metil-7 naftiridin [1,8] il-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditio [1,4] [2,3-c] pirrol de partida puede ser preparado de la siguiente manera:

- Preparación de la amino-2 metil-7 naftiridina [1,8] (P.F. = 186-187°C) según E.U. BROWN, J. Org. Chem., 30, 1607 (1965).
25. - Preparación de 14,5 g de (metil-7 naftiridin [1,8] il-2)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 ditio [1,4] [2,3-c] pirrol (P.F. = 285°C) por acción de 12,0 g de amino-2 metil-7 naftiridina [1,8] sobre 17,4 g de anhídrido del ácido dihidro-5,6 ditio [1,4] dicarboxílico-2,3 en 75 cm³ de óxido de fenilo, a
- 30.



140°C durante 3 horas y media; en presencia de 1,5 cm³ de ácido acético anhidro.

5. - Preparación de 10,1 g de hidroxí-5 (metil-7 naftiridin [1,8] il-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditino [1,4] [2,3-c] pirrol (P.F. = 275°C) por acción de 1,7 g de borohidruro de sodio sobre 14,5 g de (metil-7 naftiridin [1,8] il-2)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 ditino [1,4] [2,3-c] pirrol en 150 cm³ de tetrahidrofurano anhidro adicionados progresivamente con 60 cm³ de metanol anhidro, a una temperatura que no excede de 44°C.

Ejemplo 22 -

15. Operando como en el ejemplo 17, pero a partir de 11,8 g de hidroxí-5 (metil-5 naftiridin [1,8] il-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditino [1,4] [2,3-c] pirrol, 1,1 g de hidruro de sodio y 11,6 g de clorocarbonil-1 metil-4 piperazina en 250 cm³ de dimetilformamida anhidra, durante 4 horas a 5°C y diluyendo la mezcla reaccional con 750 cm³ de agua helada, se obtienen 4,5 g de (metil-5 naftiridin [1,8] il-2)-6 [(metil-4 piperazinil-1) carboniloxi]-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditino [1,4] [2,3-c] pirrol que funde a 200°C tras recristalización en etanol.

El hidroxí-5 (metil-5 naftiridin [1,8] il-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditino [1,4] [2,3-c] pirrol de partida puede ser preparado de la siguiente manera:

25. - Preparación de la amino-2 metil-5 naftiridina [1,8] (P.F. = 207°C) según E.U. BROWN, J. Org. Chem., 30, 1609 (1965).
- Preparación de 15,1 g de (metil-5 naftiridin [1,8] il-2)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 ditino [1,4] [2,3-c] pirrol (P.F. = 275°C) por acción de 9,6 g de amino-2 metil-5 naftiridina [1,8] sobre 22,8 g de anhídrido del ácido dihidro-5,6 di-
- 30.



tiino [1,4] dicarboxílico-2,3 en 50 cm³ de óxido de fenilo, a 140°C durante 3 horas, en presencia de 0,5 cm³ de ácido acético anhidro.

5. - Preparación de 11,0 g de hidroxí-5 (metil-5 naftiridin [1,8] il-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol (P.F. = 280°C) por acción de 1,85 g de borohidruro de sodio sobre 16,0 g de (metil-5 naftiridin [1,8] il-2)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol en 200 cm³ de tetrahidrofurano anhidro adicionados progresivamente de 80 cm³ de metanol anhidro, a una temperatura que no excede de 40°C.

Ejemplo 23 -

15. Operando como en el ejemplo 16, pero a partir de 15,0 g de hidroxí-5 (dimetil-2,4 naftiridin [1,8] il-7)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol, 1,15 g de hidruro de sodio y 13,8 g de clorocarbonil-1 metil-4 piperazina en 250 cm³ de dimetilformamida anhidra durante 4 horas a 5°C, se obtienen 1,9 g de (dimetil-2,4 naftiridin [1,8] il-7)-6 [(metil-4 piperazinil-1) carboniloxi]-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol que funde a 223-224°C tras recristalización en el etanol.

El hidroxí-5 (dimetil-2,4 naftiridin [1,8] il-7)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol de partida puede ser preparado de la siguiente manera:

25. - Preparación del amino-7 dimetil-2,4 naftiridina [1,8] (P.F. = 225-226°C) según J. BERNSTEIN et coll., J. Am. Chem. Soc., 69, 1151 (1947).
30. - Preparación de 25,0 g de (dimetil-2,4 naftiridin [1,8] il-7)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol (P.F. = 275-280°C) por acción de 17,3 g de amino-7, dime-



til-2,4 naftiridin [1,8] sobre 22,5 g de anhídrido del ácido dihidro-5,6 ditiino [1,4] dicarboxílico-2,3 en 100 cm³ de óxido de fenilo, a 170°C, durante 1 hora en presencia de 2,0 cm³ de ácido acético anhidro.

5. - Preparación de 21,5 g de hidroxí-5 (dimetil-2,4 naftiridin [1,8] il-7)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol (P.F. = 330°C) por acción de 2,7 g de borohidruro de sodio sobre 24,0 g de (dimetil-2,4 naftiridin [1,8] il-7)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol en 250 cm³ de tetrahidrofurano anhidro adicionados progresivamente con 100 cm³ de metanol anhidro, a una temperatura que no excede de 50°C.

Ejemplo 24 -

15. Operando como en el ejemplo 17, pero a partir de 1,05 g de hidroxí-5 (metoxi-5 naftiridin [1,8] il-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol, 0,09 g de hidruro de sodio y 1,0 g de clorocarbonil-1 metil-4 piperazina en 25 cm³ de dimetilformamida anhidra, durante 4 horas a 5°C, y diluyendo la mezcla reaccional por 200 cm³ de agua helada, se obtienen 0,23 g de (metoxi-5 naftiridin [1,8] il-2)-6 [(metil-4 piperazinil) carbonilo] oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol que funde a 268°C tras recristalización en el acetonitrilo.

25. El hidroxí-5 (metoxi-5 naftiridin [1,8] il-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol de partida puede ser preparado de la siguiente manera:

- Preparación de la acetilamino-2 cloro-5 naftiridina [1,8] (P.F. = 265°C) según S. CARBONI et coll., Gazz. Chim. Ital. 101, 137 (1971).
30. - Preparación de 7,5 g de amino-2 metoxi-5 naftiridina [1,8]



(P.F. = 240°C) por acción de 10,8 g de metilato de sodio sobre 11,0 g de acetilamino-2 cloro-5 naftiridina [1,8] en 100 cm³ de metanol anhidro, a reflujo durante 6 horas.

5. - Preparación de 8,8 g de (metoxi-5 naftiridin [1,8] il-2)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 ditino [1,4] [2,3-c] pirrol (P.F. = 315°C) por acción de 7,35 g de amino-2 metoxi-5 naftiridina [1,8] sobre 16,0 g de anhídrido del ácido dihidro-5,6 ditina [1,4] dicarboxílico-2,3 en 75 cm³ de óxido de fenilo, a 150°C durante 2 horas en presencia de 0,3 cm³ de ácido acético anhidro.
10. - Preparación de 8,3 g de hidroxí-5 (metoxi-5 naftiridin [1,8] il-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditino [1,4] [2,3-c] pirrol (P.F. = 315°C) por acción de 1,0 g de borohidruro de sodio sobre 9,0 g de (metoxi-5 naftiridin [1,8] il-2)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 ditino [1,4] [2,3-c] pirrol, en 80 cm³ de tetrahidrofurano anhidro adicionados progresivamente con 32 cm³ de metanol anhidro, a una temperatura próxima a 25-30°C.
15. Operando como en el ejemplo 24 a partir de los reactivos apropiados se prepara:
20. (25) (metoxi-2 metil-4 naftiridin [1,8] il-7)-6 [(metil-4 piperazinil-1) carboniloxi]-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 ditino [1,4] [2,3-c] pirrol que funde a 232-234°C.

- N O T A -

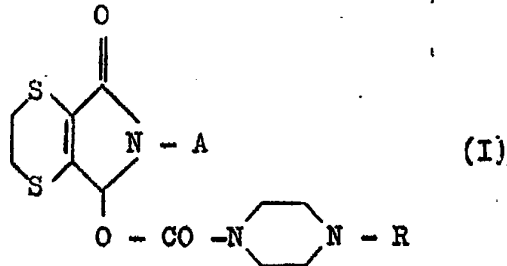
25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos Solicitudes de Patente, presentadas
30. en Francia con fechas y números siguientes: 4 de diciembre de



- 1.972, nº 72 43054, y 19 de octubre de 1.973, nº 73 37402, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE DITIINO [1,4] [2,3-c] PIRROL; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para preparar derivados de ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol de fórmula general:

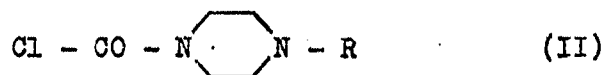
10.



15.

- en la que A representa un radical fenilo, piridilo, piridazino, quinolil-2, -3 ó -4 o naftiridinilo, estando eventualmente sustituidos estos radicales por uno o dos átomos o radicales, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, alquiloxi cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, ciano y nitro, R representa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo que contiene 2 a 4 átomos de carbono o hidroxialquilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono; así como sus sales de adición con los ácidos, caracterizado porque se hace reaccionar un clorocarbonil-1 piperazina de fórmula general:

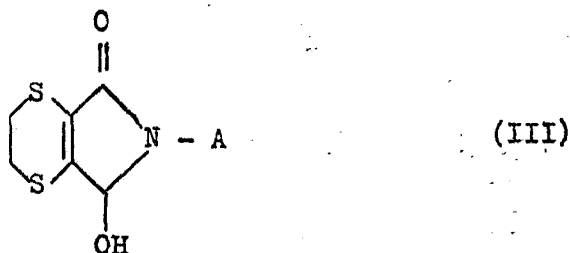
30.





en la que R se define como anteriormente, con una sal alcalina, eventualmente preparada in situ, de un derivado del ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol de fórmula general:

5.



10.

en la que A se define como anteriormente, y después se transforma eventualmente el producto obtenido en una sal de adición con un ácido.

15.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para preparar derivados de ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol de fórmula general (I) en la que A representa un radical fenilo, piridilo, piridazinilo o quinolil-2, -3 ó -4, estando eventualmente sustituidos estos radicales por uno o

20.

dos átomos o radicales, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, alquiloxi cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, ciano y nitro, R representa un radical metilo, así como de sus sales de adición con

25.

los ácidos, se hace reaccionar cloroformil-1 metil-4 piperazina con una sal alcalina, eventualmente preparada in situ, de un derivado del ditiino [1,4] [2,3-c] pirrol de fórmula general (III) en la que A se define como anteriormente, y después se transforma eventualmente el producto obtenido en una sal de adición con un ácido.

30.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para preparar derivados de ditiino [1,4] [2,3-c]



421130



- 33 -

5. pirrol de fórmula general (I) en la que: a) A representa un radical fenilo, piridilo, piridazinilo o quinolil-2, -3 ó -4, estando eventualmente sustituidos estos radicales por uno o dos átomos o radicales, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, alquiloxi cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, ciano y nitro, R representa un radical alquilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, alquenoilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono o hidroxialquilo cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono; b) A representa un radical naftiridinil-2 eventualmente sustituido por uno o dos átomos o radicales, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, alquiloxi cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, ciano y nitro, R representa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, alquenoilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono o hidroxialquilo cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, así como sus sales de adición con los ácidos, se hace reaccionar una clorocarbonil-1 piperazina de fórmula general (II) en la que R se define como anteriormente en a) y b), con una sal alcalina, eventualmente preparada in situ, de un derivado del ditino [1,4] [2,3-c] pirrol de fórmula general (III) en la que A se define como anteriormente en a) y b), y después se transforma eventualmente el producto obtenido en una sal de adición con un ácido.

421130

- 34 -

25



4^a.-- Procedimiento para preparar derivados de ditino [1,4] [2,3-c] pirrol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 34 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid 23 FEB. 1974

RHONE-POULENC, S.A.

L. ESCOBAR ACELLO Y L. CEBI

p. p. Firmado: L. Gaeta Fernández