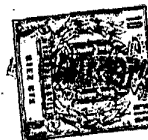


F.C. 21-I-76



PATENTE DE INVENCION

SC.4256/4387/4389/Div. 1

COTD//AGIK

426336

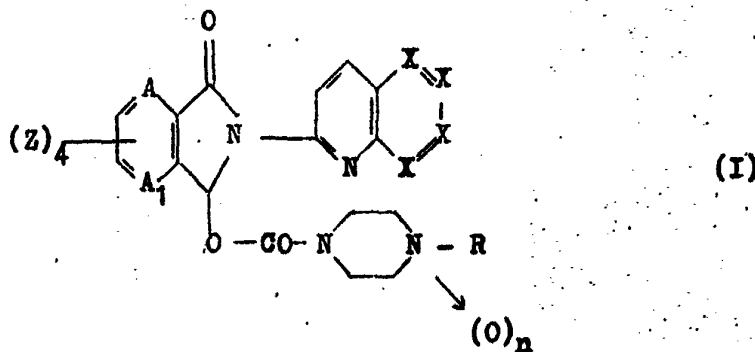
# Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS  
DE NAFTIRIDINA.

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

La presente invención se refiere a nuevos de-  
rivados de la naftiridina de fórmula general:





sus sales de adición con los ácidos, su preparación y las composiciones que los contienen.

En la fórmula general (I):

5 uno de los símbolos = X - representa = N - y los otros tres representan cada uno un grupo =  $\begin{matrix} C - \\ | \\ Y \end{matrix}$  - en el que Y representa un

átomo de hidrógeno o de halógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo en donde la parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, ciano o nitro, pudiendo ser idénticos o diferentes los símbolos Y de los

10 tres grupos =  $\begin{matrix} C - \\ | \\ Y \end{matrix}$  -;

los símbolos = A - y =A<sub>1</sub>- representan un grupo = CH - ó = N -, bien entendido que cuando = A - representa =CH -, =A<sub>1</sub>- representa =CH- ó =N- y cuando A representa =N-, =A<sub>1</sub> representa =N-;

15 los símbolos Z representan átomos o radicales, idénticos o diferentes, escogidos entre los átomos de hidrógeno y de halógeno y los radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo en donde la parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono ó nitro y

20 1) n es igual a cero y R representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo con 2 a 4 átomos de carbono, alquilo con 2 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono o fenilo, ó

25 2) n es igual a 1 y R representa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono o fenilo.

Según la invención, los nuevos productos de fórmula general (I) en la que "n" es igual a cero ó 1 y R tiene



- 426336



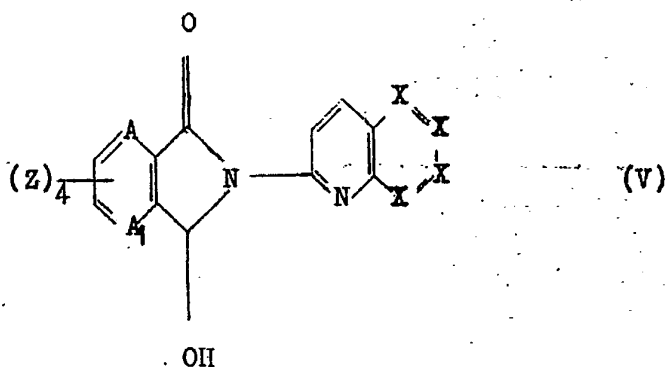
no-óxido-1 en un medio etanólico en presencia de ácido clorhídrico anhidro. Los otros productos de fórmula general (II) pueden ser obtenidos de modo similar.

5 El carbonato mixto de fórmula general (III) puede ser obtenido por acción de un cloroforniato de fórmula general:



en la que Ar se define como anteriormente, sobre un producto de fórmula general:

10

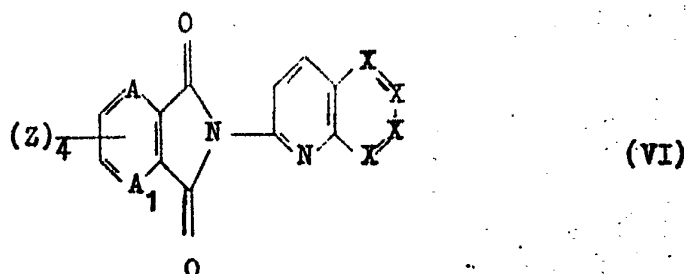


en la que X, A, A<sub>1</sub> y Z están definidos según queda dicho anteriormente.

15

La reacción se efectúa generalmente en un disolvente orgánico básico tal como la piridina, a una temperatura comprendida entre 0 y 20°C.

El derivado de la naftiridina de fórmula general (V), puede ser obtenido por reducción parcial de una imida de fórmula general:



5 en la que X, A, A<sub>1</sub> y Z, están definidos anteriormente.

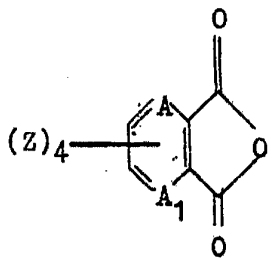
Generalmente, la reducción se efectúa por medio de un borohidruro alcalino, operando en solución orgánica o hidróorgánica tal como la mezcla dioxano-metanol o dioxano-agua o metanol-agua o etanol-agua.

10 La reducción parcial de un producto de fórmula general (VI) puede conducir a productos isómeros que pueden ser separados por métodos físico-químicos tales como cristalización fraccionada o cromatografía.

15 La imida de fórmula general (VI) puede ser obtenida por acción de una amino-2 naftiridina de fórmula general:

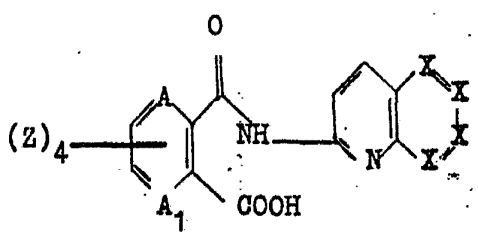


en la que X se define como anteriormente, sobre un anhídrido de fórmula general:



(VIII)

en la que A, A<sub>1</sub> y Z se definen como anteriormente, pasando eventualmente por el intermediario de un producto de fórmula general:



(IX)

5 en la que X, A, A<sub>1</sub> y Z se definen como anteriormente.

Generalmente, la reacción de la amino-2 naftiridina de fórmula general (VII) sobre el anhídrido de fórmula general (VIII) se efectúa calentando en un disolvente orgánico tal como ácido acético, dimetilformamida, acetonitrilo u óxido de fenilo

10 Generalmente, la ciclización del producto de fórmula general (IX) en producto de fórmula general (VI) puede ser efectuada ya sea por calentamiento con cloruro de acetilo en ácido acético o anhídrido acético, ya sea por la acción de un agente de condensación como la N,N'-diciclohexilcarbodiimida en dime-  
15 tilformamida a una temperatura cercana a los 20°C.

Los nuevos productos de fórmula general (I) pueden ser purificados en su caso por métodos físicos (tales como destilación, cristalización, cromatografía), químico (tales como formación de sales, cristalización de éstos y después  
20 descomposición en un medio alcalino); en estas operaciones, la naturaleza del anión de la sal es indiferente, siendo la única condición que la sal sea bien definida y fácilmente cristalizabile.

Los nuevos productos según la invención pueden ser transformados en sales de adición con los ácidos.

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

Los nuevos productos según la invención así como sus sales de adición presentan propiedades farmacológicas interesantes. Se han mostrado particularmente activos como tranquilizantes y anticonvulsivos.

En animales (ratón), los productos de la invención se han mostrado activos en dosis comprendidas entre 0,1 y 100 mg/kg. p.o. en particular en los ensayos siguientes:

- ataque eléctrico según técnica similar a la de Tedeschi y coll. [J. Pharmacol., 125, 28 (1959)]

- convulsión al pentetrazol según técnica similar a la de Everett y Richards [J. Pharmacol., 81, 402 (1944)]

- electrochoque supramáximo según técnica de Swinyard y coll. [J. Pharmacol., 106, 319 (1952)]

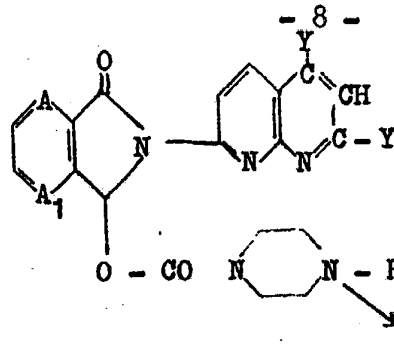
y actividad locomotriz según la técnica de Courvoisier [Congreso de Médicos Alienistas y Neurólogos - Tours -(8 a 13 Junio 1959)] y de Julou (Boletín de la Sociedad de Farmacia de Lille, nº 2, Enero de 1.967, pag. 7)

Por lo demás, no presentan sino una débil toxicidad; su dosis letal 50% (DL<sub>50</sub>) es generalmente superior a 300 mg/kg. p.o. en el ratón.

De interés muy particular son los productos de fórmula general:



426336



(X)

5 en la que los símbolos Y, iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o de halógeno o un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilo xilo cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono o ciano, =A- y =A<sub>1</sub>- representan un grupo =CH- ó =N-, bien entendido que cuando =A- representa =CH-, =A<sub>1</sub>- representa =CH- ó =N- y cuando =A- representa =N-, A<sub>1</sub> representa =N-, R representa un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilo con 2 a 4 átomos de carbono, o hidroxialquilo  
10 cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, cuando n es igual a 1, así como sus sales de adición con los ácidos.

15 Para el empleo medicinal, se usan los nuevos compuestos, ya sea en estado de bases, o en estado de sales de adición farmacológicamente aceptables, es decir, no tóxicas en las dosis de utilización.

20 Como ejemplos de sales de adición farmacológicamente 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, teofilinacetatos, salicilatos, fenolftalinas, metilen-bis- (β -oxinaftoatos) o derivados de sustitución de estos ácidos.

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

25 Ejemplo 1

A una suspensión de 5,6 g de (naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3 isocindolinona-1 en 100 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo,

se añaden de una sola vez 8 g de metil-4 piperazina. Se agita la solución obtenida durante 6 horas a una temperatura de cerca de 20°C. Se vierte la mezcla reaccional sobre una suspensión de 100 g de hielo en 300 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. A la suspensión obtenida se añaden 200 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa al 8 % de bicarbonato de sodio. Se decanta la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con 400 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre 10 g de carbonato de potasio y se concentran a sequedad. El residuo oleoso (8 g) es vuelto a tomar con 100 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo a reflujo.

La solución se deja depositar por enfriamiento de los cristales que se separan por filtración. Se obtienen así 2,9 g de (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-3 (naftiridina-1,8 il-2)-2 isoindolinona-1 que funde a 183°C.

La (naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3 isoindolinona-1 puede ser preparada de la forma siguiente:

- Preparación de amino-2 naftiridina-1,8 (P.f.= 141°C) según W.W. Paudler y T.J. Kress, J. Org. Chem. 33, 1384 (1968).
- Preparación de 8,6 g de (naftiridina-1,8 il-2)-2 ftalimida (P.f.= 250°C) por acción de 9,9 g de amino-2 naftiridina-1,8 sobre 10,2 g de anhídrido ftálico en 75 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida a 150°C durante hora y media:
- Preparación de 6,7 g de (naftiridina-1,8 il-2)-2 hidroxil-3 isoindolinona-1 (P.f.= 228°C) por acción de 1,27 g de borohidruro de potasio sobre 8,6 g de (naftiridina-1,8 il-2)-2 ftalimida en 78 cm<sup>3</sup> de dioxano y 15,6 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa saturada de fosfato disódico a 20°C.
- Preparación de 5,6 g de (naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3 isoindolinona-1 (P.f.= 110-112°C) por acción de 5,6 g de cloroformiato de fenilo sobre 3,9 g de (naftiridina-

- 426336



-1,8 il-2)-2 hidroxil-3 isoindolinona-1 en 70 cm<sup>3</sup> de piridina anhidra a una temperatura de cerca de 20°C.

Ejemplo 2

Operando como en el ejemplo 1, pero a partir de 4,9 g  
5 de (metil-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3 isoindolinona-1 y de 6 g de metil-4 piperazina en 40 cm<sup>3</sup> de acetoni-  
trilo durante 24 horas y a 25°C, se obtienen 4,2 g de producto  
en bruto. Este producto se tritura en 42 cm<sup>3</sup> de éter y luego  
se recristaliza en 300 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo. Se obtienen  
10 así 1,1 g de (metil-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 (metil-4 piperaz-  
inil-1) carboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 190°C.

La (metil-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarbonilo-  
xi-3 isoindolinona-1 puede ser preparada del modo siguiente:

- 15 - Preparación de amino-2 metil-7 naftiridina-1,8 (P.f.= 186-187°C)  
según E.V. Brown, J. Org. Chem. 30, 1607, (1965).
- Preparación de 5,4 g de (metil-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 ftalimida por acción de 3,18 g de metil-7 amino-2 naftiridina-1,8  
sobre 2,96 g de anhídrido ftálico en 60 cm<sup>3</sup> de óxido de fe-  
nilo durante 1 hora a 170°C.
- 20 - Preparación de 5,8 g de (metil-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 hi-  
droxil-3 isoindolinona-1 (P.f.= 208°C) por acción de 0,9 g de  
borohidruro de potasio sobre 6,2 g de (metil-7 naftiridina-1,8  
il-2)-2 ftalimida en 60 cm<sup>3</sup> de una mezcla metanol-dioxano  
(50-50 en volúmenes).
- 25 - Preparación de 4,9 g de (metil-7 naftiridina-1,8 il-2)-2  
fenoxicarboniloxi-3 isoindolinona-1 (P.f.= 220°C con descom-  
posición) por acción de 9,2 g de cloroformiato de fenilo so-  
bre 5,8 g de (metil-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 hidroxil-3 iso-  
indolinona-1 en 160 cm<sup>3</sup> de piridina anhidra a 5°C durante 15  
30 minutos, después de 1 hora y media a 25°C.



Ejemplo 3

Operando como en el ejemplo 1, pero a partir de 1,25 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 cloro-5 fenoxicarboniloxi-3 isoindolinona-1 y de 1,07 g de metil-4 piperazina en 33 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo durante 24 horas a una temperatura de cerca de 20°C, se obtiene una mezcla reaccional cuyo precipitado se separa por filtración y se lava sucesivamente con 6 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo y 6 cm<sup>3</sup> de éter. Se obtienen así 0,93 g de producto que se disuelve en 35 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. La solución obtenida se pasa sobre una columna de 10 g de gel de sílice. Se eluye 16 veces con 20 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno; los eluados correspondientes se rechazan. Se eluye después 5 veces con 20 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo; los eluados correspondientes se reúnen y concentran bajo presión reducida. Se obtiene un residuo cristalizado de 0,9 g que se pone en suspensión en 20 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Los cristales se separan por filtración y se secan. Se obtienen así 0,75 g de (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-3 cloro-5 (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 isoindolinona que funde a 255°C.

La (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3 cloro-5 isoindolinona-1, puede ser preparada del modo siguiente:

- Preparación del anhídrido cloro-4 ftálico (P.f. = 96°C) según E.E. Ayling, J. Chem. Soc. 1929 253.

- Preparación de amino-2 hidroxil-7 naftiridina-1,8 (P.f. = 300-305°C) según S. Carboni y Coll., Ann. Chim. (Roma), 54, 883 (1964).

- Preparación de 7 g de (hidroxil-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 cloro-5 ftalimida (P.f. = 320°C) por acción de 9,5 g de amino-2 hidroxil-7 naftiridina-1,8 sobre 21,5 g de anhídrido cloro-4

- 12426336



ftálico en 450 cm<sup>3</sup> de ácido acético durante 1 hora a 116°C.

5 - Preparación de 6,4 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 cloro-5 ftalimida (P.f.= 280°C) por acción de 70 cm<sup>3</sup> de oxí-cloruro de fósforo sobre 7 g de (hidroxi-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 cloro-5 ftalimida en presencia de 0,7 cm<sup>3</sup> de dimetil-formamida.

10 - Por acción de 0,75 g de borohidruro de potasio sobre 6,4 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 cloro-5 ftalimida en 300 cm<sup>3</sup> de una mezcla dioxano-metanol (50-50 en volúmenes), se obtienen 5,2 g de una mezcla de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 cloro-5 hidroxi-3 isoindolinona-1 y de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 cloro-6 hidroxi-3 isoindolinona-1. Se recristaliza esta mezcla una primera vez en 700 cm<sup>3</sup> de di-cloroetano y luego una segunda vez en 315 cm<sup>3</sup> del mismo di-  
15 solvente. Se obtienen así 1,51 g de producto que se recrista-liza sucesivamente en 38 cm<sup>3</sup> de bromoformo y luego en 104 cm<sup>3</sup> de una mezcla dicloroetano-etanol (91-9 en volúmenes). Se ob-tiene así 0,65 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 cloro-5 hidroxi-3 isoindolinona-1.

20 - Preparación de 1,6 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 clo-ro-5 fenoxicarboniloxi-3 isoindolinona-1 (P.f.= 220-230°C) a partir de 1 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 cloro-5 hi-droxi-3 isoindolinona-1 y de 1,36 g de cloroformiato de fe-nilo en 15 cm<sup>3</sup> de piridina anhidra.

25 Ejemplo 4

Operando como en el ejemplo 1, pero a partir de 6,7 g de (cloro-5 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3 isoin-dolinona-1, 15,8 g de metil-4 piperazina y 32 cm<sup>3</sup> de dimetil-formamida durante 15 minutos a 23°C, se obtiene una mezcla reac-  
30 cional que se diluye por la adición de 320 cm<sup>3</sup> de óxido de iso-



propilo. El precipitado se separa por filtración, se lava 3 veces con 30 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo y luego se seca. Se obtienen 3,8 g de un producto que se recristaliza en 300 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo. Se obtiene así 2,9 g de (cloro-5 naftiridina-1,8 il-2)-2 (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 240°C.

La (cloro-5 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3 isoindolinona-1 puede ser preparada del modo siguiente:

- 5  
10  
15  
20  
25  
30
- Preparación de amino-2 hidroxil-5 naftiridina-1,8 (P.f.= 300-305°C) según S. Carboni y coll., Gazz. Chim. It., 101, 136 (1971).
- Preparación de 9,9 g de hidroxil-5 naftiridina-1,8 il-2)-2 ftalimida (P.f.= 310°C) por acción de 17,8 g de anhídrido ftálico sobre 9,65 g de amino-2 hidroxil-5 naftiridina-1,8 en 150 cm<sup>3</sup> de ácido acético y 30 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético a 124°C durante 2 horas.
- Preparación de 6,1 g de (cloro-5 naftiridina-1,8 il-2)-2 ftalimida (P.f.= 280°C) por acción de 90 cm<sup>3</sup> de oxocloruro de fósforo sobre 9 g de (hidroxil-5 naftiridina-1,8 il-2)-2 ftalimida en presencia de 3 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida durante 1 hora a 107°C.
- Preparación de 5,1 g de (cloro-5 naftiridina-1,8 il-2)-2 hidroxil-3 isoindolinona-1 (P.f.= 260-262°C) por acción de 0,88 g de borohidruro de potasio sobre 5,95 g de (cloro-5 naftiridina-1,8 il-2)-2 ftalimida en 65 cm<sup>3</sup> de una mezcla metanol-dioxano (50-50 en volúmenes) a 21°C durante 24 horas.
- Preparación de 6,7 g de (cloro-5 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3 isoindolinona-1 (P.f.= 212°C) por acción de 7,4 g de cloroformiato de fenilo sobre 4,9 g de (cloro-5 naftiridina-1,8 il-2)-2 hidroxil-3 isoindolinona-1 en 120 cm<sup>3</sup>

426336



de piridina anhidra entre 3 y 6 °C durante 18 horas.

Ejemplo 5

5 A una suspensión de 5,2 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarbonilo-3 isoindolinona-1 en 32 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo, se añaden 5,15 g de piperazina anhidra. Se agita la mezcla reaccional durante 1 hora a una temperatura de cerca de 20°C y luego se añaden 150 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo. El producto insoluble se separa por filtración, luego se lava con 20 cm<sup>3</sup> de una mezcla acetonitrilo-óxido de isopropilo (50-50 en volúmenes) y luego con 50 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo. Después de la recristalización del producto así obtenido en 160 cm<sup>3</sup> de una mezcla de acetonitrilo-metanol (90-10 en volúmenes), se obtienen 2,4 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 (piperazil-1) carbonilo-3 isoindolinona-1 que funde a 245°C con descomposición.

15 La (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarbonilo-3 isoindolinona-1 puede ser preparada del modo siguiente:

20 A una suspensión de 86,5 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 hidroxil-3 isoindolinona-1 en 980 cm<sup>3</sup> de piridina, se añaden 126 g de cloroformiato de fenilo manteniendo la temperatura cerca de 25°C. Se agita la mezcla reaccional durante 3 horas a una temperatura de cerca de 20°C y luego se vierte en 9.000 cm<sup>3</sup> de agua helada. El producto que cristaliza se separa por filtración, se lava 6 veces con 500 cm<sup>3</sup> de agua y luego 3 veces con 200 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo. Después de secar, se obtienen 96,7 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarbonilo-3 isoindolinona-1 que funde a 235°C con descomposición.

30 La (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 hidroxil-3 isoindolinona-1 puede ser preparada añadiendo 1,72 g de borohidruro

de potasio, a una suspensión de 17,7 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 ftalimida en 87 cm<sup>3</sup> de dioxano y 26,4 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa saturada de fosfato disódico, refrigerando exteriormente por un baño de hielo. Después de 14 horas de agitación, se deja que llegue a una temperatura cercana a los 20°C, se agita todavía durante dos horas y luego se añaden 400 cm<sup>3</sup> de solución acuosa saturada de fosfato disódico. El precipitado formado se separa por filtración y luego es lavado con 225 cm<sup>3</sup> de agua fría. Luego, se seca al aire y se obtienen 17,5 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 hidroxil-3 isoindolinona-1, que funde a 248°C.

La (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 ftalimida puede ser preparada calentando a reflujo una mezcla de 26,3 g de (hidroxil-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 ftalimida con 79 cm<sup>3</sup> de oxocloruro de fósforo y de 3,5 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida, hasta que cesa el desprendimiento gaseoso. Después de enfriar, la mezcla reaccional se vierte sobre 650 cm<sup>3</sup> de agua helada sin pasar de 25°C. El producto obtenido se separa por filtración, se lava con 150 cm<sup>3</sup> de agua y se seca hasta peso constante. Se obtiene así 24,1 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 ftalimida que funde a 268°C.

La (hidroxil-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 ftalimida, puede ser preparada por calentamiento a reflujo durante 3 horas de una mezcla de 25 g de amino-2 hidroxil-7 naftiridina-1,8 con 70 g de anhídrido ftálico en 1.400 cm<sup>3</sup> de ácido acético. Después de enfriar, se separa un insoluble por filtración. Los cristales obtenidos se filtran, se lavan sucesivamente con 60 cm<sup>3</sup> de éter, 90 cm<sup>3</sup> de agua, 120 cm<sup>3</sup> de una solución saturada de bicarbonato de sodio y, finalmente con 60 cm<sup>3</sup> de agua. Se seca hasta peso constante y se obtiene así 17 g de (hidroxil-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 ftalimida, que funde a 370°C.

La amino-2 hidroxil-7 naftiridina-1,8 puede ser preparada según el método descrito por S. Carboni y coll., Gazz.

Chim. Ital., 95, 1498 (1.965).

-426336



Ejemplo 6

Operando como en el ejemplo 5, pero a partir de 3,45 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3 isoindolinona-1 y de 5,2 g de (hidroxi-2 etil)-1 piperazina en 21 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo, se obtienen 2 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 [(hidroxi-2 etil)-4 piperazinil-1] carboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 179-180°C.

Ejemplo 7

Operando como en el ejemplo 5, pero a partir de 3,45 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3 isoindolinona-1 y de 5,05 g de alil-1 piperazina en 21 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo, se obtienen 1,65 g de (alil-4 piperazinil-1) carboniloxi-3 (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 isoindolinona-1 que funde a 186-187°C.

Ejemplo 8

Operando como en el ejemplo 5, pero a partir de 2,58 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3 isoindolinona-1 y de 3,42 g de etil-1 piperazina en 16 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo, se obtienen 1,4 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 (etil-4 piperazinil-1) carboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 195°C.

Ejemplo 9

Operando como en el ejemplo 5, pero a partir de 4,32 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3 isoindolinona-1 y de 6,2 g de propargil-1 piperazina en 27 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo, se obtienen 2,05 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 (propargil-4 piperazinil-1) carboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 210°C.

Ejemplo 10

Operando como en el ejemplo 5, pero a partir de

2,47 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3  
isoindolinona-1 y de 3,66 g de isopropil-1 piperazina, en  
15 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo, se obtienen 2,25 g de (cloro-7 nafti-  
ridina-1,8 il-2)-2 (isopropil-4 piperazinil-1) carboniloxi-3  
5 isoindolinona-1 que funde a 203-204°C.

#### Ejemplo 11

Operando como en el ejemplo 5, pero a partir de  
9,9 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3  
isoindolinona-1 y de 18,6 g de fenil-4 piperazina en 75 cm<sup>3</sup> de ace-  
10 tonitrilo, se obtienen 2,25 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2  
(fenil-4 piperazinil-1) carboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 217°C.

#### Ejemplo 12

Operando como en el ejemplo 5, pero a partir de  
5,1 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3  
15 isoindolinona-1 y de 5 g de terciobutil-1 piperazina en 31 cm<sup>3</sup>  
de acetonitrilo, se obtienen 3,3 g de (cloro-7 naftiridina-1,8  
il-2)-2 (terciobutil-4 piperazinil-1) carboniloxi-3 isoindoli-  
nona-1 que funde a 240°C.

El terciobutil-1 piperazina puede ser preparado de  
20 la forma siguiente: a una suspensión de 140,7 g de clorhidra-  
to de N,N-bis(cloro-2 etil)-butilamina en 750 cm<sup>3</sup> de etanol,  
se añaden 447 cm<sup>3</sup> de una solución etanólica de etilato de so-  
dio valorando 1,34 moles por litro y luego 1305 cm<sup>3</sup> de una so-  
lución etanólica de amoníaco valorando 4,6 moles por litro.

25 La mezcla reaccional se calienta luego a una temperatura cer-  
cana a 60°C durante 1 hora, manteniendo el amoníaco en refluj-  
jo por medio de un refrigerante de carbón hielo. Luego se deja  
el amoníaco que se evapore y se refrigera la mezcla reaccional  
a una temperatura de cerca de 20°C, bajo corriente de nitróge-  
30 no. Se añade entonces 894 cm<sup>3</sup> de una solución etanólica de

426336



etilato de sodio valorando 1,34 moles por litro. El cloruro de sodio que precipita, se separa por filtración y luego se lava con 150 cm<sup>3</sup> de etanol. El filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida y el residuo obtenido se vuelve a tomar con 300 cm<sup>3</sup> de éter. El producto insoluble se separa por filtración y se lava con 60 cm<sup>3</sup> de éter. El filtrado se concentra a sequedad y luego se destila bajo presión reducida. Se obtienen así 8,8 g de terciobutil-1 piperazina que hierve a 85-86°C bajo una presión de 28 mm de mercurio.

El clorhidrato de N,N-bis(cloro-2 etil)butilamina puede ser preparado según el método descrito por A. Katritsky, J.Chem.Soc.B, 556 (1966).

Ejemplo 13

A una suspensión de 2,0 g de diclorhidrato de metil-1 piperazina-óxido-1 en 10 cm<sup>3</sup> de metanol anhidro, se añade 6,7 cm<sup>3</sup> de una solución metanólica 3,16 N de metilato de sodio. Después de 10 minutos de agitación a 25°C, la suspensión es recogida por 0,1 g de negro decolorante y eliminada por filtración. El filtrado metanólico se evapora bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a un máximo de 40°C. El residuo oleoso (2,0 g) se disuelve en 50 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo anhidro y se añaden 2,15 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3 isoindolinona-1. La mezcla reaccional se calienta durante 4 horas a 50°C, luego se agita durante 48 horas a una temperatura de cerca de 25°C, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo (3,8 g) se disuelve en 50 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. La solución se pasa sobre una columna de 60 g de sílice MERCK (2,02-0,05). Se fluye sucesivamente con 50 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno, 50 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo, 50 cm<sup>3</sup> de una mezcla acetato de etilo-metanol (80-20 volúmenes),

50 cm<sup>3</sup> de una mezcla acetato de etilo-metanol (50-50 en volúmenes) y finalmente con 100 cm<sup>3</sup> de la misma mezcla de disolventes. Esta última fracción se evapora bajo presión reducida. El residuo obtenido (0,9 g, P.F. hacia 200°C) se disuelve en 10 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo y 1 cm<sup>3</sup> de agua destilada, hasta cerca de la ebullición. Luego se enfría a 2°C y los cristales aparecidos son separados por filtración, lavados con 0,5 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo helado y secados bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 0,62 g de {[(cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 oxo-3 isoindolinil-1/ oxicarbonil]-4 metil-1 piperazina-óxido-1, bihidrato, que funde hacia 200°C (desc.).

El diclorohidrato de metil-1 piperazina-óxido-1 puede ser preparado del modo siguiente:

- 15 - Preparación de 15,0 g de (metil-4 piperazinil-1) carboxilato de terciobutilo (oleoso) por acción de 12,9 g de azidoformiato de terciobutilo sobre 9,5 g de metil-1 piperazina, en 30 cm<sup>3</sup> de agua y 15 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano, adicionando progresivamente 19 cm<sup>3</sup> de sosa 5N a una temperatura cercana a 20°C.
- 20 - Preparación de 8,7 g de clorhidrato de metil-1 terciobutiloxicarbonil-4 piperazina-óxido-1 (P.F. = 233°C) por acción de 34,0 g de ácido nitro-4 perbenzoico sobre 24,2 g de (metil-4 piperazinil-1) carboxilato de terciobutilo en 240 cm<sup>3</sup> de cloroformo anhidro, a una temperatura no superior a 40°C.
- 25 - Preparación de 5,5 g de diclorhidrato de metil-1 piperazina-óxido-1 (P.F.= 205°C) por acción de 2,35 g de ácido clorhídrico gaseoso anhidro sobre 8,1 g de clorhidrato de metilo-1 terciobutiloxicarbonil-4 piperazina-óxido-1 en 60 cm<sup>3</sup> de etanol anhidro, al reflujo, durante 30 minutos.
- 30.

42-6336



Ejemplo 14

A una suspensión de 5 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 fenoxicarboniloxi-5 dihidro-6,7 5H-pirrolo [3,4-b] pirazina en 31 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo, se añaden 5,75 cm<sup>3</sup> de metil-1 piperazina. Se agita la mezcla reaccional durante 1 hora a una temperatura cercana a 20°C y luego se añaden 50 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo. La suspensión obtenida es vertida en 300 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo y el producto insoluble se separa por filtración y luego se lava con 40 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo. Después del secado, se obtienen 3,6 g de un producto que funde hacia 185°C, que se disuelve en 150 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. La solución obtenida se filtra sobre 95 g de gel de sílice contenido en una columna de 3,2 cm de diámetro. Se eluye sucesivamente con 1.000 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno, 500 cm<sup>3</sup> de una mezcla cloruro de metileno-acetato de etilo (75-25 en volúmenes), 300 cm<sup>3</sup> de una mezcla de cloruro de metileno-acetato de etilo (50-50 en volúmenes) y 1.500 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo puro. Estos eluados son rechazados. Se eluye después con 1750 cm<sup>3</sup> de una mezcla acetato de etilo-metanol (90-10 en volúmenes); el eluato correspondiente se concentra a sequedad bajo presión reducida. Por recristalización del residuo en 38 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo, se obtienen 1,3 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 (metilo-4 piperazinil-1) carboniloxi-5 oxo-7 dihidro-6,7 5H-pirrolo [3,4-b] pirazina que funde a 245°C.

La (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 oxo-7 fenoxicarboniloxi-5 dihidro-6,7 5H-pirrolo [3,4-b] pirazina puede ser preparada añadiendo, bajo agitación y manteniendo la temperatura cerca de 5°C, 9,4 g de cloroformiato de fenilo sobre una suspensión de 6,3 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 hidroxil-5 oxo-7 dihidro-6,7 5H-pirrolo [3,4-b] pirazina en



63 cm<sup>3</sup> de piridina anhidra. Terminada la adición, la mezcla reaccional se calienta progresivamente hasta 60°C y esta temperatura se mantiene durante una hora. La mezcla reaccional refrigerada se vierte luego en 350 cm<sup>3</sup> de agua destilada manteniendo la temperatura cerca de 10°C. El producto insoluble se separa por filtración, se lava sucesivamente con 120 cm<sup>3</sup> de agua, 40 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo y 40 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo. Después de secar, se obtienen 7,2 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 oxo-7 fenoxicarboniloxi-5 dihidro-6,7 5H-pirrolo [3,4-b] pirazina, que funde a 270°C.

La (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 hidroxio-5 oxo-7 dihidro-6,7 5H-pirrolo [3,4-b] pirazina puede ser preparada añadiendo, bajo agitación y manteniendo la temperatura cerca de 3°C, 0,97 g de borohidruro de potasio a una suspensión de 7,45 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 dioxo-5,7 dihidro-6,7 5H-pirrolo [3,4-b] pirazina en 288 cm<sup>3</sup> de una mezcla dioxano-metanol (50-50 en volúmenes). Después de 2 horas de agitación a una temperatura cercana a 3°C, el producto insoluble se separa por filtración, se lava sucesivamente con 24 cm<sup>3</sup> de una mezcla dioxano-metanol (50-50 en volúmenes), 24 cm<sup>3</sup> de agua, 24 cm<sup>3</sup> de una mezcla dioxano-metanol (50-50 en volúmenes) y 12 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo. Después de secar, se obtienen 5,3 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 hidroxio-5 oxo-7 dihidro-6,7 5H-pirrolo [3,4-b] pirazina que funde a 270°C con descomposición.

La (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 dioxo-5,7 dihidro-6,7 5H-pirrolo [3,4-b] pirazina puede ser preparada añadiendo progresivamente y a una temperatura cercana a 15°C, 32 g de (hidroxio-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 dioxo-5,7 dihidro-6,7 5H-pirrolo [3,4-b] pirazina a una solución de 3,8 cm<sup>3</sup>

426336



de dimetilformamida en 128 cm<sup>3</sup> de oxiclорuro de fósforo. Terminada la adición, la mezcla reaccional se calienta a reflujo durante una media hora, luego se enfria y se vierte en pequeñas porciones en 1,3 kg de hielo picado. El producto insoluble se separa por filtración y luego se lava con agua hasta que los licores de lavado estén a pH 5. Después de secar, se obtienen 21,3 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 dioxo-5,7 dihidro-6,7 5H-pirrolo [3,4-b] pirazina que funde hacia 340°C con descomposición.

La (hidroxi-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 dioxo-5,7 dihidro-6,7 5H-pirrolo [3,4-b] pirazina puede ser preparada calentando al reflujo una suspensión de 22,4 g de amino-2 hidroxi-7 naftiridina-1,8 y de 23 g de anhídrido del ácido pirazinadicarboxílico-2,3 en 280 cm<sup>3</sup> de ácido acético. Después de 1 hora de reflujo, la mezcla reaccional se refrigera a una temperatura cercana a 30°C y después se añaden 280 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético. La mezcla reaccional se calienta de nuevo a reflujo durante 10 minutos y luego se refrigera a una temperatura cercana a 20°C. El producto insoluble se separa por filtración y luego se lava con 40 cm<sup>3</sup> de ácido acético y 200 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo. Después de secar, se obtienen 32,1 g de (hidroxi-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 dioxo-5,7 dihidro-6,7 5H-pirrolo [3,4-b] pirazina que funde a 373°C.

La amino-2 hidroxi-7 naftiridina-1,8 puede ser preparada según el método descrito por S. Carboni y coll., Gazz. Chim. Ital., 95, 1498 (1965).

Ejemplo 15

A una suspensión de 5 g de (metoxi-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 oxo-7 fenoxicarboniloxi-5 dihidro-6,7 5H-pirrolo [3,4-b] pirazina en 50 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida, se añaden

8,15 g de metil-1 piperazina. La mezcla reaccional se agita durante 7 minutos a una temperatura cercana a 17°C y luego se añaden 250 cm<sup>3</sup> de isopropilo. El producto insoluble se separa por filtración, se lava con 30 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo y se seca. El producto obtenido se disuelve en 130 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. La solución se cromatografía sobre 90 g de gel de sílice contenido en una columna de 2,4 cm de diámetro. Se eluye sucesivamente con 130 cm<sup>3</sup> de una mezcla cloruro de metileno-acetato de etilo (75-25 de volúmenes), 130 cm<sup>3</sup> de una mezcla de cloruro de metileno-acetato de etilo (50-50 en volúmenes), 130 cm<sup>3</sup> de una mezcla de cloruro de metileno-acetato de etilo (25-75 en volúmenes), 780 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo puro, 390 cm<sup>3</sup> de una mezcla acetato de etilo-metanol (98-2 en volúmenes), 390 cm<sup>3</sup> de una mezcla acetato de etilo-metanol (96-4 en volúmenes), 650 cm<sup>3</sup> de una mezcla acetato de etilo-metanol (90-10 en volúmenes). Estos eluados son rechazados. Se eluye después con 1.300 cm<sup>3</sup> de una mezcla acetato de etilo-metanol (90-10 en volúmenes). El eluado correspondiente se concentra a sequedad bajo presión reducida. Después de la recristalización del residuo en 62 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo, se obtienen 1,8 g de (metoxi-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-5 oxo-7 dihidro-6,7 5H-pirrolo [3,4-b] pirazina que funde a 237°C.

La (metoxi-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 oxo-7 fenoxi-carboniloxi-5 dihidro-6,7 5H-pirrolo [3,4-b] pirazina (P.f. = 255°C) puede ser preparada por acción de cloroformiato de fenilo sobre hidroxil-5 (metoxi-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 oxo-7 dihidro-6,7 5H-pirrolo [3,4-b] pirazina en piridina anhidra, a una temperatura cercana a 20°C.



La hidroxí-5 (metoxi-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 oxo-7 dihidro-6,7 5H-pirrólo [3,4-b] pirazina (P.f.= 255°C) puede ser preparada por acción de borohidruro de potasio sobre la (metoxi-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 dioxo-5,7 dihidro-6,7 5H-pirrólo [3,4-b] pirazina en una mezcla dioxano-agua (98-2 en volúmenes) a una temperatura cercana a 20°C.

La (metoxi-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 dioxo-5,7 dihidro-6,7 5H-pirrólo [3,4-b] pirazina (P.f.= 296°C) puede ser preparada por acción del anhídrido del ácido pirazinadicarboxílico-2,3 sobre amino-2 metoxi-7 naftiridina-1,8 en ácido acético en presencia del anhídrido acético a la temperatura de reflujo.

#### Ejemplo 16

Operando como en el ejemplo 15, pero a partir de 2,8 g de (dimetil-5,7 naftiridina-1,8 il-2)-6 oxo-7 fenoxicarboniloxi-5 dihidro-6,7 5H-pirrólo [3,4-b] pirazina y de 7 cm<sup>3</sup> de metil-1 piperazina en 7 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida, se obtienen 0,7 g de (dimetil-5,7 naftiridina-1,8 il-2)-6 (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-5 oxo-7 dihidro-6,7 5H-pirrólo [3,4-b] pirazina que funde a 255°C.

La (dimetil-5,7 naftiridina-1,8 il-2)-6 oxo-7 fenoxicarboniloxi-5 dihidro-6,7 5H-pirrólo [3,4-b] pirazina (P.f.= 220°C) puede ser preparado por acción de cloroformiato de fenilo sobre (dimetil-5,7 naftiridina-1,8 il-2)-6 hidroxí-5 oxo-7 dihidro-6,7 5H-pirrólo [3,4-b] pirazina, en piridina anhidra, a una temperatura cercana a 2°C.

La (dimetil-5,7 naftiridina-1,8 il-2)-6 hidroxí-5 oxo-7 dihidro-6,7 5H-pirrólo [3,4-b] pirazina (P.f.= 265°C con descomposición) puede ser preparada por acción de borohidruro de potasio sobre la (dimetil-5,7 naftiridina-1,8 il-2)-6

dioxo-5,7 dihidro-6,7 5H-pirrolo [3,4-b] pirazina en una mezcla dioxano-agua (99-1 en volúmenes), a una temperatura cercana a 20°C.

5 La (dimetil-5,7 naftiridina-1,8 il-2)-6 dioxo-5,7 dihidro-6,7 5H-pirrolo [3,4-b] pirazina puede ser preparada calentando a reflujo una suspensión de 12 g de ácido (dimetil-5,7 naftiridina-1,8 il-2)- carbamoil-3 pirazinacarboxílico-2 en 120 cm<sup>3</sup> de cloruro de tionilo. Cuando haya cesado el desprendimiento gaseoso, la mezcla reaccional se enfría a una  
10 temperatura cercana a 5°C y luego se añaden 200 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo. El producto insoluble se separa por filtración y se lava con 60 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo. Después de secar, se obtienen 11,5 g de (dimetil-5,7 naftiridina-1,8 il-2)-6 dioxo-5,7 dihidro-6,7 5H-pirrolo [3,4-b] pirazina que funde  
15 hacia 250°C con descomposición.

El ácido (dimetil-5,7 naftiridina-1,8 il-2)-carbamoil-3 pirazina-carboxílico-2 (P.f.= 255°C con descomposición), puede ser preparado por acción del anhídrido del ácido pirazinadicarboxílico-2,3 sobre la amino-2 dimetil-5,7 naftiridina-1,8 en dimetilformamida anhidra a una temperatura cercana  
20 a 100°C,

La amino-2 dimetil-5,7 naftiridina-1,8, que funde a 225-226°C, puede ser preparada según el método de J. Bernstein y coll., J.Amer.Chem. Soc., 69, 1151 (1947).

25 Operando como descrito en los ejemplos anteriores, pueden prepararse los productos siguientes:

- (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 204°C

- (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-3 (naftiridina-1,5 il-2)-  
30 2 isoindolinona-1 que funde a 173°C



- 5 - (metoxi-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 191°C
- (bromo-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 225-230°C
- 5 - (ciano-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 266-268°C
- (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-3 (naftiridina-1,6 il-2)-2 isoindolinona-1 que funde a 215°C
- 10 - (metil-5 naftiridina-1,8 il-2)-6 (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-5 oxo-7 dihidro-6,7 5H-pirrolo /3,4-b/ pirazina que funde a 184°C
- (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-7 oxo-5 pirrolo /3,4-b/ piridina que funde a 270°C
- 15 - (metil-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-7 oxo-5 pirrolo/3,4-b/ piridina que funde a 226°C
- {/(cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 oxo-7 dihidro-6,7 5H pirrolo/3,4-b/ pirazinil-5/ oxicarbonil}-4 metil-1 piperazina óxido-1 que funde a 245°C con descomposición.

N O T A

20 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

25 corresponde a tres solicitudes de patentes presentadas en Francia con los números y fechas siguientes: 73 171516 de 15 de mayo de 1.973; 74 08728 de 14 de marzo de 1.974 y 74 08730 de 14 de marzo de 1.974; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que

30 constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCE-

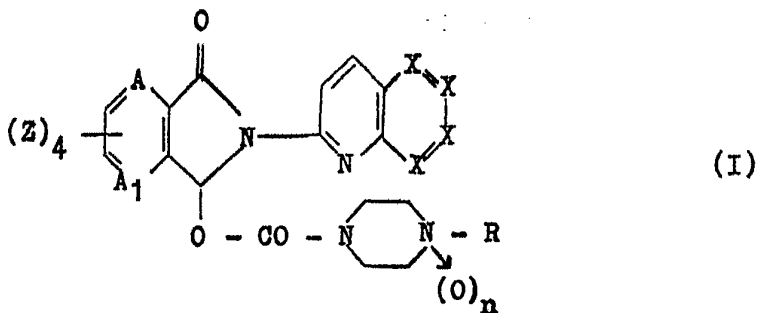
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE NAFTIRIDINA; caracterizán-

dose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para preparar derivados de naftiridina, de fórmula general:



5



en la que:

uno de los símbolos = X - representa = N - y los otros tres representan cada uno un grupo  $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} - \\ | \\ \text{Y} \end{matrix}$  en el que Y representa un

10

átomo de hidrógeno o de halógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo cuyo parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, ciano o nitro; pudiendo ser los símbolos Y de los tres grupos  $\begin{matrix} \text{C} - \\ | \\ \text{Y} \end{matrix}$  idénticos o diferentes,

15

los símbolos = A - y = A<sub>1</sub> - representan un grupo = CH - ó = N -, quedando entendido que cuando = A - representa = CH -, = A<sub>1</sub> - representa = CH - ó = N - y cuando A representa = N -, = A<sub>1</sub> - representa = N -,

20

los símbolos Z representan átomos o radicales, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de hidrógeno y de halógeno y los radicales alquilo contienen de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo cuyo parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono y nitro, y

1) n es igual a cero y R representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo con 2 a 4 átomos de carbono, alquilo con 2 a 4 átomos

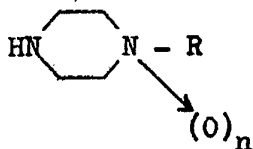
2/10



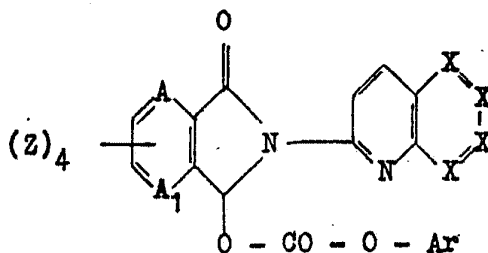
de carbono, hidroxialquilo cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono o fenilo, o

2) n es igual a 1 y R representa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo cuya parte

5 alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono o fenilo, así como sus sales de adición con los ácidos; caracterizado porque se hace reaccionar una piperazina de fórmula general:



10 en la que n y R se definen como anteriormente, con un carbonato mixto de fórmula general:



en la que X, A, A<sub>1</sub> y Z se definen como anteriormente y A<sub>r</sub> representa un radical fenilo eventualmente sustituido;

15 - y luego se transforma eventualmente el producto obtenido en una sal de adición con un ácido.

2.- Procedimiento para preparar derivados de naftiridina, tal y como queda sustancialmente descrito en la Presente Memoria.

20 Esta Memoria consta de 28 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 MAYO 1974

RHONE-POULENC, S.A.  
 L. BORRERO AGUIRRE Y CAJAL  
 p. p. Firmado: L. Gaeta Fernández

De