



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	A1
	21		
	22	FECHA DE PRESENTACION	

446.762
7-4-76

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
75 10756	7 de abril de 1975	FRANCIA
76 03773	11 de febrero de 1976	FRANCIA
76 03774	11 de febrero de 1976	FRANCIA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--------------------------------	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN COMPUESTO HETEROCICLICO.

1977

71 SOLICITANTE (S)

RHONE-POULENC INDUSTRIES.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

22 Avenue Montaigne, Paris 8ème, Francia.

72 INVENTOR (ES)

Claude COTREL, Ing. Cornel CRISAN, Ing. Claude JEANMART, Ing. André LEGER Chi.

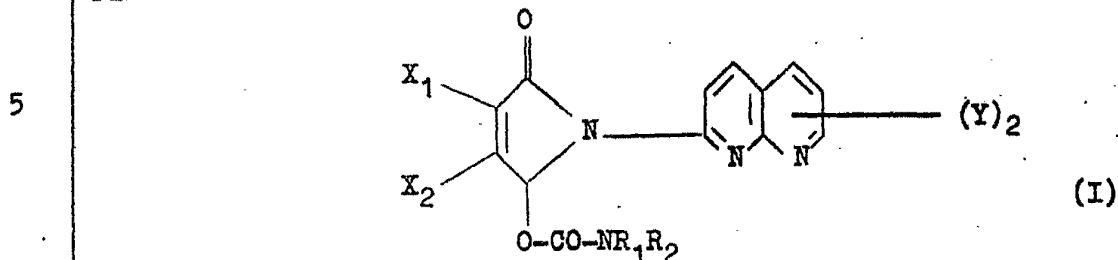
73 TITULAR (ES)

.....

74 REPRESENTANTE

GOMEZ-ACEBO

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de nuevos compuestos heterocíclicos de fórmula general



y sus sales de adición con los ácidos.

10 En la fórmula general (I), los símbolos X_1 y X_2 forman con el núcleo pirrolina un núcleo isocindolina (eventualmente sustituido por uno o dos átomos o radicales, idénticos o diferentes, seleccionados entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo que contienen 1 a 4 átomos de carbono, alquiloaloxilos cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, nitro y trifluorometilo), dihidro-6,7 5H-pirrolol [3,4-b] pirazina, dihidro-6,7 5H-pirrolol [3,4-b] piridina o tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4] [2,3-c]pirrol, representando los símbolos Y átomos o radicales, idénticos o diferentes, seleccionados entre los átomos de hidrógeno y de halógeno y los radicales alquilo que contienen 1 a 4 átomos de carbono, alquiloaloxilos cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono y ciano, y representando los símbolos R_1 y R_2 , idénticos o diferentes, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene 1 a 12 átomos de carbono (eventualmente sustituido por un radical hidróxi, alquiloaloxilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, amino, monoalquilamino cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino del cual cada parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo formar los radicales alquilo con el átomo de nitrógeno al cual van unidos un heterociclo saturado de

15

20

25

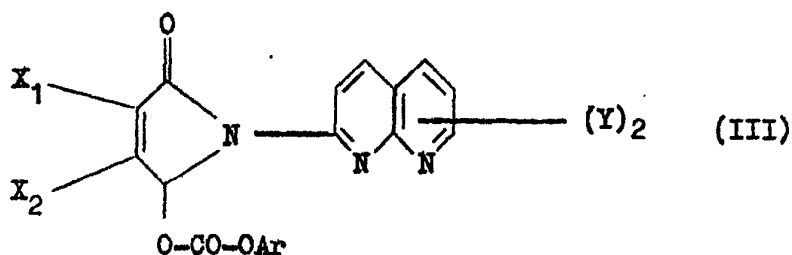
30

5 ó 6 eslabones, o alquiloxicarbonilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono), un radical alcenilo que contiene 3 ó 4 átomos de carbono, alcinilo que contiene 3 ó 4 átomos de carbono o cicloalquilo que contiene 3 a 6 átomos de carbono, o bien R_1 y R_2 forman juntamente con el átomo de nitrógeno al cual van unidos un heterociclo saturado de 5 ó 6 eslabones que contiene eventualmente un segundo heteroátomo seleccionado entre el oxígeno y el azufre.

Según la invención, los nuevos productos de fórmula general (I) pueden obtenerse por acción de una amina de fórmula general



en la cual R_1 y R_2 se definen como anteriormente, sobre un carbonato mixto de fórmula general



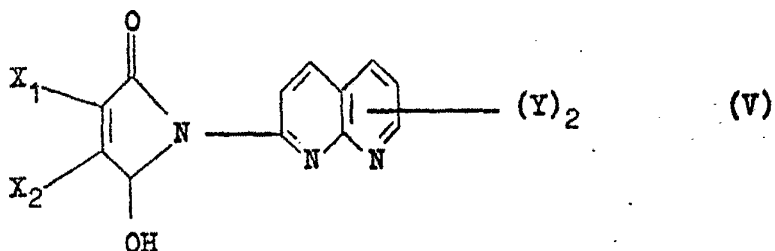
en la cual X_1 , X_2 e Y se definen como anteriormente y Ar representa un radical fenilo (eventualmente sustituido por un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono o un radical nitro).

Generalmente la reacción se efectúa en un disolvente orgánico anhidro tal como acetonitrilo o dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 20 y 100°C.

El carbonato mixto de fórmula general (III) puede obtenerse por acción de un cloroformiato de fórmula general



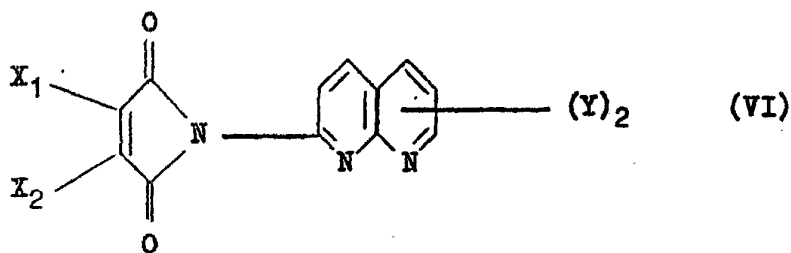
en la cual Ar es definido como anteriormente, sobre un derivado de fórmula general



10 en la cual los símbolos X_1 , X_2 e Y se definen como anteriormente.

15 Generalmente la reacción se efectúa en un disolvente orgánico básico tal como la piridina y a una temperatura comprendida con preferencia entre 0 y 60°C.

El producto de fórmula general (V) puede obtenerse por reducción parcial de una imida de fórmula general



25 en la cual X_1 , X_2 e Y se definen como anteriormente.

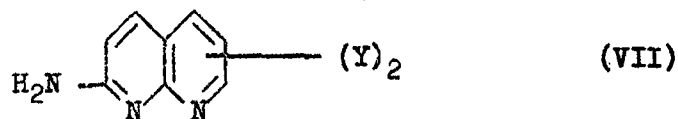
Generalmente la reacción se efectúa por medio de un borohidruro alcalino operando en solución orgánica o hidroorgánica, por ejemplo en una mezcla dioxano-agua, dioxano-metanol, metanol-agua, etanol-agua o tetrahidrofurano-metanol.

30 La reducción parcial de un producto de fórmula general (VI) en la cual los símbolos X_1 y X_2 forman junto con el

núcleo pirrolina un núcleo isoindolina que es sustituido como se indica anteriormente, dihidro-6,7 5H-pirrolol [3,4-b] piridina o tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatiino [1,4][2,3-c] pirrol puede conducir a productos isómeros que pueden separarse por métodos físico-químicos tales como la cristalización fraccionada o la cromatografía.

La imida de fórmula general (VI) puede obtenerse por acción de una amino-2 naftiridina de fórmula general

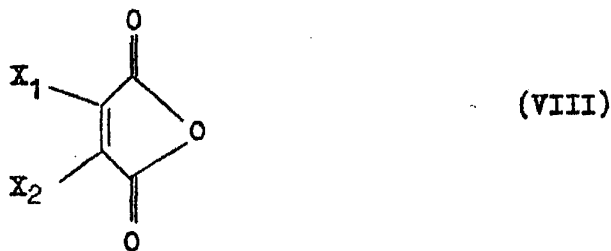
10



15

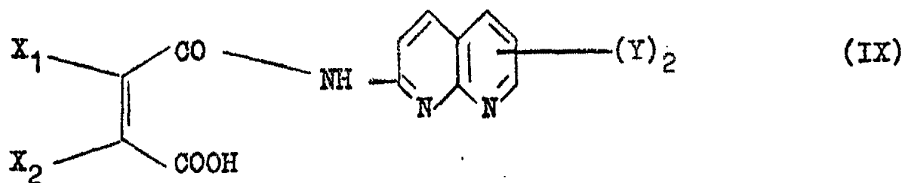
en la cual Y se define como anteriormente, sobre un anhídrido de fórmula general

20



en la cual X₁ y X₂ se definen como anteriormente, pasando eventualmente por intermedio de un producto de fórmula general

25



30

en la cual X₁, X₂ e Y 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 por caldeo en un disolvente orgánico tal como etanol, ácido acético, dimetilformamida, acetonitrilo, óxido de fenilo o en dimetilformamida en presencia de dicitclohexilcarbodiimida y de N-hidroxisuccinimida.

Generalmente la ciclización del producto de fórmula general (IX) en producto de fórmula general (VI) puede efectuarse o bien por caldeo con cloruro de acetilo en ácido acético o anhídrido acético, o bien por acción de un agente de condensación tal como dicitclohexilcarbodiimida en dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 20 y 100°C, o por acción de cloruro de tionilo o de oxiclорuro de fósforo eventualmente en solución en un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno o cloroforno.

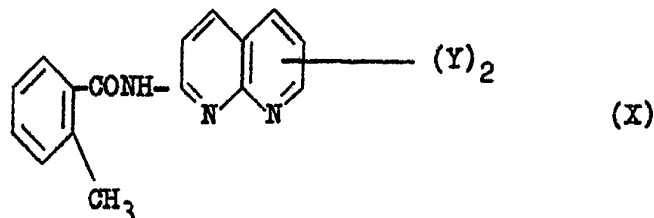
El anhídrido del ácido pirazinadicarboxílico-2,3 puede prepararse según el método descrito por S. Gabriel et A. Sonn, Chem. Ber. 40, 4850 (1907), el del ácido piridinadicarboxílico-2,3 según el método descrito por F.F. Blicke et E.L. Jenner, J. Amer. Chem. Soc. 64, 1741 (1942) y el del ácido dihidro-5,6 oxatino-1,4 dicarboxílico-2,3 según el método de P. ten Haken, J. Het. Chem. 7, 1211 (1970).

Los productos de fórmula general (V) en la cual los símbolos X₁ y X₂ forman con el núcleo pirrolino un núcleo isoindolina que es sustituido como se indica anteriormente, pueden igualmente prepararse según uno de los métodos siguientes.

a) cuando el núcleo isoindolina sea sustituido por un átomo de halógeno o un radical alquilo que contenga 1 a 4 átomos de carbono o nitro, acción de una amino-2 naftiridina de fórmula general (VII) sobre un halogenuro del ácido o-toluico sustituido por un átomo de halógeno o un radical alquilo que

contiene 1 a 4 átomos de carbono o nitro para obtener un producto de fórmula general:

5



10

en la cual Y se define como anteriormente y el núcleo fenilo es sustituido como se indica anteriormente, que es ciclizado bien sea por medio de N-bromosuccinimida en presencia de azodiisobutironitrilo o por intermedio de un gem-diéster en medio hidrogénico, o bien por intermedio de un derivado diclorometilado;

15

b) cuando el núcleo isoindolina es sustituido por un radical nitro, nitración de un producto de fórmula general (V) en la cual el núcleo fenilo no es sustituido;

20

c) cuando el núcleo isoindolina es sustituido por un átomo de halógeno, sustitución del radical nitro de un producto de fórmula general (V) por un átomo de halógeno por intermedio de una sal de diazonio.

25

Los nuevos productos de fórmula general (I) pueden purificarse eventualmente por métodos físicos (tales como la cristalización o la cromatografía) ó químicos (tales como la formación de sales, cristalización de éstas y después descomposición en medio alcalino).

30

Los productos de fórmula general (I) en la cual los símbolos R_1 y R_2 representan un radical alquilo sustituido por un radical amino, mono-alquilamino o dialquilamino cuyos radicales alquilos forman eventualmente con el átomo de nitrógeno al cual van unidos un heterociclo, pueden transformarse en sales

de adición con los ácidos por acción de los nuevos productos sobre ácidos en disolventes apropiados.

Los nuevos productos según la invención así como sus sales cuando existen presentan propiedades farmacológicas interesantes. Se muestran particularmente activos como tranquilizantes, hipnógenos, anticonvulsivos y descontracturantes.

En el animal (ratón) se han mostrado activos a dosis comprendidas entre 0,1 y 10 mg/kg p.o. en particular en las pruebas siguientes:

- 10 - batalla eléctrica según una técnica próxima a la de Tedeschi et coll., J. Pharmacol., 125, 28 (1959),
- convulsión con pentetrazol según una técnica próxima a la de Everett et Richards, J. Pharmacol., 81, 402 (1944),
- electrochoque supramáximo según la técnica de Swinyard et coll., J. Pharmacol., 106, 319 (1952),
- 15 - mortandaz con estriónina según una técnica próxima a la de F. Barzagli et coll., Arzneimittel Forschung, 23, 683 (1973), y
- actividad locomotriz según la técnica de Courvoisier, Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes, Tours, 8-13 juin
- 20 1959 et Julou, Bulletin de la Société de Pharmacie de Lille, nº 2, janvier 1967, page 7.

Por otra parte, solo presentan una escasa toxicidad, su dosis letal 50 % (DL₅₀) es generalmente superior a 300 mg/kg p.o. en el ratón.

De un interés muy particular son los productos de fórmula general (I) en la cual X₁ y X₂ forman junto con el núcleo pirrolina un núcleo isoindolina (eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un radical trifluormetilo), un núcleo dihidro-6,7 5H-pirrólo [3,4-b] pirazina, o un núcleo dihidro-6,7 5H-pirrólo [3,4-b] piridina, Y representa un átomo de halógeno

en posición -7, R_1 representa un radical alquilo que contiene 1 a 6 átomos de carbono (eventualmente sustituido por un radical fenilo, alquilo oxilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino del cual cada parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono o alquilo oxicarbonilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono), alcenilo que contiene 3 ó 4 átomos de carbono ó cicloalquilo que contiene 3 a 6 átomos de carbono y R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, o bien R_1 y R_2 forman junto con el átomo de nitrógeno al cual van unidos un heterociclo de 5 ó 6 eslabones de cadena que contiene eventualmente un átomo de oxígeno.

Mas especialmente interesante son los productos de fórmula general (I) en la cual:

X_1 y X_2 forman con el núcleo pirrolina un núcleo isoindolina, Y representa un átomo de cloro en posición -7,

R_1 representa un radical alquilo que contiene 1 a 6 átomos de carbono (eventualmente sustituido por un radical fenilo), alcenilo que contiene 3 ó 4 átomos de carbono o cicloalquilo que contiene 3 a 6 átomos de carbono,

R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono,

ó bien R_1 y R_2 forman junto con el átomo de nitrógeno al cual van unidos un heterociclo saturado de 5 ó 6 eslabones que contienen eventualmente un átomo de oxígeno.

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

Ejemplo 1

A una suspensión de 8,62 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarbonilo xilo-3 isoindolinona-1 en 200 cm³ de ace-

tonitrilo se agrega, a una temperatura próxima a los 20°C, 4,4 cm³ de una solución acuosa de metil-amina al 40 % (p/v). Al cabo de 2 horas se filtra el precipitado formado, se lava con 60 cm³ de acetonitrilo y después con 60 cm³ de éter etílico. Se obtiene 7,65 g de un producto que se recristaliza en 140 cm³ de dimetilformamida. Se obtiene así 6,15 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 metilaminocarboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 260°C.

La (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3 isoindolinona-1 de partida puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 86,5 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 hidroxil-3 isoindolinona-1 en 980 cm³ de piridina, se agrega 126 g de cloroformiato de fenilo manteniendo la temperatura en las proximidades de los 25°C. Se agita a continuación la mezcla reaccional durante 3 horas a una temperatura próxima a los 20°C y después se vierte en 9000 cm³ de agua helada. El producto que cristaliza se separa por filtración, se lava con 6 veces 500 cm³ de agua y después con 3 veces 200 cm³ de acetonitrilo. Tras el secado se obtiene 96,7 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 235°C con descomposición.

La (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 hidroxil-3 isoindolinona-1 puede prepararse agregando 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 cm³ de dioxano y 26,4 cm³ de una solución acuosa saturada de fosfato disódico, enfriándola exteriormente por un baño de hielo. Después de 14 horas de agitación, se deja llegar a una temperatura próxima a los 20°C, se agita de nuevo durante 2 horas, y después se agrega 400 cm³ de solución

acuosa saturada de fosfato disódico. El precipitado formado se separa por filtración y después se lava con 225 cm³ de agua fría. Tras el secado en aire se obtiene 17,5 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 hidroxí-3 isocindolinona-1 que funde a 248°C.

5

La (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 ftalimida puede prepararse calentando a reflujo una mezcla de 26,3 g de (hidroxí-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 ftalimida con 79 cm³ de oxícloruro de fósforo y de 3,5 cm³ de dimetilformamida, hasta el final del desprendimiento gaseoso. Tras el enfriamiento, se vierte la mezcla reaccional sobre 650 cm³ de agua helada sin sobrepasar los 25°C. El producto obtenido es separado por filtración, lavado por 150 cm³ de agua y secado hasta el peso constante. Se obtiene así 24,1 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 ftalimida que funde a 268°C.

10

15

La (hidroxí-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 ftalimida puede prepararse por caldeo a reflujo durante 3 horas de una mezcla de 25 g de amino-2 hidroxí-7 naftiridina-1,8 con 70 g de anhídrido ftálico en 1400 cm³ de ácido acético. Tras el enfriamiento, se separa un insoluble por filtración. Los cristales obtenidos son filtrados, lavados sucesivamente por 60 cm³ de éter, 90 cm³ de agua, 120 cm³ de una solución saturada de bicarbonato sódico y por último por 60 cm³ de agua. Se seca hasta un peso constante y se obtiene así 17 g de (hidroxí-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 ftalimida que funde a 370°C.

20

25

La amino-2 hidroxí-7 naftiridina-1,8 puede prepararse según el método descrito por S. Carboni et coll., Gazz. Chim. Ital, 95, 1498 (1965).

Ejemplo 2

30

Operando como en el ejemplo 1, pero a partir de 12,93g

de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3 isoindolinona-1 y de 8,7 cm³ de n-butilamina en 300 cm³ de acetonitrilo, se obtiene 8,7 g de n-butilaminocarboniloxi-3 (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 isoindolinona-1 que funde a 152°C.

5 Ejemplo 3

Operando como en el ejemplo 1 pero a partir de 8,62 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3 isoindolinona-1 y de 6 cm³ de piperidina en 200 cm³ de acetonitrilo, se obtiene 6,5 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 piperidino-carboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 223°C.

10 Ejemplo 4

Operando como en el ejemplo 1 pero a partir de 17,24 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3 isoindolinona-1 y de 6,24 cm³ de dietilamino-2 etilamina en 400 cm³ de acetonitrilo, se obtiene, tras dos recristalizaciones en isopropanol, 8 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 (dietilamino-2 etilamino) carboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 167°C.

15 Ejemplo 5

Operando como en el ejemplo 1, pero a partir de 8,6 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3 isoindolinona-1 y 9 cm³ de una solución acuosa al 33 % de etilamina (p/v) (d = 0,92) en 200 cm³ de acetonitrilo, se obtiene 4,1 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 etilaminocarboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 212-215°C.

20 Ejemplo 6

Operando como en el ejemplo 1, pero a partir de 8,6 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3 isoindolinona-1 y de 8,75 cm³ de una solución acuosa de propilamina al 40 % (p/v), en 200 cm³ de acetonitrilo, se obtiene 4,7 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 propilaminocarboniloxi-3 isoindoli-

30

nona-1 que funde a 208-209°C.

Ejemplo 7

5 Se calienta a 65°C hasta la disolución una mezcla de 8,6 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3 isoindolinona-1 y 40 cm³ de sec-butilamina. Se diluye a continuación la mezcla reaccional por 240 cm³ de óxido de isopropilo. Se separa por filtración el precipitado formado y se recristaliza en 60 cm³ de acetonitrilo. Se obtiene así 3 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 sec-butilaminocarboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 220-222°C.

10

Ejemplo 8

15 Operando como en el ejemplo 1, pero a partir de 8,6 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3 isoindolinona-1 y de 5,2 g de pentilamina en 200 cm³ de acetonitrilo, se obtiene 4 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 pentilaminocarboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 150-151°C.

15

Ejemplo 9

20 A una suspensión de 4,3 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3 isoindolinona-1 en 43 cm³ de acetonitrilo, se agrega 2,85 g de ciclopropilamina y la suspensión obtenida es agitada durante 20 horas a una temperatura próxima de 20°C. Se añade a continuación 85 cm³ de óxido de isopropilo y después se separa el producto insoluble por filtración y se lava 2 veces con 10 cm³ de óxido de isopropilo. Por recristalización en 130 cm³ de acetonitrilo, se obtiene 3,2 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 ciclopropilaminocarboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 220°C.

25

Ejemplo 10

30 Operando como en el ejemplo 9 pero a partir de 4,3 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3 isoindol

30

linona-1 y de 4,95 g de ciclohexilamina en 43 cm³ de acetonitrilo, se obtiene, después de la recristalización en acetonitrilo, 2,5 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 ciclohexilaminocarboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 216°C.

5 Ejemplo 11

Operando como en el ejemplo 9, pero a partir de 4,3 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3 isoindolinona-1 y de 4,25 g de ciclopentilamina en 43 cm³ de acetonitrilo, se obtiene, tras recristalización en acetonitrilo, 2,5 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 ciclopentilaminocarboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 238°C.

10 Ejemplo 12

Operando como en el ejemplo 1 pero a partir de 4,3 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3 isoindolinona-1 y de 2,85 g de alilamina en 43 cm³ de acetonitrilo, se obtiene, tras recristalización en acetonitrilo, 2,5 g de alilaminocarboniloxi-3 (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 isoindolinona-1 que funde a 202°C.

15 Ejemplo 13

Operando como en el ejemplo 1 pero a partir de 4,3 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3 isoindolinona-1 y de 3,75 g de metoxi-2 etilamina en 43 cm³ de acetonitrilo, se obtiene, tras recristalización en acetonitrilo, 2,5 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 (metoxi-2 etil)aminocarboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 172°C.

20 Ejemplo 14

Operando como en el ejemplo 1, pero a partir de 8,6 g de (cloro-7 naftiridina-1,8-il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3 isoindolinona-1 y de 6,06 g de n.hexilamina en 200 cm³ de acetonitrilo, se obtiene, tras recristalización en 50 cm³ de acetonitrilo,

30

3,2 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 n.hexilaminocarbonilo-
xi-3 isoindolinona-1 que funde a 145-146°C.

Ejemplo 15

5 Se agita durante 4 horas, a una temperatura próxima a los 20°C, una suspensión de 8,62 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3 isoindolinona-1 en 6,8 cm³ de una solución acuosa de dimetilamina al 40 % (p/v) y 200 cm³ de acetónitrilo. Se separa el precipitado por filtración.

10 Se diluye el filtrado por adición de 900 cm³ de agua. El nuevo precipitado que se forma se separa por filtración y después se seca. Los dos precipitados reunidos se disuelven en 500 cm³ de cloruro de metileno y después se filtra la solución en una columna de 110 g de sílice contenido en una columna de 3 cm de diámetro. Se eluye con el mismo disolvente y a continuación se reocrystaliza en 250 cm³ de isopropanol. Se obtiene así 2,86 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 dimetilaminocarboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 217-218°C.

Ejemplo 16

20 A una suspensión de 4,31 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3 isoindolinona-1 en 100 cm³ de acetónitrilo, se agrega 2,26 g de dimetilamino-3 n.propilamina. Se agita durante 2 horas a una temperatura próxima a los 20°C y después se agrega 0,4 g de negro animal. Tras filtración, se agrega 300 cm³ de agua al filtrado. El sólido que se forma es separado por filtración. Se obtiene así 3,4 g de producto bruto que se purifica por cromatografía sobre 30 g de sílice contenido en una columna de 3 cm de diámetro. Se eluye en primer lugar con 13 veces 50 cm³ de cloruro de metileno, y después 12 veces 50 cm³ de una mezcla de cloruro de metileno - acetato de etilo (1-1 en volumen). Todos estos eluatos son rechazados. Se eluye

25

30

por último 24 veces 50 cm³ de una mezcla de acetato de etilo - metanol (1-1 en volumen). Estas últimas fracciones se reúnen y concentran en seco bajo presión reducida (20 mm de mercurio). El residuo es recristalizado en 25 cm³ de isopropanol. Se recoge así 2,1 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 (dimetilamino-3 propilamino) carboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 162°C.

Ejemplo 17

Se caldea a 60°C una mezcla de 8,6 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3 isoindolinona-1 y de 40 cm³ de isobutilamina hasta la obtención de una solución. Tras el enfriamiento, se agrega 120 cm³ de óxido de isopropilo. Se separa el precipitado por filtración, y después se lava por 15 cm³ de óxido de isopropilo. Tras recristalización en 60 cm³ de acetato de etilo, se obtiene 1,8 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 isobutilaminocarboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 200-202°C.

Ejemplo 18

Una suspensión de 4,3 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3 isoindolinona-1 con 3,1 g de N,N,N'-trimetiletlenodiamina en 100 cm³ de acetonitrilo se agita durante 18 horas.

Se caldea a continuación durante 30 minutos a reflujo y después se deja durante 24 horas en reposo. Se separa un producto sólido que se aísla por filtración y se seca.

El filtrado es concentrado en seco y el residuo (5 g) purificado por cromatografía en 100 g de sílice contenido en una columna de 3 cm de diámetro en acetato de etilo.

Se eluye a continuación con sucesivamente 5 veces 100 cm³ de acetato de etilo que se rechaza y después con 8 veces

100 cm³ de una mezcla de acetato de etilo-metanol (1-1 en volumen). Se evaporan estas 8 últimas fracciones bajo presión reducida y se une el residuo al primer producto aislado por filtración y después se disuelve en 100 cm³ de cloruro de metileno.
5 Se lava la fase orgánica por 75 cm³ de agua, se seca en carbonato de potasio, se decolora el negro y se filtra.

El filtrado, llevado en seco, deja un residuo sólido que es triturado en 25 cm³ de óxido de isopropilo, y después con 50 cm³ de agua. Se filtra el producto y después se seca.
10 Se obtiene así 1,2 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 ((N-dimetilamino-2 etil) N-metilamino) carboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 174-176°C.

La N,N,N'-trimetiletilenodiamina puede prepararse según J. von BRAUN, K. HEIDER, F. MULLER, Chem. Ber., 51, 737
15 (1918).

Ejemplo 19 :

Operando como en el ejemplo 1, pero a partir de 4,3 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3 isoindolinona-1 y de 4,28 g de benzilamina en 45 cm³ de acetonitrilo,
20 se obtiene, tras recristalización en 40 cm³ de acetonitrilo, 2,95 g de bencilaminocarboniloxi-3 (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 isoindolinona-1 que funde a 180°C.

Ejemplo 20

A una suspensión de 5,2 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 oxo-7 fenoxicarboniloxi-5 dihidro-6,7 5H-pirrolol[3,4-b]pirazina en 21 cm³ de dimetilformamida anhidra, se agrega una
25 solución de 3,06 g de piperidina en 5 cm³ de dimetilformamida anhidra. A continuación se agita la mezcla reaccional durante 15 minutos a una temperatura próxima a los 25°C y después se
30 agrega 75 cm³ de óxido de isopropilo. El producto insoluble es

separado por filtración, se lava 4 veces con 10 cm³ de óxido de isopropilo y después se trata con 100 cm³ de cloruro de metileno. Se separa por filtración un ligero insoluble y después se lava la solución orgánica obtenida por decantación sucesivamente 2 veces con 25 cm³ de sosa 1N y con 25 cm³ de agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora en seco a presión reducida. Tras recristalización del residuo obtenido en 130 cm³ de acetonitrilo se obtiene 2,25 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 oxo-7 piperidinocarboniloxi-5 dihidro-6,7 5H-pirrólo[3,4-b]pirazina que funde a 249°C.

La (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 oxo-7 fenoxicarboniloxi-5 dihidro-6,7 5H-pirrólo[3,4-b]pirazina puede prepararse agregando, con agitación y manteniendo la temperatura próxima a los 5°C, 9,4 g de cloroformiato de fenilo a una suspensión de 6,3 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 hidroxilo-5 oxo-7 dihidro-6,7 5H-pirrólo[3,4-b]pirazina en 63 cm³ de piridina anhidra. Una vez terminada la adición, se caldea progresivamente la mezcla reaccional hasta los 60°C y se mantiene esta temperatura 1 hora. A continuación se enfría la mezcla reaccional y se vierte en 350 cm³ de agua destilada manteniendo la temperatura próxima a los 10°C. Se separa por filtración el producto insoluble, se lava sucesivamente con 120 cm³ de agua, 40 cm³ de acetonitrilo y 40 cm³ de óxido de isopropilo. Tras el secado se obtiene 7,2 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 oxo-7 fenoxicarboniloxi-5 dihidro-6,7 5H-pirrólo[3,4-b]pirazina que funde a 270°C.

La (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 hidroxilo-5 oxo-7 dihidro-6,7 5H-pirrólo[3,4-b]pirazina puede prepararse agregando, con agitación y manteniendo la temperatura próxima a los 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 volumen). Tras 2 horas de agitación a una temperatura próxima a los 3°C, se separa por filtración el producto insoluble, se lava sucesivamente con 24 cm³ de una mezcla dioxano-metanol (50-50 en volumen), 24 cm³ de agua, 24 cm³ de una mezcla dioxano-metanol (50-50 en volumen) y 12 cm³ de óxido de isopropilo. Tras el secado, se obtiene 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 prepararse agregando progresivamente y a una temperatura próxima a los 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 cm³ de dimetilformamida en 128 cm³ de oxiclорuro de fósforo. Una vez terminada la adición, se caldea a reflujo la mezcla reaccional durante media hora, y después se enfría y se vierte por pequeñas porciones en 1,3 kg de hielo triturado. Se separa por filtración el producto insoluble y después se lava con agua hasta que los licores de lavado estén a un valor pH de 5. Después de secado se obtiene 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 los 340°C con descomposición.

La (hidroxio-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 dioxo-5,7 dihidro-6,7 5H-pirrolo [3,4-b] pirazina puede prepararse caldeando a reflujo una suspensión de 22,4 g de amino-2 hidroxio-7 naftiridina-1,8 y de 23 g de anhídrido del ácido pirazinodicarboxílico-2,3 en 280 cm³ de ácido acético. Tras 1 hora de reflujo se enfría la mezcla reaccional a una temperatura próxima a los 30°C y

después se agrega a la misma 280 cm³ de anhídrido acético. Se calienta nuevamente a reflujo la mezcla reaccional durante 10 minutos, y después se enfría a una temperatura próxima a los 20 °C. Se separa el producto insoluble por filtración y después se lava con 40 cm³ de ácido acético y 200 cm³ de óxido de isopropilo. Después de secado, se obtiene 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 prepararse según el método descrito por S. Carboni et coll., Gazz. Chim. Ital., 95 1498 (1965).

Ejemplos 21 a 39

Operando de la misma manera, a partir de las materias primeras convenientes, pueden prepararse los productos siguientes:

- 21- (Cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 dimetilaminocarboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 218°C;
- 22- (Cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 (morfolino-4) carboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 290°C;
- 23- (Cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 dietilaminocarboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 142-144°C;
- 24- (Cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 N-metil N-etilaminocarboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 184°C;
- 25- (Cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 N-metil N-propilaminocarboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 180°C;
- 26- (Cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 N-butil N-metilaminocarboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 148°C;
- 27- (Cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 N,N-dibutilaminocarboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 136-138°C;
- 28- (Cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 N-metil N-pentilaminocar-

- boniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 135-136°C;
- 29- (Cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 dimetilaminocarboniloxi-5 oxo-7 dihidro-6,7 5H-pirrolo[3,4-b]pirazina que funde a 270°C;
- 5 30- N-butil N-metilaminocarboniloxi-5 (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 oxo-7 dihidro-6,7 5H-pirrolo[3,4-b]pirazina que funde a 234°C;
- 31- (Cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 metoxicarbonilmetilaminocarboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 208-210°C;
- 10 32- n.butilaminocarboniloxi-3 (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 trifluorometil-5 isoindolinona-1 que funde a 120°C y después a 176°C,
- 33- n.butilaminocarboniloxi-3 (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 trifluorometil-6 isoindolinona-1 que funde a 245°C;
- 15 34- n.butilaminocarboniloxi-3 cloro-5 (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 isoindolinona-1 que funde a 228-230°C;
- 35- n.butilaminocarboniloxi-5 (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 oxo-7 dihidro-6,7 5H-pirrolo[3,4-b]pirazina que funde a 264°C;
- 20 36- n.butilaminocarboniloxi-5 (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 oxo-7 dihidro-6,7 5H-pirrolo[3,4-b]piridina que funde a 215°C;
- 37- n.butilaminocarboniloxi-7 (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 oxo-5 dihidro-6,7 5H-pirrolo[3,4-b]piridina que funde a 215°C;
- 25 38- (Cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 ciclohexilaminocarboniloxi-5 oxo-7 dihidro-6,7 5H-pirrolo[3,4-b]pirazina que funde a 264°C;
- 39- n.butilaminocarboniloxi-5 (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino[1,4][2,3-c]pirrol
- 30

que funde a 262^o C.

5

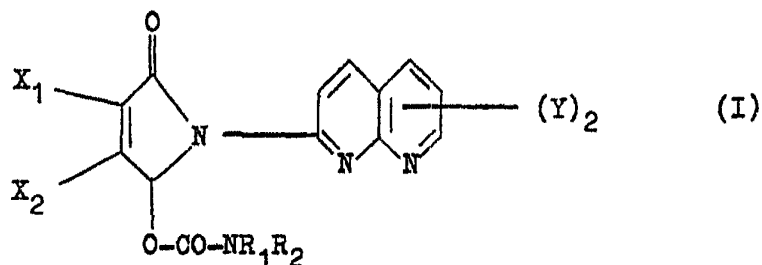
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento de preparación de un compuesto heterocíclico de fórmula general:

5



10 en la cual los símbolos X_1 y X_2 forman con el núcleo pirrolina un núcleo isoindolina (no sustituido o sustituido por uno o dos átomos o radicales, idénticos o diferentes, seleccionados entre los átomos de halógeno o los radicales alquilo que contienen 1 a 4 átomos de carbono, alquiloaloxilos cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, nitro y trifluorometilo), dihidro-6,7

15 5H-pirrololo[3,4-b]pirazina, dihidro-6,7 5H-pirrololo[3,4-b]piridina o tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino[1,4][2,3-c]pirrol, los símbolos Y representan átomos o radicales, idénticos o diferentes, seleccionados entre los átomos de hidrógeno y de halógeno y los radicales alquilo que contienen 1 a 4 átomos de carbono, alquiloaloxilos cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono y ciano, y los símbolos R_1 y R_2 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene 1 a 12 átomos de carbono (eventualmente sustituido por un

20 radical hidroxilo, alquiloaloxilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, amino, monoalquilamino cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino cada una de cuyas partes alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo formar los radicales alquilo con el átomo de nitrógeno al

25 cual van unidos un heterociclo saturado de 5 ó 6 eslabones, o

30

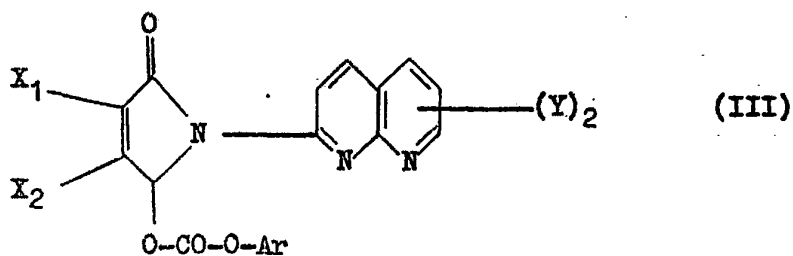
alquilocarbonilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono), un radical alcenilo que contiene 3 ó 4 átomos de carbono, alcinilo que contiene 3 ó 4 átomos de carbono ó cicloalquilo que contiene 3 a 6 átomos de carbono, o bien R₁ y R₂ forman
 5 junto con el átomo de nitrógeno al cual van unidos un heterociclo saturado de 5 ó 6 eslabones que contiene eventualmente un segundo heteroátomo seleccionado entre el oxígeno y el azufre, y eventualmente sus sales de adición con los ácidos, caracteriza

10



en la cual R₁ y R₂ se definen como anteriormente, con un carbonato mixto de fórmula general:

15



20

en la cual X₁, X₂ e Y se definen como anteriormente y Ar representa un radical fenilo (eventualmente sustituido por un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono o un radical nitro) y después se aísla el producto obtenido y eventualmente se le transforma en una sal de adición con un ácido.

25

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de los compuestos de fórmula (I) en la cual los símbolos X₁ y X₂ forman con el núcleo pirrolina un núcleo isoindolina (no sustituido o que porta 1 ó 2 sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y los radica
 30 les alquilos que contienen 1 a 4 átomos de carbono, alquilocarbonilo

cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, nitro y tri-
fluorometilo), los símbolos Y representan átomos o radicales,
idénticos o diferentes, seleccionados entre los átomos de hidró-
geno y de halógeno y los radicales alquilos que contienen 1 a 4
5 átomos de carbono, alquioxilos cuya parte alquilo contiene 1 a
4 átomos de carbono y ciano, y los símbolos R₁ y R₂, idénticos o
diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alqui-
lo que contiene 1 a 12 átomos de carbono (eventualmente sustitui-
do por un radical hidroxilo, alquioxilo cuya parte alquilo contie-
10 ne 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, amino, monoalquilamino cu-
ya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino
del cual cada porción alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono,
pudiendo formar los radicales alquilos con el átomo de nitróge-
no al cual van unidos un heterociclo saturado de 5 ó 6 eslabo-
15 nes), un radical alcenilo que contiene 3 ó 4 átomos de carbono,
un radical alcinilo que contiene 3 ó 4 átomos de carbono, o bien
R₁ y R₂ forman junto con el átomo de nitrógeno al cual van uni-
dos un heterociclo saturado de 5 ó 6 eslaboles que contiene even-
tualmente un segundo heteroátomo seleccionado entre el oxígeno
20 y el azufre, así como sus sales de adición con los ácidos, ca-
racterizado porque se hace reaccionar una amina de fórmula gene-
ral (II) sobre un carbonato mixto de fórmula general (III) en
las cuales R₁, R₂, X₁, X₂ e Y poseen las definiciones correspon-
dientes y Ar se define como en la reivindicación I, y después se
25 aísla el producto obtenido y eventualmente se le transforma en
sal de adición de un ácido.

3*.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la
preparación de los compuestos de fórmula (I) en la cual los sím-
bolos X₁ y X₂ forman con el núcleo pirrolina un núcleo isoindoli-
30 lina (no sustituido o portando 1 ó 2 sustituyentes, idénticos o

diferentes, seleccionados entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo que contienen 1 a 4 átomos de carbono, alquilo-
xilos cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, nitro y trifluorometilo), representando los símbolos Y átomos o
5 radicales, idénticos o diferentes, seleccionados entre los átomos de hidrógeno y de halógeno y los radicales alquilo que
contienen 1 a 4 átomos de carbono, alquilo-
xilos cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono y ciano, uno de los símbolos R_1 ó R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical-
10 alquilo que contiene 1 a 12 átomos de carbono (eventualmente sustituido por un radical hidróxi, alquilo-
xilos cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, amino, monoalquilamino cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, dialquil-
15 amino cada una de cuyas partes alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo formar los radicales alquilo con el átomo de
nitrógeno al cual van unidos un heterociclo saturado de 5 ó 6 eslabones, o alquilo-
xiloxicarbonilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono), un radical alcenilo que contiene 3 ó 4
átomos de carbono, alcinilo que contiene 3 ó 4 átomos de carbono
20 o cicloalquilo que contiene 3 a 6 átomos de carbono, y el otro representa un radical alquilo que contiene 1 a 12 átomos de carbono (sustituido por un radical alquilo-
xiloxicarbonilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono) o un radical cicloal-
quilo que contiene 3 a 6 átomos de carbono, y eventualmente,
25 cuando existan, sus sales de adición con los ácidos, caracterizado porque se hace reaccionar una amina de fórmula general (II) sobre un carbonato mixto de fórmula general (III) en las cuales
 R_1 , R_2 , X_1 , X_2 e Y poseen las definiciones correspondientes y
Ar se define como en la reivindicación 1, y después se aísla el
30 producto obtenido y eventualmente se le transforma en una sal de

adición con un ácido.

4^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de los compuestos de fórmula (I) en la cual los símbolos X₁ y X₂ forman con el núcleo pirrolina un núcleo dihidro-6,7 5H-pirrólo [3,4-b] pirazina, dihidro-6,7 5H-pirrólo [3,4-b] piridina o tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatiino [1,4] [2,3-c] pirrol, los símbolos Y representan átomos o radicales, idénticos o diferentes, seleccionados entre los átomos de hidrógeno y de halógeno y los radicales alquilo que contienen 1 a 4 átomos de carbono, alquiloilos cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono y ciano, y los símbolos R₁ y R₂, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene 1 a 12 átomos de carbono (eventualmente sustituido por un radical hidroxilo, alquiloilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, amino, monoalquilamino cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino cada una de cuyas partes alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo formar los radicales alquilo con el átomo de nitrógeno al cual van unidos un heterociclo saturado de 5 ó 6 eslabones, o alquiloilcarbonilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono), un radical alcenilo que contiene 3 ó 4 átomos de carbono, alcinilo que contiene 3 ó 4 átomos de carbono ó cicloalquilo que contiene 3 a 6 átomos de carbono, o bien R₁ y R₂ forman junto con el átomo de nitrógeno al cual van unidos un heterociclo saturado de 5 a 6 eslabones que contiene eventualmente un segundo heteroátomo seleccionado entre el oxígeno y el azufre, caracterizado porque se hace reaccionar una amina de fórmula general (II) sobre un carbonato mixto de fórmula general (III) en las cuales los símbolos X₁, X₂, Y, R₁ y R₂ poseen las definiciones correspondientes y Ar se de-

fine como en la reivindicación 1, y después se aísla el producto obtenido y se le transforma eventualmente en sal de adición con un ácido.

5 5^a.- Procedimiento de preparación de un compuesto heterocíclico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 27 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

10 Madrid 14 JUN. 1976
RHONE-POULENC INDUSTRIES

V. GOMEZ AGUDO Y CAÑAS
c. p. Firmada el 14 de Junio de 1976

