

3. 0071A

PATENTE DE INVENCION

SC. 4464

442449

Int. Cl. C07D/A61K

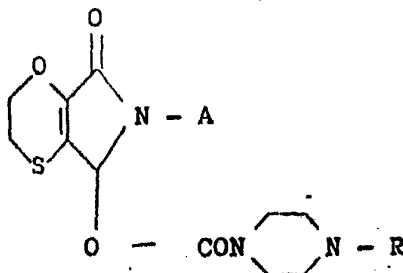
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL OXATIINNO
[1,4] [2,3-c] PIRROL.

Solicitante: RHONE-POULENC INDUSTRIES, entidad francesa, residente en 22 Avenue Montaigne 75360 PARIS CEDEX 08, Francia.

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

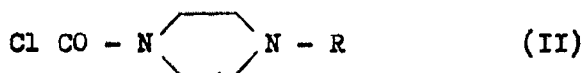


POOR
QUALITY

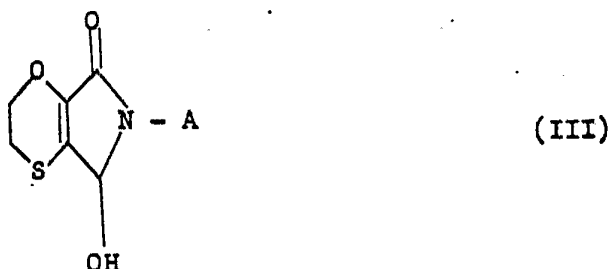
y sus sales de adición con los ácidos.

En la fórmula general (I), el símbolo A representa un radical fenilo, piridilo-2, piridazinilo-3, quinolino-2 o naftiridinilo, siendo sus radicales eventualmente sustituidos por uno o dos átomos o radicales, idénticos o diferentes, seleccionados entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo que contienen 1 a 4 átomos de carbono, alquiloxilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono y nitro, y el símbolo R representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo que contiene 3 a 6 átomos de carbono, alqueno que contiene 2 a 4 átomos de carbono o alquino que contiene 2 a 4 átomos de carbono.

Según la invención, el procedimiento para preparar los productos de fórmula general (I) comprende hacer reaccionar una clorocarbonilpiperazina de fórmula general:



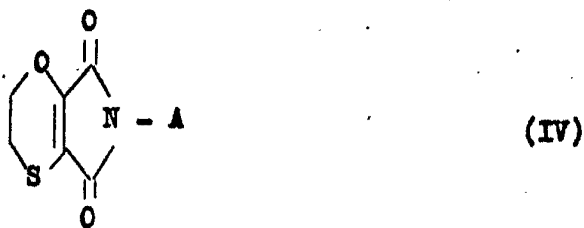
en la cual R se define como anteriormente, con un derivado del oxatiazino [1,4] [2,3-c] pirrol de fórmula general:



en la cual A se define como anteriormente.

La reacción puede efectuarse bien haciendo reaccionar un producto de fórmula general (II) sobre una sal alcalina eventualmente preparada in situ de un producto de fórmula general (III) operando en un disolvente orgánico anhidro tal como el tetrahidrofurano o la dimetilformamida a una temperatura inferior a 60°C aproximadamente, o bien haciendo reaccionar una sal de un producto de fórmula general (II), con preferencia clorhidrato, sobre un producto de fórmula general (III) en presencia de un agente de condensación tal como la piridina y eventualmente en presencia de una base orgánica fuerte tal como una amina terciaria, y más particularmente la trietilamina y operando a una temperatura comprendida entre 20°C aproximadamente y la temperatura del reflujo de la mezcla reaccional.

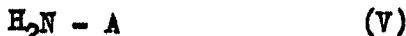
El derivado del oxatino [1,4] [2,3-o] pirrol de fórmula general (III) puede prepararse por reducción parcial de una imida de fórmula general:



en la cual A se define como anteriormente.

Generalmente la reacción se efectúa por medio de un borohidruro alcalino en un disolvente orgánico como el metanol.

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



en la cual A se define como anteriormente, sobre el anhídrido

del ácido dihidro-5,6 oxatiinno-1,4 dicarboxílico-2,3.

5 Generalmente la reacción se efectúa a temperaturas comprendidas entre 60 y 240°C en un disolvente orgánico como etanol, óxido de fenilo, ácido acético, dimetilformamida o acetonitrilo, y eventualmente en presencia de un agente de condensación como dicitclohexilcarbodiimida, o a temperaturas comprendidas entre 50 y 80°C en un disolvente orgánico como la dimetilformamida en presencia de hidroxisuccinimida y de dicitclohexilcarbodiimida.

10 El anhídrido del ácido dihidro-5,6 oxatiinno-1,4 dicarboxílico-2,3 puede prepararse según el método descrito por P. ten HAKEN, J. Het. Chem. 7, 1211 (1.970).

15 Los nuevos productos de fórmula general (I) pueden eventualmente purificarse 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 éstas operaciones, es indiferente la naturaleza del anión de la sal, siendo la única condición que la sal esté bien definida y sea fácilmente cristalizable).

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

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

30 En el animal (ratón), se muestran activos a dosis comprendidas entre 0,1 y 100 mg/kg p.o. en particular en las siguientes pruebas:

- batalla eléctrica según una técnica semejante a la de Tedes -

chi et coll. (J. Pharmacol., 28 (1959))

- convulsión al pentetrazol según una técnica semejante a la de Everett et Richards (J. Pharmacol., 81, 402 (1944))

5 - electrochoque supramáximo según la técnica de Swinyard et coll. (J. Pharmacol., 106, 319 (1952))

- mortalidad a la estriknina según una técnica semejante a la de Barzaghi et coll., *Arzneimittel Forschung*, 23, 683 (1973))

En el ratón, por vía oral, su DL_{50} es próximo a 900 mg/kg ó superior a éste valor.

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

15 Como ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables pueden citarse sales de ácidos minerales (como los clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos) u orgánicos (como acetatos, propionatos, succinatos, benzoatos, fumaratos, maleatos, tartratos, teofilina-acetatos, salicilatos, fenolftalatos, metileno bis-8-oxinaftoatos o derivados de sustitución de estos ácidos.

20 Son de un interés particular los productos de fórmula general (I) en la cual A representa un radical fenilo, piridil-2, piridazinil-3, quinolil-2 o naftiridina-1,8 il-2, eventualmente sustituido por un átomo de halógeno, un radical metilo, metoxi o nitro y R representa un radical metilo o alqueno que contiene de 2 a 4 átomos de carbono.

25 Son más especialmente activos los productos de fórmula general (I) en la cual A representa un radical piridil-2, quinolil-2 o naftiridina-1,8 il-2 sustituido por un átomo de cloro o un radical metilo o metoxi y R representa un radical metilo o alilo, y muy particularmente los:

30

- (metoxi-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4] [2,3-c] pirrol,
- 5 - (cloro-7 quinolil-2)-6 (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4] [2,3-c] pirrol,
- (cloro-5 piridil-2)-6 (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4] [2,3-c] pirrol
- (metil-5 piridil-2)-6 (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4] [2,3-c] pirrol,
- 10 -(cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4] [2,3-c] pirrol,
- (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 (alil-4 piperazinil-1) carboniloxi-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4] [2,3-c] pirrol.
- 15

Los ejemplos siguientes, facilitados a título no limitativo, muestran la forma en que el invento puede ponerse en práctica.

Ejemplo 1 -

20 A una suspensión de 5,12 g de (cloro-5 piridil-2)-6 hidroxil-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4] [2,3-c] pirrol y de 10,7 g de clorhidrato de clorocarbonil-1 metil-4 piperazina en 90 cm³ de cloruro de metileno, se agrega 10,1 cm³ de trietilamina y después 45 cm³ de piridina. A
25 continuación se caldea la mezcla reaccional a una temperatura próxima a los 50°C durante 2 h. 15 mn. Después de enfriada, se vierte la solución obtenida en una mezcla de 500 cm³ de agua y de 100 cm³ de cloruro de metileno. La capa acuosa es decantada y lavada por dos veces 50 cm³ de cloruro de metileno. Se reúnen las capas orgánicas, se lavan por decantación
30

con dos veces 100 cm³ de agua, una vez 100 cm³ de sosa normal, dos veces 100 cm³ de agua, se secan en sulfato sódico anhidro, se filtran y evaporan en seco bajo presión reducida. Tras recristalización del residuo en 60 cm³ de acetonitrilo se obtiene 4,6 g de (cloro-5 piridil-2)-6 (metil-4 piperazinil-1) carbonilóxi-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7, 5H-oxatino [1,4] [2,3-c] pirrol que funde a 193°C.

El (cloro-5 piridil-2)-6 hidroxil-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4] [2,3-c] pirrol puede prepararse agregando 1,4 g de borohidruro potásico a una suspensión de 6,5 g de (cloro-5 piridil-2)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4] [2,3-c] pirrol en 40 cm³ de metanol. Se caldea la mezcla reaccional hasta una temperatura próxima a los 35°C. Después de 10 mn., se enfría la suspensión obtenida y después se vierte en 300 cm³ de agua. Se separa el producto insoluble por filtración, se lava con 3 veces 30 cm³ de agua y después con dos veces 10 cm³ de metanol. Una vez secado, se obtiene 5,5 g de (cloro-5 piridil-2)-6 hidroxil-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4] [2,3-c] pirrol que funde a 202°C.

El (cloro-5 piridil-2)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4] [2,3-c] pirrol puede prepararse calentando a una temperatura próxima a los 200°C, durante 1 h y 10 mn, una suspensión de 5,2 g de anhídrido del ácido dihidro-5,6 oxatino-1,4 dicarboxílico-2,3 y de 3,88 g de amino-2 cloro-5 piridina en 25 cm³ de óxido de fenilo y 0,5 cm³ de ácido acético. Tras enfriamiento a una temperatura próxima a los 70°C, se agrega a la solución obtenida 200 cm³ de óxido de isopropilo. Tras enfriamiento, el residuo sólido que aparece se separa por filtración y se lava con tres ve-

ces 20 cm³ de óxido de isopropilo. Una vez secado, se obtiene 7 g de (cloro-5 piridil-2)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4] [2,3-c] pirrol que funde a 152°C.

5 La amino-2 cloro-5 piridina puede prepararse según el método descrito por F. FRIEDRICH et coll., Pharmazie, 19, (10), 677 (1.964).

El anhídrido del ácido dihidro-5,6 oxatino-1,4 dicarboxílico-2,3 puede prepararse según el método descrito por P. ten HAKEN, J. Hét. Chem., 7, 1211 (1.970).

10 Ejemplo 2 -

Operando como en el ejemplo 1 pero a partir de 4,25 g de hidroxil-5 (metoxil-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4] [2,3-c] pirrol y de 10,5 g de clorhidrato de clorocarbonil-1 metil-4 piperazina en sus-
15 pensión en una mezcla de 7,8 g de trietilamina, 42,5 cm³ de piridina anhidro y 50 cm³ de cloruro de metileno, se obtiene, tras recristalización en acetonitrilo, 2,4 g de (metoxil-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4] [2,3-c] pirrol
20 que funde a 258°C.

El hidroxil-5 (metoxil-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4] [2,3-c] pirrol puede prepararse por acción de 0,68 g de borohidruro potásico sobre 4,23 g de (metoxil-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4] [2,3-c] pirrol en 45
25 cm³ de metanol. Se obtiene 4,25 g de hidroxil-5 (metoxil-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4] [2,3-c] pirrol que funde a 222°C.

El (metoxil-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4] [2,3-c] pirrol puede
30

prepararse por acción de 2,3 g de amino-2 metoxi-7 naftiridina-1,8 sobre 2,26 g de anhídrido del ácido dihidro-5,6 oxatiino-1,4 dicarboxílico-2,3 en 25 cm³ de óxido de fenilo a una temperatura próxima a los 170°C.

5 Se obtiene 2,73 g de (metoxi-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatiino [1,4] [2,3-c] pirrol que funde a 255°C.

La amino-2 metoxi-7 naftiridina-1,8 puede prepararse por acción de 21 g de metilato sódico sobre 15 g de amino-2 cloro-7 naftiridina-1,8 en 450 cm³ de metanol a reflujo. Se obtiene así 12,34 g de amino-2 metoxi-7 naftiridina-1,8 que funde a 154°C.

Ejemplo 3 -

Operando como en el ejemplo 1 pero a partir de 4,47 g de (cloro-7 quinolil-2)-6 hidroxil-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatiino [1,4] [2,3-c] pirrol y de 11 g de clorhidrato de clorocarbonil-1 metil-4 piperazina en suspensión en una mezcla de 8,1 g de trietilamina, 45 cm³ de piridina anhidro y 55 cm³ de cloruro de metileno, se obtiene, tras recristalización en acetonitrilo, 1,3 g de (cloro-7 quinolil-2)-6 (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatiino [1,4] [2,3-c] pirrol que funde a 228°C.

El (cloro-7 quinolil-2)-6 hidroxil-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatiino [1,4] [2,3-c] pirrol puede prepararse por acción de 0,72 g de borohidruro potásico sobre 4,6 g de (cloro-7 quinolil-2)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatiino [1,4] [2,3-c] pirrol en 50 cm³ de metanol.

Se obtiene así 4,47 g de (cloro-7 quinolil-2)-6 hidroxil-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatiino [1,4] [2,3-c] pirrol que funde a 270°C.

El (cloro-7 quinolil-2)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2, 3,6,7 5H-oxatino $[1,4]$ $[2,3-c]$ pirrol puede prepararse por acción de 3,78 g de amino-2 cloro-7 quinoleina en 3,44 g de anhídrido del ácido dihidro-5,6 oxatino-1,4 dicarboxílico-2,3 en 40 cm³ de óxido de fenilo a una temperatura próxima a los 180°C. Se obtiene así 4,6 g de (cloro-7 quinolil-2)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino- $[1,4]$ $[2,3-c]$ pirrol que funde a 218°C.

La amino-2 cloro-7 quinoleina puede prepararse calentando en un autoclave, a 125°C durante 25 h, una mezcla de 36,7 g de dicloro-2,7 quinoleina y de 700 cm³ de amoníaco 16 N. Tras el enfriamiento, se separa un producto insoluble por filtración y después se lava con 120 cm³ de agua. Una vez secado, se obtiene 34 g de un producto que funde aproximadamente a 115-120°C. Por recristalización en 150 cm³ de benceno se obtiene 10 g de amino-2 cloro-7 quinoleina que funde a 175°C.

La dicloro-2,7 quinoleina puede prepararse según el método descrito por R.E. LUTZ et coll., J. Am. Chem. Soc., 68, 1322 (1.946).

Ejemplo 4 -

A una suspensión de 2,9 g de hidroxil-5 (metil-5 piridil-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino $[1,4]$ $[2,3-c]$ pirrol y de 6,6 g de clorhidrato de clorocarbonil-1 metil-4 piperazina en 55 cm³ de cloruro de metileno, se agrega sucesivamente 6,2 cm³ de trietilamina y después 27,5 cm³ de piridina anhidra. La mezcla reaccional se calienta a continuación a reflujo durante 6 horas. Después de enfriada se agrega a la misma 150 cm³ de agua y 50 cm³ de cloruro de metileno. La fase acuosa se decanta y se lava con 50 cm³ de

5 cloruro de metileno. Se reunen las fases orgánicas y se lavan por decantación sucesivamente con 2 veces 50 cm³ de agua, 50 cm³ de sosa normal y después 2 veces 50 cm³ de agua. Después de secada en sulfato sódico y tratada con negro decolorante, se evapora la fase orgánica en seco a presión reducida. Por recristalización del residuo en 40 cm³ de acetonitrilo, se obtiene 2,8 g de (metil-4 piperazinil-1) carbonilo-xi-5 (metil-5 piridil-2)-6 oxo-7 tetrahydro-2,3,6,7 5H-oxatiinno [1,4] [2,3-c] pirrol que funde a 183° C.

10 El hidroxil-5 (metil-5 piridil-2)-6 oxo-7 tetrahydro-2,3,6,7 5H-oxatiinno [1,4] [2,3-c] pirrol puede prepararse por acción de 0,94 g de borohidruro de potasio sobre 4,6 g de (metil-5 piridil-2)-6 dioxo-5,7 tetrahydro-2,3,6,7 5H-oxatiinno [1,4] [2,3-c] pirrol en 35 cm³ de metanol a una temperatura próxima a 30°C. Se obtiene así 3,1 g de hidroxil-5 (metil-5 piridil-2)-6 oxo-7 tetrahydro-2,3,6,7 5H-oxatiinno [1,4] [2,3-c] pirrol que funde a 183°C.

15 El (metil-5 piridil-2)-6 dioxo-5,7 tetrahydro-2,3,6,7 5H-oxatiinno [1,4] [2,3-c] pirrol puede prepararse por acción de 2,16 g de amino-2 metil-5 piridina sobre 3,44 g de anhídrido-5,6, oxatiinno-1,4 dicarboxílico-2,3 en 1 cm³ de óxido de fenilo a una temperatura próxima a 200°C. Se obtiene así 2,5 g de (metil-5 piridil-2)-6 dioxo-5,7 tetrahydro-2,3,6,7 5H-oxatiinno [1,4] [2,3-c] pirrol que funde a 155°C.

25 Ejemplo 5 -

Operando como en el ejemplo 4, pero a partir de 3 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-?) -6 hidroxil-5 oxo-7 tetrahydro-2,3,6,7 5H-oxatiinno [1,4] [2,3-c] pirrol y de 5,33 g de clorhidrato de clorocarbonil-1 metil-4 piperazina en 45 cm³ de cloruro de metileno, en presencia de 5 cm³ de trietila-

30

mina y de 22 cm³ de piridina, se obtiene 2,1 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6(metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatiinno [1,4] [2,3-c] pirrol que funde a 308°C con descomposición.

5 El (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 hidroxil-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatiinno [1,4] [2,3-c] pirrol puede prepararse por acción de 0,54 g de borohidruro potásico sobre 3,59 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatiinno [1,4] [2,3-c] pirrol en 10 30 cm³ de metanol, a una temperatura próxima a 30°C. Se obtiene así 3,06 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 hidroxil-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatiinno [1,4] [2,3-c] pirrol que funde a 277°C.

15 El (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 dioxo-5,7 tetrahidro 2,3,6,7 5H-oxatiinno [1,4] [2,3-c] pirrol puede prepararse caldeando a una temperatura próxima a 60°C una solución de 3,44 g de anhídrido del ácido dihidro-5,6 oxatiinno-1,4 dicarboxílico-2,3 con 2,86 g de N-hidroxisuccinimida en 100 cm³ de dimetilformamida anhidro. Tras 18 horas de caldeo, 20 se agrega a la mezcla reaccional 3,6 g de amino-2 cloro-7 naftiridina-1,8 y 8 g de dicitclohexilcarbodiimida. La mezcla reaccional se caldea después a una temperatura próxima a 75°C durante 24 horas. Tras enfriamiento, se agrega 1 cm³ de agua a la mezcla reaccional, después se separa el producto insoluble por filtración y se lava con 100 cm³ de cloruro de metileno. Se agrega entonces al filtrado orgánico 100 cm³ de 25 agua y el producto que se insolubiliza se separa por filtración, después se lava con 200 cm³ de cloruro de metileno. Tras 30 secado, se obtiene 4,4 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatiinno [1,4] [2,3-c] pi-

rrrol que funde a 264°C.

La amino-2 cloro-7 naftiridina-1,8 puede prepararse según el método descrito por S. CARBONI et coll., Gazz. Chem. Ital. 96, 1456 (1.966).

5

Ejemplo 6

Operando como en el ejemplo 4 pero a partir de 3,54 g de hidroxil-5 (nitro-5 piridil-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4] [2,3-e] pirrol y de 7,2 g de clorhidrato de clorocarbonil-1 metil-4 piperazina en 60 cm³ de cloruro de metileno en presencia de 6,75 cm³ de trietilamina y de 30 cm³ de piridina anhidro, se obtiene 3 g de (metil-4 piperazinil-1) carbonilo-5 (nitro-5 piridil-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4] [2,3-e] pirrol que funde a 230°C.

10

15

El hidroxil-5 (nitro-5 piridil-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4] [2,3-e] pirrol puede prepararse por acción de 1,08 g de borohidruro potásico sobre 5,86 g de (nitro-5 piridil-2)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4] [2,3-e] pirrol en 80 cm³ de metanol a una temperatura próxima a 30°C. Se obtiene así 4,8 g de hidroxil-5 (nitro-5 piridil-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4] [2,3-e] pirrol que funde a 272°C.

20

25

El (nitro-5 piridil-2)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4] [2,3-e] pirrol puede prepararse por acción de 2,78 g de amino-2 nitro-5 piridina sobre 3,44 g de anhídrido del ácido dihidro-5,6 oxatino-1,4 dicarboxílico-2,3 en 15 cm³ de óxido de fenilo a una temperatura próxima a 200°C. Se obtiene así 3,9 g de (nitro-5 piridil-2)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4] [2,3-e] pirrol que funde a 226°C.

30

La amino-2 nitro-5 piridina puede prepararse según el método descrito por D. J. COLLINS, J. Chem. Soc. (1.963) 1337.

Ejemplo 7 -

5 Operando como en el ejemplo 4 pero a partir de 3,53 g de hidroxil-5 (nitro-3 fenil)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino $[1,4] [2,3-c]$ pirrol y de 7,2 g de clorhidrato de clorocarbonil-1 metil-4 piperazina en 60 cm³ de cloruro de metileno en presencia de 6,75 cm³ de trietilamina y 10 de 30 cm³ de piridina anhidro se obtiene 2,9 g de (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-5 (nitro-3 fenil)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino $[1,4] [2,3-c]$ pirrol que funde a 170°C.

15 El hidroxil-5 (nitro-3 fenil)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino $[1,4] [2,3-c]$ pirrol puede prepararse por acción de 1,19 g de borohidruro potásico sobre 6,42 g de (nitro-3 fenil)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino $[1,4] [2,3-c]$ pirrol en 88 cm³ de metanol a una temperatura próxima a 30°C. Se obtiene así 6 g de hidroxil-5 (nitro-3 20 fenil)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino $[1,4] [2,3-c]$ pirrol que funde a 110°C, después a 222°C.

25 El (nitro-3 fenil)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino $[1,4] [2,3-c]$ pirrol puede prepararse por acción de 2,76 g de nitro-3 anilina sobre 3,44 g de anhídrido del ácido dihidro-5,6 oxatino-1,4 dicarboxílico-2,3 en 15 cm³ de óxido de fenilo a una temperatura próxima a 220°C. Se obtiene así 3,7 g de (nitro-3 fenil)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino $[1,4] [2,3-c]$ pirrol que funde a 166°C.

Ejemplo 8 -

30 Operando como en el ejemplo 4 pero a partir de 5 g

de hidroxí-5 (naftiridina-1,8 il-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatínno [1,4] [2,3-c] pirrol y de 13,2 g de clorhidrato de clorocarbonil-1 metil-4 piperazina en 69 cm³ de cloruro de metileno en presencia de 13,7 cm³ de trietilamina y de 50 cm³ de piridina anhidro, se obtiene 3,28 g de (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-5 (naftiridina-1,8 il-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatínno [1,4] [2,3-c] pirrol que funde a 263°C con descomposición.

El hidroxí-5 (naftiridina-1,8 il-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatínno [1,4] [2,3-c] pirrol puede prepararse por acción de 0,79 g de borohidruro potásico sobre 4,49 g de (naftiridina-1,8 il-2)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatínno [1,4] [2,3-c] pirrol en 50 cm³ de metanol a una temperatura próxima a 30°C. Se obtiene así 3 g de hidroxí-5 (naftiridina-1,8 il-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatínno [1,4] [2,3-c] pirrol que funde a 162°C.

El (naftiridina-1,8 il-2)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatínno [1,4] [2,3-c] pirrol puede prepararse caldeando a una temperatura próxima a 60°C una solución de 6,88 g de anhídrido del ácido dihidro-5,6 oxatínno-1,4 dicarboxílico-2,3 con 5,72 g de N-hidroxisuccinimida en 200 cm³ de dimetilformamida anhidro. Tras 20 horas de caldeo se agrega a la mezcla reaccional 5,8 g de amino-2 naftiridina-1,8 y 24,72 g de dicitclohexilcarbodiimida. La mezcla reaccional se caldea después a una temperatura próxima a 75°C durante 27 horas. Tras enfriamiento se separa producto insoluble por filtración y se lava por 4 veces 50 cm³ de cloruro de metileno. Se agrega entonces 700 cm³ de óxido de isopropilo al filtrado orgánico y el producto que precipita se separa por filtración, después se lava con 2 veces 150 cm³ de óxido de isopropilo.

Tras secado se obtiene 11 g de (naftiridina-1,8 il-2)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4] [2,3-c] pirrol que funde a 200°C, después a 227°C.

La amino-2 naftiridina-1,8 puede prepararse por el método descrito por W.W. PAUDLER y T.J. KRESS, J. Org. Chem., 33, 1384 (1.968).

Ejemplo 9 -

Operando como en el ejemplo 4 pero a partir de 2,44 g de hidroxil-5 (metoxil-6 piridazinil-3)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4] [2,3-c] pirrol y de 6,05 g de clorhidrato de clorocarbonil-1 metil-4 piperazina en 50 cm³ de cloruro de metileno; en presencia de 7,1 cm³ de trietilamina y de 24,5 cm³ de piridina anhidro se obtiene 2,32 g de (metil-4 piperazinil-1) carboniloxil-5 (metoxil-6 piridazinil-3)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4] [2,3-c] pirrol que funde a 194°C.

El hidroxil-5 (metoxil-6 piridazinil-3)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4] [2,3-c] pirrol puede prepararse por acción de 1,05 g de borohidruro potásico sobre 6,2 g de (metoxil-6 piridazinil-3)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4] [2,3-c] pirrol en 63 cm³ de metanol a una temperatura próxima a 25°C. Se obtiene así 2,44 g de hidroxil-5 (metoxil-6 piridazinil-3)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4] [2,3-c] pirrol que funde a 165°C.

El (metoxil-6 piridazinil-3)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4] [2,3-c] pirrol puede prepararse caldeando a una temperatura próxima a 60°C una solución de 3,44 g de anhídrido del ácido dihidro-5,6 oxatino-1,4 dicarboxílico-2,3 con 2,86 g de N-hidroxisuccinimida en 100 cm³ de dimetilformamida anhidro. Tras 19 horas de caldeo

se agrega a la mezcla reaccional 3,52 g de amino-3 metoxi-6 piridazina y 12,36 g de dicitclohexilcarbodiimida. Se caldea después la mezcla reaccional a una temperatura próxima a 75°C durante 8 horas. Tras enfriamiento se separa un producto insoluble por filtración y se lava por 3 veces 25 cm³ de cloruro de metileno. Se agrega entonces al filtrado orgánico 300 cm³ de cloruro de metileno. Esta solución se lava después 4 veces por decantación con 200 cm³ de agua, después la fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se conduce a sequedad. El residuo obtenido se recupera por 300 cm³ de óxido de isopropilo y el insoluble se separa por filtración. Tras secado se obtiene 6,3 g de (metoxi-6 piricazinil-3)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4/ [2,3-c] pirrol que funde a 157°C.

La amino-3 metoxi-6 piridazina puede prepararse por el método descrito por J. H. CLARK y Coll., J. Am. Chem. Soc., 80, 980 (1.958).

Ejemplo 10 -

Operando como en el ejemplo 4 pero a partir de 3,5 g de hidroxil-5 (metil-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4/ [2,3-c] pirrol y de 8,15 g de clorhidrato de clorocarbonil-1 metil-4 piperazina en 70 cm³ de cloruro de metileno en presencia de 9,5 cm³ de trietilamina y de 35 cm³ de piridina anhidro se obtiene 1,30 g de (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-5 (metil-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4/ [2,3-c] pirrol que funde a 258°C.

El hidroxil-5 (metil-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4/ [2,3-c] pirrol puede prepararse por acción de 0,69 g de borohidruro potásico sobre

4,7 g de (metil-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 dioxo-5,7 tetra-
hidro-2,3,6,7 5H-oxatiinno [1,4] [2,3-c] pirrol en 50 cm³ de
metanol a una temperatura próxima a 25°C. Se obtiene así 3,6
g de hidroxil-5 (metil-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 oxo-7 tetra-
5 hidro-2,3,6,7 5H-oxatiinno [1,4] [2,3-c] pirrol que funde a
260°C.

El (metil-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 dioxo-5,7 tetra-
hidro-2,3,6,7 5H-oxatiinno [1,4] [2,3-c] pirrol puede prepa-
rarse operando como en el ejemplo 9 pero a partir de una so-
lución de 3,44 g de anhídrido del ácido dihidro-5,6 oxatiinno-
1,4 dicarboxílico-2,3 y de 2,86 g de N-hidroxisuccinimida en
10 100 cm³ de dimetilformamida anhidro a la cual se agrega 3,18
g de amino-2 metil-7 naftiridina-1,8 y 8,23 g de dicitclohe-
xilcarbodiimida. Se obtiene así 4,2 g de (metil-7 naftiridina-
1,8 il-2)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatiinno [1,4]
15 [2,3-c] pirrol que funde a 233°C con descomposición.

La amino-2 metil-7 naftiridina-1,8 puede preparar-
se por el método descrito por E.V. BROWN, J. Org. Chem., 30,
1.607 (1.965),

20 Ejemplo 11 -

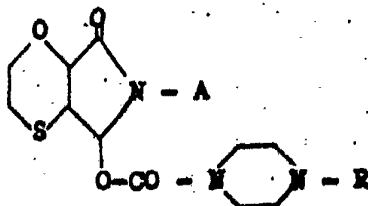
Operando de la misma manera, a partir de las mate-
rias primas convenientes, puede prepararse el (alil-4 piperazi-
nil-1) carboniloxi-5 (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 oxo-7
tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatiinno [1,4] [2,3-c] pirrol que fun-
de a 254°C.
25

N O T A

=====
Descrita suficientemente la naturaleza del invento,
así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacer-
se constar que las disposiciones anteriormente indicadas son

susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Francia con el nº 74 36962 de 7 de noviembre de 1.974; acogiéndose 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 Inven-
ción por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL OXATINNO [1,4] [2,3-c] PIRROL; caracterizándose por lo siguiente:

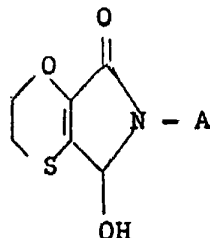
1.- Procedimiento para preparar derivados del oxatinnno [1,4] [2,3-c] pirrol, que corresponden a la fórmula general



en la cual A representa un radical fenilo, piridilo-2, piridinilo-3, quinolilo-2 o naftiridinilo, estos radicales son eventualmente sustituidos por uno o dos átomos o radicales, idénticos o diferentes, seleccionados entre los átomos de halogeno y los radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, alquiloilo donde la parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono y nitro, y el símbolo R representa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, alquenilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono o alquinilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, así como sus sales de adición con los ácidos, caracterizado porque se hace reaccionar una clorocarbonilopiperazina de fórmula general:



en la cual R se define como anteriormente, con un derivado del oxatiinno [1,4] [2,3-c] pirrol de fórmula general:



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

2).- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar una clorocarbonilpiperazina definida como anteriormente, sobre una sal alcalina, eventualmente preparada in situ, de un derivado del oxatiinno [1,4] [2,3-c] pirrol definido como anteriormente operando en un disolvente orgánico, y después se transforma, eventualmente, el producto obtenido en sal de adición con un ácido.

15 3).- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar una sal de una clorocarbonilpiperazina definida como anteriormente sobre un derivado del oxatiinno [1,4] [2,3-c] pirrol definido como anteriormente, en presencia de piridina y eventualmente en presencia de una base orgánica terciaria, y después se transforma, eventualmente, el producto obtenido en una sal de adición con un ácido.

2) 4).- Procedimiento para preparar derivados del oxatiinno [1,4] [2,3-c] pirrol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 21 hojas escritas a máquina
por una sola cara.

Madrid, - 7 NOV. 1975

RHONE-POULENC INDUSTRIES.

~~J. GÓMEZ AGUILO Y MODET~~
p. p. Firmado: J. Suarez Diaz

Jesús Suárez