

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

12	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	<b>448847</b>		
		22	FEB 11 1976		

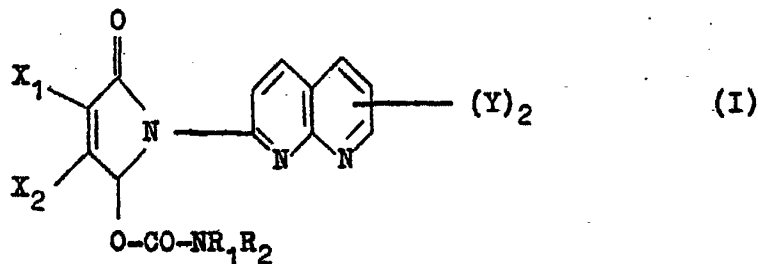
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
75.10756	7 de abril de 1.975	FRANCIA
76.03773	11 de febrero de 1.976	FRANCIA
76.03774	11 de febrero de 1.976	FRANCIA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C 07D // A61M	
64 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN COMPUESTO HETEROCICLICO		
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		

POOR  
QUALITY

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

5



10

15

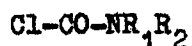
20

25

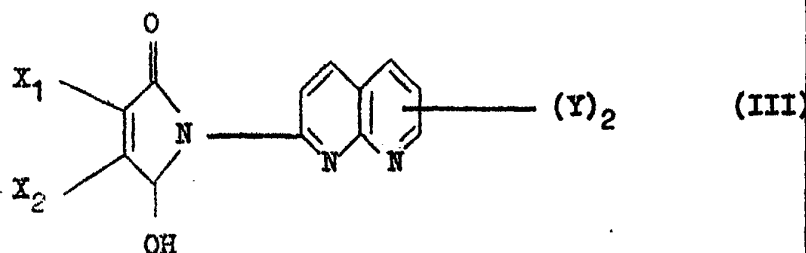
30

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, alquilo los cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, nitro y trifluorometilo), dihidro-6,7 5H-pirrol [3,4-b] pirazina, dihidro-6,7 5H-pirrol [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, alquilo los 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 radical alquilo que contiene 1 a 12 átomos de carbono, 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 forman junto con el átomo de nitrógeno al cual van unidos un heterociclo saturado de 5 ó 6 cadenas que contienen 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 un cloruro de carbamilo de fórmula general



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



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

15

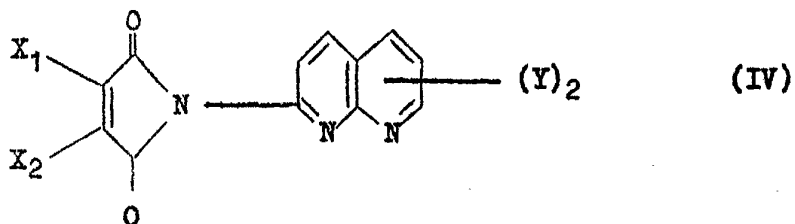
Generalmente, se hace reaccionar un producto de fórmula general (II) sobre una sal alcalina, eventualmente preparada in situ, de un producto de fórmula general (III) operando en un disolvente orgánico anhidro tal como la dimetilformamida o el tetrahidrofurano a una temperatura inferior a  $60^\circ\text{C}$ .

20

La reacción puede también efectuarse haciendo reaccionar el producto de fórmula general (II) sobre un producto de fórmula general (III) operando en la piridina y eventualmente en presencia de una amina terciaria tal como la trietilamina.

25

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

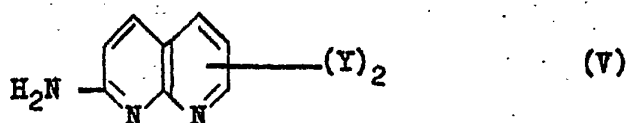


en la cual  $X_1$ ,  $X_2$  e Y se definen como anteriormente.

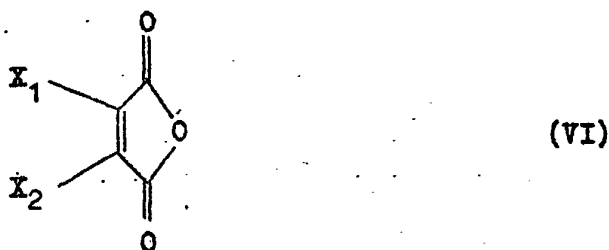
Generalmente la reacción se efectúa por medio de un borohidruro alcalino operando en solución orgánica o hidroorgánica, por ejemplo en una mezcla dioxano-agua, dioxano-metanol, metanol-agua, etanol-agua o tetrahidrofurano-metanol.

La reducción parcial de un producto de fórmula general (IV) 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-oxatino [1,4][2,3-c] pirrol puede conducir a productos isómeros que pueden separarse por métodos físicos-químicos tales como la cristalización fraccionada o la cromatografía.

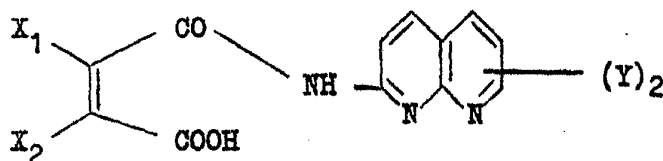
La imida de fórmula general (IV) puede obtenerse por acción de una amino-2 naptiridina de fórmula general



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



en la cual  $X_1$  y  $X_2$  se definen como anteriormente, pasando eventualmente por intermedio de un producto de fórmula general



5

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

10 Generalmente, la reacción de la amino-2 naftiridina de fórmula general (V) sobre el anhídrido de fórmula general (VI) 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.

15 Generalmente la ciclización del producto de fórmula general (VII) en producto de fórmula general (IV) 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 20 cloruro de tionilo o de oxiclорuro de fósforo eventualmente en solución en un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno o cloroformo.

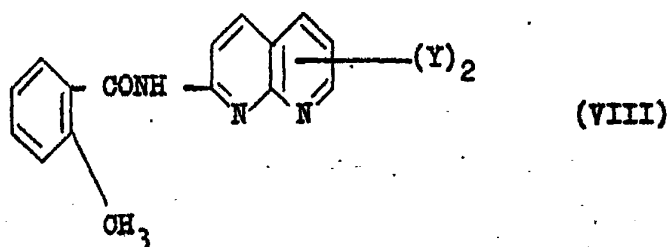
25 El anhídrido del ácido pirazinadicarboxílico-2,3 puede prepararse según el método descrito por S. Gabriel et A. Sonn, Chem. Ber. 40, 4850 (1907), el del ácido piridinacarboxílico-2,3 según el método descrito por F.F. Blicke et E.L. Jenner, J. Amer. Che. Soc. 64, 1741 (1942) y el del ácido dihidro-5,6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

30

Los productos de fórmula general (III) en la cual los

símbolos  $X_1$  y  $X_2$  forman con el núcleo pirrolino un núcleo isoindolina que es sustituido como se indica anteriormente, pueden igualmente prepararse según uno de los métodos siguientes.

5 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 (V) sobre un halogenuro del ácido o-tolúico sustituido por un átomo de halógeno o un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono o nitro para obtener un  
10 producto de fórmula general:



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 azo-diisobutironitrilo o por intermedio de un gem-diéster en medio hidroorgánico, o bien por intermedio de un derivado diclorometilado;

20

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

25

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

30 Los nuevos productos de fórmula general (I) pueden pu

rificarse eventualmente por métodos físicos (tales como la cristalización o la cromatografía) ó químicos.

5 Los nuevos productos según la invención 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),
- 15 - electrochoque supramáximo según la técnica de Swinyard et coll., J. Pharmacol., 106, 319 (1952),
- mortandaz con estriocina 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 % (DL<sub>50</sub>) es generalmente superior a 300 mg/kg p.o. en el ratón.

25 De un interés muy particular son los productos de fórmula general (I) en la cual X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> forman junto con el núcleo pirrolina un núcleo isoindolina (eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un radical trifluorometilo), un núcleo dihidro-5,7 5H-pirrole [3,4-b] pirazina, o un núcleo dihidro-6,7

30 5H-pirrole [3,4-b] piridina, Y representa un átomo de halógeno

en posición -7, R<sub>1</sub> representa un radical alquilo que contiene 1 a 6 átomos de carbono, alcenilo que contiene 3 ó 4 átomos de carbono ó cicloalquilo que contiene 3 a 6 átomos de carbono y R<sub>2</sub> representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, o bien R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> 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<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> forman con el núcleo pirrolina un núcleo isoindolina, Y representa un átomo de cloro en posición -7,

R<sub>1</sub> representa un radical alquilo que contiene 1 a 6 átomos de carbono, alcenilo que contiene 3 ó 4 átomos de carbono o cicloalquilo que contiene 3 a 6 átomos de carbono,

R<sub>2</sub> representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono,

ó bien R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> 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 cómo puede ponerse en práctica el invento.

Ejemplo 1

A una suspensión de 3,11 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 11-2)-2 hidroxí-3 isoindolinona en 50 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno se agrega sucesivamente 10 cm<sup>3</sup> de piridina, 5 cm<sup>3</sup> de trietilamina y después 1,61 g de cloruro de dimetilcarbamiló. Se agita la mezcla reaccional durante 16 horas a una temperatura próxima a los 20°C y después se agrega 50 cm<sup>3</sup> de agua y 25 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Se separa la capa acuosa por decantación y se lava 2 veces con 25 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Se reúnen las capas

orgánicas, se lavan 2 veces con 25 cm<sup>3</sup> de agua, se secan sobre sulfato de sodio y después se evaporan en seco bajo presión reducida. Por recristalización del residuo obtenido en 45 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo, se obtiene 2,8 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 dimetilaminocarboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 218°C.

La (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 hidroxí-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 cm<sup>3</sup> de dioxano y 26,4 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de solución acuosa saturada de fosfato disódico. El precipitado formado se separa por filtración y después se lava con 225 cm<sup>3</sup> de agua fría. Tras el secado en aire se obtiene 17,5 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 hidroxí-3 isoindolinona-1 que funde a 248°C.

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 cm<sup>3</sup> de oxícloruro de fósforo y de 3,5 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida, hasta el final del desprendimiento gaseoso. Tras el enfriamiento, se vierte la mezcla reaccional sobre 650 cm<sup>3</sup> de agua helada sin sobrepasar los 25°C. El producto obtenido es separado por filtración, lavado por 150 cm<sup>3</sup> 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.

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 cm<sup>3</sup> de ácido acético. Tras el enfriamiento, se separa un insoluble por filtración. Los cristales obtenidos son filtrados, lavados sucesivamente por 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 sódico y por último por 60 cm<sup>3</sup> de agua. Se seca hasta un peso constante y se obtiene así 17 g de (hidroxi-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 ftalimida que funde a 370°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).

### Ejemplo 2

A una suspensión de 6,2 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 hidroxi-3 isoindolinona-1 en 300 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno, se agrega sucesivamente 30 cm<sup>3</sup> de piridina, 8,4 cm<sup>3</sup> de trietilamina, y después 8,97 g de N-clorocarbonilmorfolina. Se agita durante 20 horas a una temperatura próxima a los 20°C y después se agrega 250 cm<sup>3</sup> de agua. Se separa el precipitado por filtración y después se lava por 30 cm<sup>3</sup> de agua y por último se seca. Tras recristalización en 60 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida, se obtiene 6 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 (morfolino-4) carboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 290°C.

La N-clorocarbonilmorfolina puede prepararse según el procedimiento descrito por V.G. Nemetz et J. P. Kurlina, Arb. Leningrader chem.-technol. Rote-Fahne - Inst. Leningrader Rates, 10, 3 (1941) [Chemisches Zentralblatt, II, 2088 (1941)]

### Ejemplo 3

Se opera como en el ejemplo 1 pero a partir de 6,2 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 hidroxi-3 isoindolinona-1 en 300 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno, 8,15 g de cloruro de dietil carbamilo, 8,4 cm<sup>3</sup> de trietilamina y 30 cm<sup>3</sup> de piridina. Se

agrega 250 cm<sup>3</sup> de agua en el medio reaccional tras haber agitado durante 48 horas a una temperatura próxima a los 20°C. Se separa el precipitado formado por filtración y después se recristaliza en 800 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo. Se obtiene así 4,7 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 dietilaminocarboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 142-144°C.

El cloruro de dietilcarbamilo puede prepararse según el procedimiento descrito por W.R. Boon, J. Chem. Soc. , 307 (1947).

#### Ejemplo 4

Se opera como en el ejemplo 1, pero a partir de 6,2 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 hidroxil-3 isoindolinona-1, 7,3 g de cloruro de N-etil-N-metilcarbamilo, 8,4 cm<sup>3</sup> de trietilamina y 30 cm<sup>3</sup> de piridina en 300 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno.

Tras 24 horas de agitación a una temperatura próxima a los 20°C, se evapora el disolvente bajo presión reducida y se tritura el residuo con 100 cm<sup>3</sup> de agua. El precipitado es separado por filtración, y después disuelto en 70 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo hirviente que contiene 0,5 g de negro animal. Tras filtración en caliente y enfriamiento, se separan los cristales obtenidos por filtración y se secan. Se obtiene así 5,2 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 N-metil N-etilaminocarboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 184°C.

El cloruro de N-etil N-metilcarbamil puede prepararse de la forma siguiente:

Se enfría a -10°C 84 cm<sup>3</sup> de una solución 2,5 N de fosgeno en metilciclohexano. Manteniendo esta temperatura, se agrega 20,2 g de trietilamina y después una solución de 11,8 g de N-metiletilamina en 100 cm<sup>3</sup> de tolueno. Se mantiene durante 18 horas a 0°C y después se separa el precipitado por filtración.

Se concentra el filtrado y se destila el residuo rápidamente a presión atmosférica. Se obtiene así 26 g de producto bruto. Tras rectificación, se obtiene finalmente 16 g de cloruro de N-etil N-metil carbamilo (P.E.<sub>40</sub> = 88 - 89°C).

5 La N-metiletilamina puede prepararse según Wawzonek et coll., Org. Synth., 44, 75 (1964).

Ejemplo 5

10 Se opera como en el ejemplo 1, pero a partir de 6,2 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 hidrox-3 isoindolinona-1, 8,3 g de cloruro de N-metil N-n.propilcarbamilo, 8,4 cm<sup>3</sup> de trietilamina y 30 cm<sup>3</sup> de piridina en 300 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Tras concentración, se recoge el residuo por 100 cm<sup>3</sup> de agua. Se separa por filtración el precipitado formado, se orea, se seca y luego se cristaliza en 80 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Se obtiene así 5,7 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 N-metil N-propilaminocarboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 180°C.

15 El cloruro de N-metil N-propilcarbamilo puede prepararse a partir de 840 cm<sup>3</sup> de una solución 2,5 N de fosgeno en el metilciclohexano, 20,2 g de trietilamina y 14,6 g de N-metil propilamina en 100 cm<sup>3</sup> de tolueno. Se obtiene así 18 g de cloruro de N-metil N-propilcarbamilo (P.E.<sub>40</sub> = 100°C).

20 La N-metil propilamina puede prepararse según el método descrito por J. von Braun et coll., Chem. Ber., 61, 1427 (1928).

25 Ejemplo 6

30 Se opera como en el ejemplo 1, pero a partir de 6,2 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 hidrox-3 isoindolinona-1, 9 g de cloruro de N-n.butil N-metilcarbamilo, 8,4 cm<sup>3</sup> de trietilamina y 30 cm<sup>3</sup> de piridina en 300 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Se concentra la solución en seco y se recoge el residuo por 300 cm<sup>3</sup>

de agua. El precipitado, que se separa por filtración, se re-  
cristaliza en 90 cm<sup>3</sup> de una mezcla acetato de etilo - óxido de  
isopropilo (1-1 en volumen) hirviente. Se agrega 0,5 g de ne-  
gro animal y después se filtra en caliente. Tras el enfriamien-  
to, se separan los cristales obtenidos por filtración y después  
se secan. Se obtiene así 4,2 g de (cloro-7 naftiridina-1,8  
il-2)-2 N-butil N-metilaminocarbonilo-3 isoindolinona-1 que  
funde a 148°C.

El cloruro de N-butil N-metilcarbamilo puede prepararse  
se a partir de 126 cm<sup>3</sup> de una solución 2,5 N de fosgeno en me-  
tilciclohexano, 30,3 g de trietilamino y 26,1 g de N-metilbutil-  
amina en 150 cm<sup>3</sup> de tolueno. Se obtiene así 27,5 g de cloruro  
de N-butil N-metil carbamilo (P.E. 35 = 110 - 111°C).

#### Ejemplo 7

Se opera como en el ejemplo 1, pero a partir de 6,2 g  
de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 hidróxi-3 isoindolinona-1,  
11,5 g de cloruro de dibutilcarbamilo, 8,4 cm<sup>3</sup> de trietilamino  
y 30 cm<sup>3</sup> de piridina en 300 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. En el  
medio reaccional se agrega 250 cm<sup>3</sup> de agua y después se decanta  
la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa por 250 cm<sup>3</sup> de clo-  
ruro de metileno. Los extractos orgánicos reunidos son secados  
en 15 g de sulfato de sodio anhidro, filtrados y después concen-  
trados en seco. El residuo es triturado en 100 cm<sup>3</sup> de óxido de  
isopropilo. Se separa por filtración el precipitado formado y  
después se cromatografía en 80 g de sílice contenido en una co-  
lumna de 4 cm de diámetro en cloruro de metileno. Se eluye su-  
cesivamente con 5 veces 100 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno y des-  
pués 2 veces 100 cm<sup>3</sup> de una mezcla cloruro de metileno-acetato  
de etilo (8-2 en volumen).

Se evaporan las dos últimas fracciones bajo presión

reducida y se recristaliza el residuo en 140 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo. Se obtiene así 2,2 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 N,N-dibutilaminocarboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 136-138°C.

5 El cloruro de dibutilcarbamilo puede prepararse según el procedimiento descrito por F.A. Werner, J. Chem. Soc., 115, 1013 (1919).

Ejemplo 8

10 A una solución de 3,5 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 hidróxi-3 isoindolinona-1 en 150 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno, se agrega 5,6 g de cloruro de N-metil N-n.pentilcarbamilo, 4,7 cm<sup>3</sup> de trietilamina y 15 cm<sup>3</sup> de piridina. Tras 72 horas a una temperatura próxima a los 20°C, se concentra el medio reaccional bajo presión reducida (300 mm de mercurio). Se agrega al residuo 200 cm<sup>3</sup> de agua. Se separa el precipitado por filtración y después se lava con 30 cm<sup>3</sup> de agua y 30 cm<sup>3</sup> de éter. Tras recristalizar en 30 cm<sup>3</sup> de una mezcla de acetato de etilo-óxido de isopropilo (1-1 en volumen), se obtiene 3,6 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 N-metil N-pentil-aminocarboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 135-136°C.

20 El cloruro de N-metil N-pentilcarbamilo puede prepararse de la forma siguiente:

25 A 42 cm<sup>3</sup> de una solución 2,5 N de fosgeno en metilciclohexano enfriado a -10°C, se agrega en 8 minutos 14 cm<sup>3</sup> de trietilamina y después una solución de 13,7 cm<sup>3</sup> de N-metilpentilamina en 50 cm<sup>3</sup> de tolueno manteniendo la temperatura a -10°C. Se agita después durante 1 hora a +5°C. Se separa el insoluble por filtración y se lava con 80 cm<sup>3</sup> de tolueno. Se secan las soluciones orgánicas en 10 g de cloruro de calcio. Tras la filtración, se evaporan los disolventes a presión reducida (40

mm de mercurio). Se destila el residuo a presión reducida. Se obtiene así 5,6 g de cloruro de N-metil N-pentilcarbamilo (P.E. 40 = 120 - 125°C).

Ejemplo 9

5                   A una suspensión de 4,7 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 hidroxil-5 oxo-7 dihidro-6,7 5H-pirrolol [3,4-b] pirazina en una mezcla de 47 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno anhidro y de 16 cm<sup>3</sup> de piridina anhidra se agrega sucesivamente 4,85 g de cloruro de dimetilcarbamilo y después 4,55 g de trietilamina.

10 Se calienta después la mezcla reaccional a reflujo durante 2 horas y después, una vez enfriada, se vierte en 180 cm<sup>3</sup> de agua. Se separa un ligero insoluble por filtración y luego se separa la capa acuosa por decantación y se lava, por decantaciones sucesivas, con 2 veces 50 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Se lavan

15 las capas orgánicas reunidas por decantaciones sucesivas con 2 veces 30 cm<sup>3</sup> de sosa 1N y después dos veces 30 cm<sup>3</sup> de agua, se secan con sulfato sódico anhidro en presencia de negro decolorante, se filtran y evaporan en seco bajo presión reducida. Se recoge el residuo obtenido con 20 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo y después

20 se separa el producto insoluble por filtración y se lava con 3 veces 2 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo. Por recristalización de este producto en 14 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida se obtiene 4,1 g de producto solvatado. Se disuelve este producto a una temperatura próxima a los 70°C en 100 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida. Se cierte

25 la solución así obtenida en 1200 cm<sup>3</sup> de agua y después se separa el producto insoluble por filtración y se lava con 5 veces 20 cm<sup>3</sup> de agua. Tras el secado, se obtiene 3,6 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 dimetilaminocarboniloxil-5 oxo-7 dihidro-6,7 5H-pirrolol [3,4-b] pirazina que funde a 270°C.

Ejemplo 10

Operando como en el ejemplo 9 pero a partir de 4,7 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 hidroxil-5 oxo-7 dihidro-6,7 5H-pirrolo [3,4-b] pirazina y de 6,23 g de cloruro de N-butil N-metilcarbamilato en una mezcla de 47 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno y de 16 cm<sup>3</sup> de piridina y en presencia de 4,55 g de trietilamina se obtiene, tras recristalización en 65 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo, 3,9 g de 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.

Ejemplos 11 a 13

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

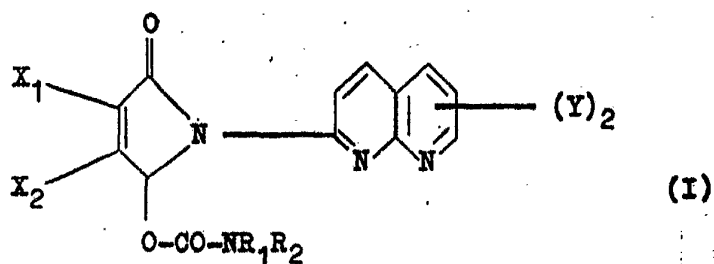
- 11 - (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 piperidinocarboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 223°C;
- 12 - (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 dimetilaminocarboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 217 - 218°C,
- 13 - (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 oxo-7 piperidinocarboniloxi-5 dihidro-6,7 5H-pirrolo [3,4-b] pirazina que funde a 249°C.

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:



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

15 ne 1 a 4 átomos de carbono, alquiloilos cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, nitro y trifluorometilo), dihidro-6,7 5H-pirroló [3,4-b] pirazina, dihidro-6,7 5H-pirroló [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

20 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  $R_1$  y  $R_2$ , idénticos o diferentes, representan un radical alquilo que contiene 1 a 12

25 átomos de carbono, alcenilo que contiene 3 ó 4 átomos de carbono, alcínilo que contiene 3 ó 4 átomos de carbono o cicloalquilo que contiene 3 a 6 átomos de carbono o forman juntos, 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, caracterizado porque se hace reaccionar un cloruro de carbamilo de fórmula

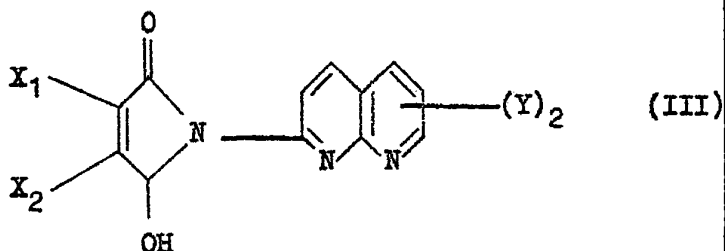
30

general:



sobre un compuesto heterocíclico de fórmula general:

5



10

en las cuales los símbolos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  e Y poseen las definiciones correspondientes, y después se aísla el producto obtenido.

15

20

25

30

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de los compuestos de fórmula (I) en la cual los símbolos  $X_1$  y  $X_2$  forman con el núcleo pirrolina un núcleo isoindolina (no sustituido o que lleva 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 que contienen 1 a 4 átomos de carbono, nitro y trifluorometilo), los símbolos  $R_1$ ,  $R_2$ , idénticos o diferentes, representan un radical alquilo que contiene 1 a 12 átomos de carbono, alcenilo que contiene 3 ó 4 átomos de carbono ó alcinilo que contiene 3 ó 4 átomos de carbono, o forman 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 e Y se define como en la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un cloruro de carbamilo de fórmula general (II) sobre un compuesto heterocíclico de fórmula general (III) en las cuales los símbolos  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  e Y poseen las definiciones correspondientes,

y después se aísla el producto obtenido.

3<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de los productos en cuya fórmula (I) se define como en la reivindicación 1, formando los símbolos  $X_1$  y  $X_2$  con el núcleo pirrolina un núcleo isoindolina (no sustituido o que porta 1 ó 2 sustituyentes idénticos o diferentes escogidos entre los átomos de halógeno y los radicales alquilos que contienen 1 a 4 átomos de carbono, alquiloalilos que contienen 1 a 4 átomos de carbono, nitro y trifluormetilo), uno de los símbolos  $R_1$  y  $R_2$  representa un radical alquilo que contiene 1 a 12 átomos de carbono, 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 y el otro representa un radical cicloalquilo que contiene 3 a 6 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar un cloruro de carbamilo de fórmula general (II) sobre un compuesto heterocíclico de fórmula general (III) en las cuales los símbolos  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  e Y poseen las definiciones correspondientes, y después se aísla el producto obtenido.

4<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de los compuestos de fórmula (I) en cuya fórmula Y se define como en la reivindicación 1, formando los símbolos  $X_1$  y  $X_2$  con el núcleo pirrolina un núcleo dihidro-6,7 5H-pirrolo  $[3,4-b]$  pirazina, dihidro-6,7 5H pirrolo  $[3,4-b]$  piridina o tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino  $[1,4]$   $[2,3-c]$  pirrol, y los símbolos  $R_1$  y  $R_2$ , idénticos o diferentes, representan un radical alquilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, alcenilo que contiene 3 ó 4 átomos de carbono, alcinilo que contiene 3 ó 4 átomos de carbono o cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono o forman juntos con el átomo de nitrógeno al cual van

6

5       unidos un heterociclo saturado de 5 ó 6 eslabones que contiene  
eventualmente un segundo heteroátomo seleccionado entre el oxí-  
geno y el azufre, caracterizado porque se hace reaccionar un  
cloruro de carbamilo de fórmula (II) sobre un compuesto hetero-  
cíclico de fórmula (III) en las cuales los símbolos Y, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>,  
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> poseen las definiciones correspondientes, y después se  
aisla el producto obtenido.

10       5<sup>a</sup>.- Procedimiento de preparación de un compuesto he-  
terocíclico, tal y como queda sustancialmente descrito en la pre-  
sente Memoria.

Esta Memoria consta de 19 hojas, escritas a máquina  
por una sola cara.

Madrid 14 JUN 1976

RHONE-POULENC INDUSTRIES

LA COMTE ROBERT Y C<sup>IA</sup>  
S<sup>CA</sup> 11, rue de la Gare, Fontenay

