

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

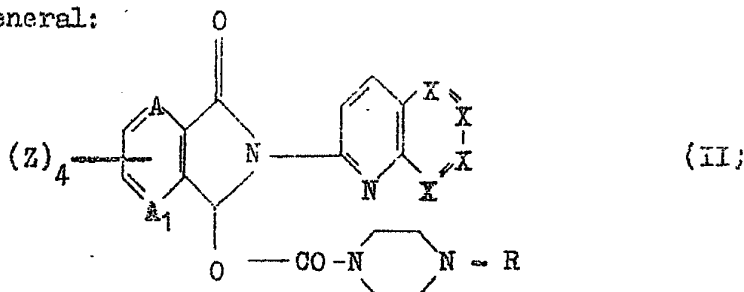
En la fórmula general (I):

5 uno de los símbolos = X - representa = N - y los otros tres representan cada uno un grupo = $\underset{Y}{C}$ - 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 tres grupos = $\underset{Y}{C}$ -;

10 Los símbolos =A- y =A₁- representan un grupo =CH- ó =N-, bien entendido que cuando =A- representa =CH-, =A₁- representa =CH- ó =N- y cuando A representa =N-, =A₁- 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 o nitro, 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.

20 Según la invención, los nuevos productos de fórmula general (I) pueden ser obtenidos por oxidación de un producto de fórmula general:

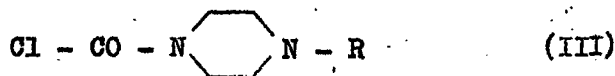


25 en la que X, A, A₁ y Z están definidos según queda dicho antes.

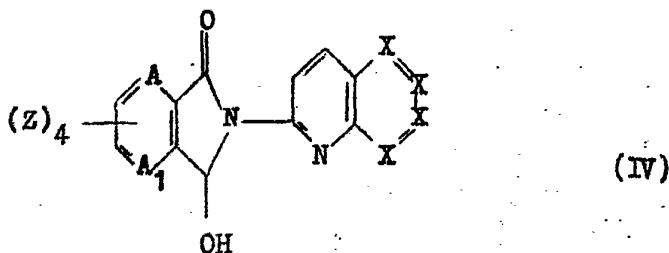
Generalmente, la oxidación se efectúa por medio de un perácido orgánico, tal como ácido cloro-3 perbenzoico o ácido

nitro-4 perbenzoico, en un disolvente orgánico tal como cloroformo y a una temperatura cercana a los 20°C.

Los nuevos productos de fórmula general (II) pueden ser preparados por la acción de una clorocarbonilpiperamina de fórmula general:



en la que R representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, o fenilo, sobre un derivado de la naftiridina de fórmula general:



en la que X, A, A₁ y Z están definidos según queda dicho antes.

15

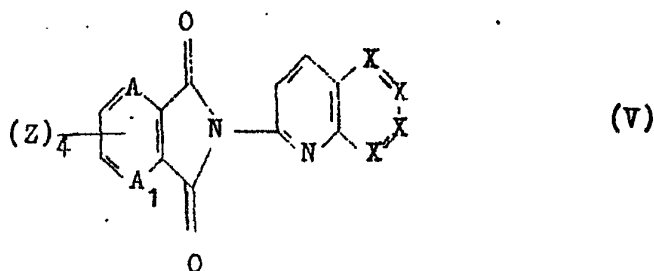
Generalmente, se hace reaccionar un producto de fórmula general (III) sobre una sal alcalina, eventualmente preparada "in situ", de un producto de fórmula general (IV), operando en un disolvente orgánico anhidro como la dimetilformamida o el tetrahidrofurano a una temperatura inferior a 60°C.

20

La reacción puede efectuarse también haciendo reaccionar una sal del producto de fórmula general (III), preferentemente el clorhidrato, sobre un producto de fórmula general (IV) operando en piridina y, eventualmente, en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina que libera al producto de fórmula general (III) de su sal.

25

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



5 en la que X, A, A₁ y Z, están definidos anteriormente.

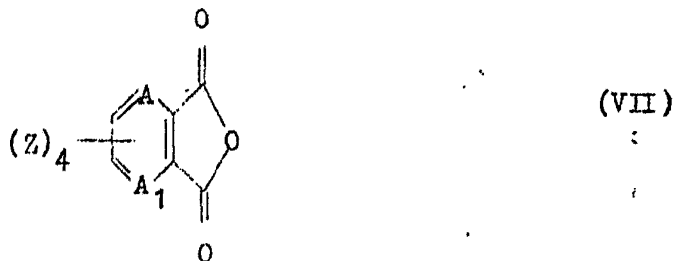
Generalmente, la reducción se efectúa por medio de un borohidruro alcalino, operando en solución orgánica o hidroorgánica tal como la mezcla dioxano-metanol o dioxano-agua o metanol-agua o etanol-agua.

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

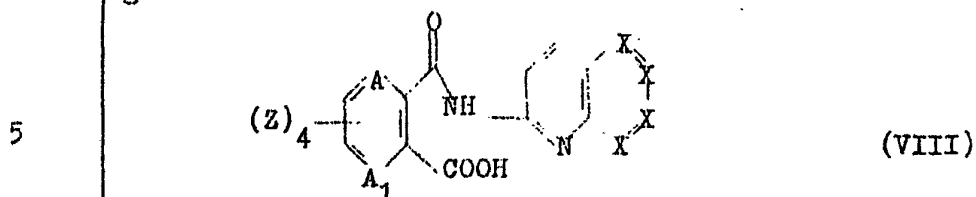
15 La imida de fórmula general (V) puede ser obtenida por acción de una amino-2 naftiridina de fórmula general:



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



en la que A, A₁ y Z se definen como anteriormente, pasando eventualmente por el intermediario de un producto de fórmula general:



en la que X, A, A₁ y Z se definen como anteriormente.

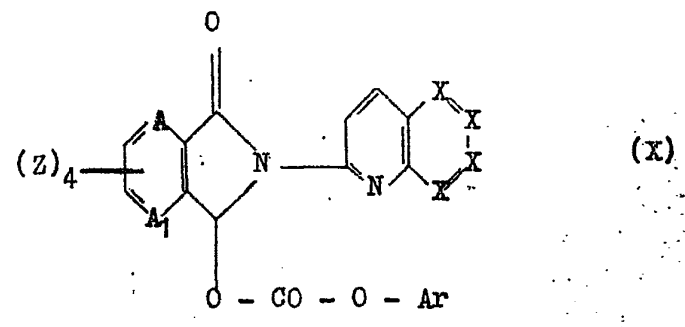
Generalmente, la reacción de la amino-2 naftiridina de fórmula general (VI) sobre el anhídrido de fórmula general (VII) se efectúa calentando en un disolvente orgánico tal como ácido acético, dimetilformamida, acetonitrilo u óxido de fe-

nilo. Generalmente, la ciclización del producto de fórmula general (VIII) en producto de fórmula general (V) 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 dimetilformamida a una temperatura cercana a los 20°C.

Los nuevos productos de fórmula general (II) pueden ser preparados por la acción de una piperazina de fórmula general:



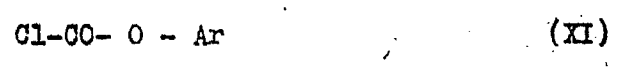
en la que R se define como más arriba, sobre todo un carbonato mixto de fórmula general:



5 en la que X, A, A₁ y Z se definen como anteriormente y Ar representa un radical fenilo eventualmente sustituido por un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o un radical nitro.

10 Generalmente, la reacción se efectúa en un disolvente orgánico anhidro, tal como acetonitrilo o dimetilformamida, a una temperatura cercana a los 20°C.

El carbonato mixto de fórmula general (X) puede ser obtenido por acción de un cloroformiato de fórmula general:



15 en la que Ar se define como anteriormente, sobre un producto de fórmula general (IV).

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

Los nuevos productos de fórmula general (I) pueden ser purificados en su caso por métodos físicos (tales como destilación, cristalización, cromatografía), químicos (tales como formación de sales, cristalización de éstos y después 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 /Congre-

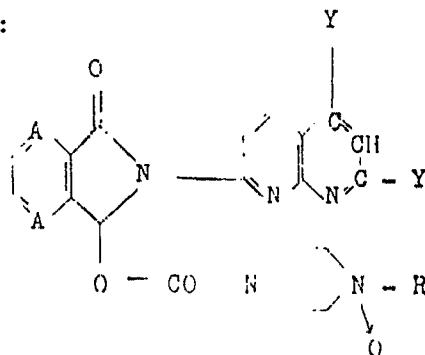
426337



Boletín de Médicos Alienistas y Neurólogos - Toura-(8 a 13 Junio
1959)/ y de Julou (Boletín de la Sociedad de Farmacia de Lille,
nº 2, Enero de 1967. pág. 7)

Por lo demás, no presentan sino una débil toxicidad;
su dosis letal 50% (DL₅₀) es generalmente superior a 300 mg/kg.
p.o. en el ratón.

De interés muy particular son los productos de fórmula
la general:



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, alquiloilo cuya parte alquilo contenga
de 1 a 4 átomos de carbono o ciano, =A- y =A₁- representan un
grupo =CH- ó =N-, bien entendido que cuando =A- representa
=CH-, =A₁- representa =CH- ó =N- y cuando =A- representa =N-,
A₁ representa =N- y R representa un radical metilo, así como
sus sales de adición con los ácidos.

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

Como ejemplos de sales de adición farmacológicamente
aceptables, pueden citarse sales de ácidos minerales (tales
como los clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos) u orgá-
nicos (tales como los acetatos, propionatos, succinatos, ben-

zoatos, fumaratos, maleatos, teofilinacetatos, salicilatos, fenolftalinas, metilen-bis-(β -oxinaftoatos) o derivados de sustitución de éstos ácidos.

El ejemplo siguiente, dado a título no limitativo, muestra como puede ponerse en práctica la invención.

Ejemplo

A una solución de 2,7 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-5 oxo-7 dihidro-6,7 5H-pirroló /3,4-b/ pirazina en 45 cm³ de cloroformo, se añade una solución de 1,77 g de ácido cloro-3 perbenzoico en 60 cm³ de cloroformo. La mezcla reaccional se agita durante una hora a una temperatura cercana a 20°C, luego se añaden 40 cm³ de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y 50 cm³ de cloruro de metileno. La capa acuosa se decanta y luego se lava dos veces con 50 cm³ de cloruro de metileno. Las capas orgánicas son después reunidas, lavadas dos veces con 30 cm³ de agua, secadas sobre sulfato de sodio anhidro y luego concentradas a sequedad bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 50 cm³ de cloruro de metileno y la solución obtenida se filtra sobre 25 g de gel de sílice contenido en una columna de 1,8 cm de diámetro. Se eluye sucesivamente con 620 cm³ de una mezcla cloruro de metileno-metanol (94-6 en volúmenes) y 190 cm³ de una mezcla de cloruro de metileno-metanol (90-10 en volúmenes). Estos eluados son rechazados. Se eluye después sucesivamente con 140 cm³ de una mezcla cloruro de metileno-metanol (90-10 en volúmenes), 330 cm³ de una mezcla de cloruro de metileno-metanol (85-15) y 330 cm³ de una mezcla cloruro de metileno-metanol (80-20); los eluados correspondientes se reúnen y concentran a sequedad bajo presión reducida. Después de la recristalización del residuo así obtenido en 20 cm³ de metanol, se obtienen 0,6 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 oxo-7 dihidro-6,7 5H-pirroló/3,4-b/

pirazinil-5/ oxicarbonil } -4 metil-1 piperazina óxido-1 que funde a 245°C con descomposición.

La (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-5 oxo-7 dihidro-6,7 5H-pirrólo /3,4-b/ pirazina puede prepararse de la manera siguiente:

5 A una suspensión de 5 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 fenoxicarboniloxi-5 dihidro-6,7 5H-pirrólo /3,4-b/ pirazina en 31 cm³ de acetonitrilo, se añaden 5,75 cm³ de metil-1 piperazina. Se agita la mezcla reaccional durante 1 hora a una temperatura cercana a 20°C y luego se añaden 50 cm³ de óxido de isopropilo. La suspensión obtenida es vertida en 300 cm³ de óxido de isopropilo y el producto insoluble se separa por filtración y luego se lava con 40 cm³ 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 cm³ 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 cm³ de cloruro de metileno, 500 cm³ de una mezcla cloruro de metileno-acetato de etilo (75-25 en volúmenes), 300 cm³ de una mezcla de cloruro de metileno-acetato de etilo (50-50 en volúmenes) y 1.500 cm³ de acetato de etilo puro. Estos eluados son rechazados. Se eluye después con 1.750 cm³ de una mezcla acetato de etilo-metanol (90-10 en volúmenes); el eluado correspondiente se concentra a sequedad bajo presión reducida. Por recristalización del residuo en 38 cm³ de acetonitrilo, se obtienen 1,3 g de (cloro-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 245°C.

15
20
25
30 La (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 oxo-7 fenoxicarboniloxi-5 dihidro-6,7 5H-pirrólo /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 hidroxiloxi-5 oxo-7 dihidro-6,7 5H-pirrólo /3,4-b/ pirazina en

63 cm³ 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 cm³ de agua destilada manteniendo la temperatura cerca de 10°C. El producto insoluble se separa por filtración, se lava sucesivamente con 120 cm³ de agua, 40 cm³ de acetonitrilo y 40 cm³ de óxido de isopropilo. Después de secar, se obtienen 7,2 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 oxo-7 fenoxicarbonilo-5 dihidro-6,7 5H-pirrolo [3,4-b] pirazina, que funde a 270°C.

La (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 hidroxil-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 cm³ 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 cm³ de una mezcla dioxano-metanol (50-50 en volúmenes), 24 cm³ de agua, 24 cm³ de una mezcla dioxano-metanol (50-50 en volúmenes) y 12 cm³ de óxido de isopropilo. Después de secar, se obtienen 5,3 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 hidroxil-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 (hidroxil-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 cm³

de dimetilformamida en 128 cm³ de oxiclорuro de fósforo. Terminada la adición, la mezcla reaccional se calienta a reflujo durante una media hora, luego se enfría 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 cm³ 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 cm³ 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 cm³ de ácido acético y 200 cm³ 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).

Operando de la misma manera, puede prepararse el producto siguiente:

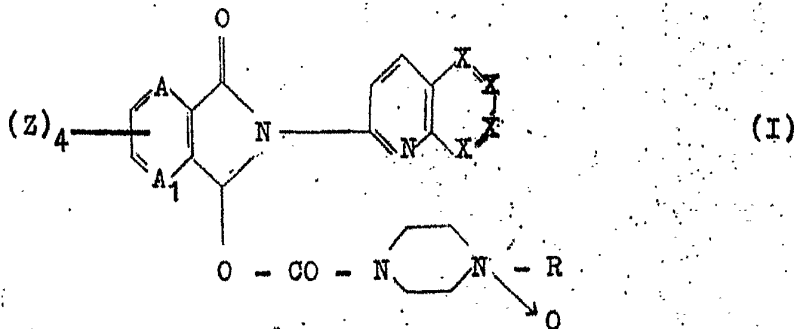
- { (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 oxo-3 isoindolinil-1/ oxicarbonil } -4 metil-1 piperazina-óxido-1, bihidrato que funde

hacia 200°C con descomposición.



5 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 detalles en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que este invento corresponde a dos solicitudes de patentes presentadas en Francia con los números y fechas siguientes: 74 08728 de 10 14 de marzo de 1.974 y 74 08730 de 14 de marzo de 1.974; accogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA 15 PREPARAR DERIVADOS DE NAFTIRIDINA; caracterizándose por lo siguiente:

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



20 en la que: uno de los símbolos =X - representa = N - y los otros tres representan cada uno un grupo = $\underset{Y}{C}$ - 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 xilo

Esta Memoria consta de 15 hojas escritas a máquina
por una sola cara.

Madrid, 14 MAYO 1974

RHONE-POULENC, S.A.

J. GOMEZ ACEBS Y MODET

P. P. Firmado: L. Costa Fernández

