



ES 11 21 22  
NUMERO 4488481  
FECHA DE PRESENTACION  
14 JUN. 1976

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 75.10776	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 e07D//A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION  
PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN COMPUESTO HETEROCICLICO.  
29 ABR. 1977

71 SOLICITANTE (S)  
RHONE-POULENC INDUSTRIELS  
**CONCEDIDA**

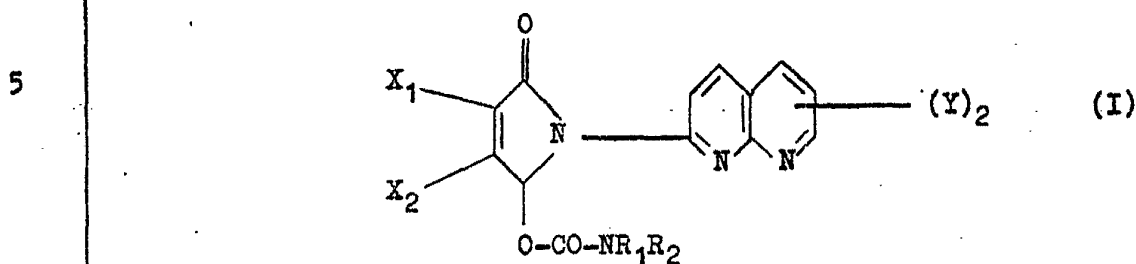
DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
22, Avenue Montaigne, Paris 8ème, Francia.

72 INVENTOR (ES)  
Claude COTREL, Ing., Cornel CHRISAN, 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



10 En la fórmula general (I), los símbolos  $X_1$  y  $X_2$  forman con el núcleo pirrolina un núcleo isoindolina (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-pirrólo [3,4-b] pirazina, dihidro-6,7 5H-pirrólo [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,  $R_1$  representa un radical alquilo que contiene 1 a 12 átomos de carbono (eventualmente sustituido por un radical alquiloaloxilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, fenilo o alquiloaloxilcarbonilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono), 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 y  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno.

30 Según la invención, los nuevos productos de fórmula

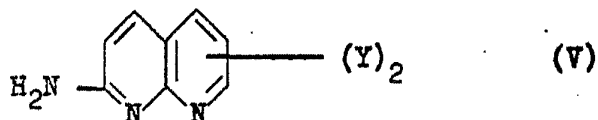


en la cual  $X_1$ ,  $X_2$  e  $Y$  se definen como anteriormente.

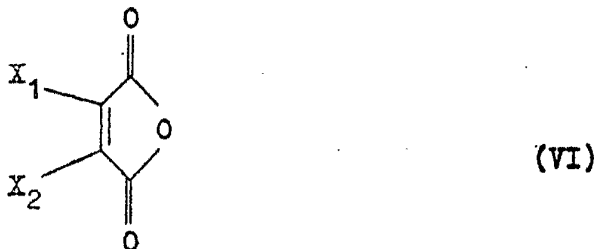
Generalmente la reacción se efectúa por medio de un borohidruro alcalino operando en solución orgánica o hidroorgánica, por ejemplo en una mezcla dioxano-agua, dioxano-metanol, metanol-agua, etanol-agua o tetrahidrofurano-metanol.

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 isocindolina que es sustituido como se indica anteriormente, dihidro-6,7 5H-pirrólo [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 físico-químicos tales como la cristalización fraccionada o la cromatografía.

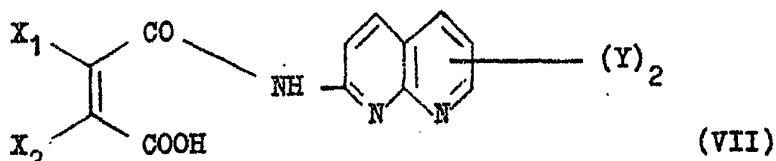
La inida de fórmula general (IV) puede obtenerse por acción de una amino-2 naftiridina de fórmula general:



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:



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.

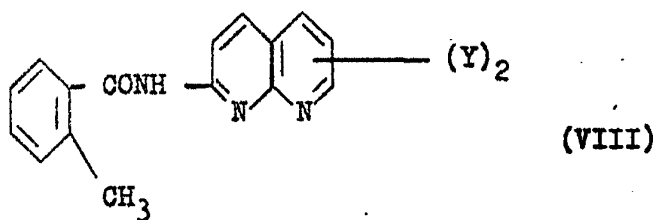
15 Generalmente la ciclización del producto de fórmula general (VII) en producto de fórmula general (IV) puede efectuarse o bien por caldeo con cloruro de acetilo en ácido acético o anhídrido acético, o bien por acción de un agente de condensación tal como dicitclohexilcarbodiimida en dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 20 y 100°C, o por acción de cloruro de tionilo o de oxiclорuro de fósforo eventualmente en solución  
20 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. Chem. Soc. 64, 1741 (1942) y el del ácido dihidro-5,6 oxatiino-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 alquiloilo 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-toluico sustituido por un átomo de halógeno o un radical alquiloilo que  
10 contiene 1 a 4 átomos de carbono o nitro para obtener un producto de fórmula general:



15 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 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.

Los nuevos productos de fórmula general (I) pueden purificarse eventualmente por métodos físicos (tales como la cristalización o la cromatografía) ó químicos.

30

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

5 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:

- batalla eléctrica según una técnica próxima a la de Tedeschi et coll., J. Pharmacol., 125, 28 (1959),
- 10 - 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),
- mortandaz con estrienina según una técnica próxima a la de 15 F. Barzaghi 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 1959 et Julou, Bulletin de la Société de Pharmacie de Lille, nº 2, janvier 1967, page 7.

20 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.

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 25 dihidro-6,7 5H-pirrolo [3,4-b] pirazina, o un núcleo dihidro-6,7 5H-pirrolo [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 (eventualmente sustituido por un 30

radical fenilo, alquilo xilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, o alquilo xiloxilcarbonilo 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<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno.

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 (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<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno.

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

#### Ejemplo 1

Una mezcla de 1,56 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 hidroxil-3 isoindolinona-1 y de 0,99 g de isocianato de n.butilo en 30 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo anhidro se calienta a reflujo durante 2 horas. La solución obtenida es después tratada a reflujo por negro decolorante, filtrada en caliente y después enfriada a una temperatura próxima a los 20°C. Se separa el producto que cristaliza por filtración y se lava con 4 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo. Tras el secado se obtiene 0,96 g de n.butilaminocarboniloxil-3 (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 isoindolinona-1 que funde a 152°C y después a 174°C.

La (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 hidroxil-3 isoindolinona-1 puede prepararse agregando 1,72 g de borhidruro 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 hidroxil-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 (hidroxil-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 ftalimida con 79 cm<sup>3</sup> de oxocloruro de fósforo y de 3,5 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida, hasta 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 (hidroxil-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 hidroxil-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 (hidroxil-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 ftalimida que funde a 370°C.

La amino-2 hidroxil-7 naftiridina-1,8 puede prepararse

según el método descrito por S. Carboni et coll., Gazz, Chim. Ital., 95, 1498 (1965).

Ejemplo 2

Una suspensión de 3,2 g de (cloro-7 naftiridina-1,8  
5 11-2)-2 hidroxí-3 isoindolinona-1, 1,4 g de isocianato-2 acetato de metilo y 1,2 g de trietilamina en 50 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo se agita durante 18 horas a una temperatura próxima a los 20°C. Se agrega además 0,7 g de isocianato-2 acetato de metilo y se prosigue la agitación durante otras 3 horas. Se separa el  
10 precipitado por filtración y después se disuelve en 35 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Se añade 0,5 g de negro decolorante. Tras filtración, se agrega al filtrado 105 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo. Se separa por filtración el precipitado cristalizado que se forma, se lava con 15 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo y después  
15 se seca. Se obtiene así 2,5 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 11-2)-2 metoxicarbonilmetilaminocarboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 208-210°C.

El isocianato-2 acetato de metilo puede prepararse según el procedimiento descrito por M.H. BENN et coll., J. Chem. Soc., 2365 (1961).

Ejemplo 3

A una suspensión de 3,8 g de (cloro-7 naftiridina-1,8  
11-2)-2 hidroxí-3 trifluorometil-5 isoindolinona-1 en 380 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo, se agrega 10 cm<sup>3</sup> de piridina y 11,2 cm<sup>3</sup> de iso  
25 cianato de n.butilo. Se caldea a reflujo y después se agrega 0,5 cm<sup>3</sup> de trietilamina. Se mantiene el reflujo durante 1 hora 30 minutos hasta la disolución completa. Se concentra la mezcla reaccional bajo presión reducida (40 mm de mercurio) y después se recrystaliza el residuo en 48 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo. Se  
30 obtiene así 3,5 g de n.butilaminocarboniloxi-3 (cloro-7 naftiri

dina-1,8 il-2)-2 trifluorometil-5 isoindolinona-1, que funde a 120°C y después a 176°C.

5 La (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 hidroxil-3 trifluorometil-5 isoindolinona-1 y su isómero (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 hidroxil-3 trifluorometil-6 isoindolinona-1 pueden prepararse de la manera siguiente:

10 A una suspensión de 83,6 g de trifluorometil-5 N-(cloro-7 naftiridina-1,8 il-2) ftalimida en 420 cm<sup>3</sup> de metanol y 420 cm<sup>3</sup> de dioxano, se agrega, a una temperatura de 15-18°C, 12 g de borohidruro potásico. Se agita todavía durante 2 horas, y después se enfría exteriormente por un baño de hielo. Se separa el precipitado formado por filtración, y después se lava con 40 cm<sup>3</sup> de una mezcla metanol - dioxano (1-1 en volumen). Se separa el precipitado por filtración, se seca y después se  
15 agita durante 30 minutos con 200 cm<sup>3</sup> de la misma mezcla, y luego se separa el precipitado por filtración, se calienta a reflujo con 200 cm<sup>3</sup> de etanol. Una vez enfriada y filtrada la suspensión, se obtiene 21,9 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 hidroxil-3 trifluorometil-5 isoindolinona-1 que funde a una  
20 temperatura superior a los 300°C.

Se unen la solución obtenida tras filtración del medio reaccional y los lavados con la mezcla metanol-dioxano. Se agregan 2500 cm<sup>3</sup> de agua. El precipitado que se forma es separado por filtración, lavado con 600 cm<sup>3</sup> de agua y después re-  
25 cristalizado 2 veces en una mezcla metanol - dioxano (5-5 en volumen). Se obtiene así 15,3 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 hidroxil-3 trifluorometil-6 isoindolinona-1 que funde a 265°C.

30 La trifluorometil-5 N-(cloro-7 naftiridina-1,8 il-2) ftalimida puede prepararse de la forma siguiente:

73,5 g de anhídrido trifluorometil-4 ftálico y 50,2 g de N-hidroxisuocinimida en 1500 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida se calientan durante 18 horas a 75-78°C. Se agrega entonces 61,4 g de amino-2 cloro-7 naftiridina-1,8 y 140 g de N,N'-diciclohexil carbodiimida, y después se calienta todavía durante 3 horas a la misma temperatura. Tras el enfriamiento, se separa el precipitado formado por filtración, se lava con 100 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida y después con 200 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo.

Se agrega 1500 cm<sup>3</sup> de agua al medio reaccional. Se separa por filtración el precipitado que se forma, se lava con 1500 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Los dos precipitados reunidos son recogidos por 8 litros de cloruro de metileno. Se separa un insoluble por filtración, y después se concentra en seco el filtrado. Se obtiene así 83,6 g de trifluorometil-5 N-(cloro-7 naftiridina-1,8 il-2) ftalimida que funde a 265°C.

El anhídrido trifluorometil-4 ftálico puede prepararse de la forma siguiente:

Se calientan durante 30 minutos, a reflujo, 106,6 g de ácido trifluorometil-4 ftálico y 215 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético. Tras concentración a presión reducida (30 mm de mercurio), se agita el residuo con 420 cm<sup>3</sup> de ciclohexano. Tras filtración y secado, se obtiene 73,5 g de anhídrido trifluorometil-4 ftálico que funde a 54°C.

El ácido trifluorometil-4 ftálico puede prepararse de la forma siguiente:

102,3 g de ciano-2 trifluorometil-4 benzoato de metilo, 108 g de sosa en pastilla, 900 cm<sup>3</sup> de agua y 1900 cm<sup>3</sup> de metanol se calientan a reflujo durante 12 horas. Se decolora la solución por 0,6 g de negro animal. Tras filtración, se agrega 100 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico (d = 1,19). Se extrae por 2,25 li

tros de éter etílico. Se seca la capa orgánica en 40 g de sulfato magnésico anhidro. Tras filtración y concentración del filtrado, se obtiene 99,1 g de ácido trifluorometil-4 ftálico que funde a 178°C.

5 El ciano-2 trifluorometil-4 benzoato de metilo puede prepararse de la forma siguiente:

144,6 g de amino-2 trifluorometil-4 benzoato de metilo son puestos en suspensión en una mezcla de 1,3 kg de hielo, 730 cm<sup>3</sup> de agua y 171,5 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico (d = 1,19). A la solución obtenida se agrega de una sola vez una solución de 10 49,9 g de nitrito de sodio en 172 cm<sup>3</sup> de agua. Se agita durante 2 horas 30 minutos a 0-1°C. Se filtra la mezcla reaccional y después se agrega en 1 hora 20 minutos, gota a gota, a una solución mantenida a 4-5°C de 226 g de sulfato de cobre, 261 g de 15 cianuro potásico en 1320 cm<sup>3</sup> de agua [solución preparada según GABRIEL, Ber., 52, 1089 (1919)]. Durante la adición del compuesto diazoico se mantiene el valor pH a 6-7 por adición de una solución de carbonato sódico al 10 %. Se prosigue la agitación dejando subir la temperatura a 20°C. Se extrae entonces por 3 20 litros de éter. La capa etérea es lavada por 150 cm<sup>3</sup> de agua, y después secada en 30 g de sulfato de magnesio anhidro. Tras filtración y concentración, se obtiene 94,9 g de ciano-2 trifluorometil-4 benzoato de metilo que funde a 52°C.

25 El amino-2 trifluorometil-4 benzoato de metilo puede prepararse de la forma siguiente:

Se calienta a reflujo 141,2 g de ácido amino-2 trifluorometil-4 benzóico, 1,51 litros de metanol y 506 cm<sup>3</sup> de eterato de trifluoro de boro durante 99 horas. La solución obtenida es agregada a 350 g de carbonato sódico en 2,8 kg de agua helada. 30 Se agita durante 15 minutos, y después se extrae por 3 litros de

éter etílico. Se lava la capa etérea con 250 cm<sup>3</sup> de agua y después se seca en 30 g de sulfato magnésico anhidro. Tras filtración y concentración, se obtiene 137 g de amino-2 trifluorometil-4 benzoato de metilo que funde a 64°C.

5 El ácido amino-2 trifluorometil-4 benzoico puede prepararse según HAUPTSCHHEIN et coll., J. Amer. Chem. Soc., 76, 1051 (1954).

#### Ejemplo 4

10 A una suspensión de 3,8 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 hidroxil-3 trifluorometil-6 isoindolinona-1 en 380 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo, se agrega 10 cm<sup>3</sup> de piridina y 11,2 cm<sup>3</sup> de isocianato de butilo. Se calienta a reflujo y después se agrega 0,5 cm<sup>3</sup> de trietilamina. Se mantiene el reflujo durante 50 minutos hasta la disolución total. Después del enfriamiento, se  
15 separa el precipitado formado por filtración, y después se lava con 30 cm<sup>3</sup> de agua. Después de secado, se obtiene así un primer chorro de 2,8 g de n.butilaminocarboniloxi-3 (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 trifluorometil-6 isoindolinona-1.

20 Los licores madres se concentran en seco. El residuo es recogido por 30 cm<sup>3</sup> de agua. El precipitado formado es separado por filtración, lavado con 20 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo y después recristalizado en 40 cm<sup>3</sup> de acetona. Se obtiene así un segundo chorro de 0,6 g. Los dos chorros son reunidos y después recristalizados en 140 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo. Se obtiene así 3 g  
25 de n.butilaminocarboniloxi-3 (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 trifluorometil-6 isoindolinona-1 que funde a 245°C.

#### Ejemplo 5

30 A una suspensión de 3,5 g de cloro-5 (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 hidroxil-3 isoindolinona-1 en 350 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo y 0,2 cm<sup>3</sup> de trietilamina caldeada a reflujo, se agrega

en 15 minutos 11,2 cm<sup>3</sup> de isocianato de n-butilo. Se agrega a continuación 10 cm<sup>3</sup> de piridina y 5 cm<sup>3</sup> de trietilamina y se mantiene el reflujo durante otros 40 minutos. Tras filtración en caliente y después enfriamiento, se separa por filtración el precipitado formado y después se recristaliza en 250 cm<sup>3</sup> de acetnitrilo. Se obtiene así 3,3 g de n-butilaminocarboniloxi-3 cloro-5 (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 isoindolinona-1 que funde a 228-230°C.

La (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 hidroxí-3 cloro-5 isoindolinona-1 puede prepararse de la forma siguiente:

- Preparación del anhídrido cloro-4 ftálico (P.F. 96°C) según E.E. Ayling, J. Chem. Soc., 1929, 253.
- Preparación del amino-2 hidroxí-7 naftiridina-1,8 (P.F. 300 - 305°C) según S. Carboni et Coll., Ann. Chim. (Roma), 54, 883 (1964).
- Preparación de 7 g de (hidroxí-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 cloro-5 ftalimida (P.F. = 320°C) por acción de 9,5 g de amino-2 hidroxí-7 naftiridina-1,8 sobre 21,5 g de anhídrido cloro-4 ftálico en 450 cm<sup>3</sup> de ácido acético durante 1 hora a 116°C.
- Preparación de 6,4 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 cloro-5 ftalimida (P.F. = 280°C) por acción de 70 cm<sup>3</sup> de oxícloruro de fósforo sobre 7 g de (hidroxí-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 cloro-5 ftalimida en presencia de 0,7 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida.
- Por acción de 0,75 g de borohidruro de potasio sobre 6,4 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 cloro-5 ftalimida en 300 cm<sup>3</sup> de una mezcla de dioxano-metanol (50-50 en volumen) se obtiene 5,2 g de una mezcla de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 cloro-5 hidroxí-3 isoindolinona-1 y de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 cloro-6 hidroxí-3 isoindolinona-1. Se recrista-

liza esta mezcla una primera vez en 700 cm<sup>3</sup> de dicloroetano, y después una segunda vez en 315 cm<sup>3</sup> del mismo disolvente. Se obtiene así 1,51 g de producto que se recristaliza sucesivamente en 38 cm<sup>3</sup> de bromoformo y después en 104,5 cm<sup>3</sup> de una mezcla de dicloroetano-etanol (91-9 en volumen). Se obtiene así 0,65 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 cloro-5 hidroxil-3 isoindolinona-1.

#### Ejemplo 6

A una suspensión de 7,8 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 hidroxil-5 oxo-7 dihidro-6,7 5H-pirrolol [3,4-b] pirazina en 156 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo anhidro, se agrega 5 g de isocianato de n.butilo y la mezcla es calentada a reflujo durante 7 horas. Se separa el producto insoluble por filtración y se lava 2 veces con 10 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo anhidro. Se disuelve el producto obtenido en 430 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno y se lava la solución resultante, por decantación, sucesivamente con 85 cm<sup>3</sup> de sosa 0,1N y 85 cm<sup>3</sup> de agua. Después de secada, se concentra la fase orgánica en seco a presión reducida (20 mm de mercurio). Por recristalización del residuo obtenido en 230 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo, se obtiene 5,2 g de n.butilaminocarboniloxil-5 (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 oxo-7 dihidro-6,7 5H-pirrolol [3,4-b] pirazina que funde a 264°C.

#### Ejemplo 7

Una suspensión de 1 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 hidroxil-5 oxo-7 dihidro-6,7 5H-pirrolol [3,4-b] piridina en 100 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo que contiene 7,25 cm<sup>3</sup> de isocianato de n.butilo y 0,5 cm<sup>3</sup> de trietilamina es calentada a reflujo durante 3 horas. Se agrega entonces 2,9 cm<sup>3</sup> de isocianato de n.butilo y 2 gotas de trietilamina y se prosigue el caldeo a reflujo durante otros 30 minutos. Tras concentración en seco a presión

reducida (40 mm de mercurio), se tritura el residuo con 10 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo. Se separa el precipitado por filtración y después se recristaliza en 41 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo. Se obtiene así 0,8 g de n.butilaminocarbonilo-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.

La (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 hidroxil-5 oxo-7 dihidro-6,7 5H-pirrolo [3,4-b] piridina de partida puede prepararse de la forma siguiente:

- 10 - Preparación de 31,6 g de (hidroxil-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 quinoleimida (P.F. = 364°C) a partir de 24,2 g de amino-2 hidroxil-7 naftiridina-1,8, 45 g de anhídrido quinoleico en 120 cm<sup>3</sup> de ácido acético y 45 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético a 130-135°C durante 1 hora.
- 15 - Preparación de 11,4 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 quinoleimida (P.F. = 278°C) a partir de 14 g de (hidroxil-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 quinoleimida en 80 cm<sup>3</sup> de oxicloruro de fósforo y 2 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida durante 1 hora a 95-97°C.
- 20 - La reducción de 9,8 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 quinoleimida por 1,28 g de borohidruro de potasio en una mezcla dioxano-metanol (50-50 en volumen) a una temperatura de 10 - 15°C proporciona 7,4 g de un producto que es cromatografiado en 750 g de alúmina contenida en una columna de 6 cm de diámetro. Se eluye por cloroformo recuperando fracciones de 700
- 25 cm<sup>3</sup>. Las 5 primeras fracciones proporcionan, tras evaporación, 1,2 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 hidroxil-7 oxo-5 dihidro-6,7 5H-pirrolo [3,4-b] piridina que funde a 272°C.

La fracción siguiente proporciona 0,9 g de un producto constituido por una mezcla de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 hidroxil-7 oxo-5 dihidro-6,7 5H-pirrolo [3,4-b] piridina y

30

de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 hidroxio-5 oxo-7 dihidro-6,7 5H-pirrolo [3,4-b] piridina y las 5 últimas fracciones proporcionan, tras evaporación, 3,3 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 hidroxio-5 oxo-7 dihidro-6,7 5H-pirrolo [3,4-b] piridina que funde a una temperatura superior a los 300°C.

Ejemplo 8

Una suspensión de 1 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 hidroxio-7 oxo-5 dihidro-6,7 5H-pirrolo [3,4-b] piridina en 100 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo que contiene 7,25 cm<sup>3</sup> de isocianato de n.butilo y 0,5 cm<sup>3</sup> de trietilamina se calienta a reflujo durante 1 hora 30 minutos. Se agrega entonces 7,25 cm<sup>3</sup> de isocianato de n.butilo y 0,5 cm<sup>3</sup> de trietilamina y se prosigue el calentamiento a reflujo durante otras 3 horas. Se filtra la solución y después se concentra el filtrado bajo presión reducida (40 mm de mercurio). Se tritura el residuo obtenido con 20 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo. Se separa el sólido por filtración y después se recrystaliza en 35 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo. Se obtiene así 0,96 g de 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.

Ejemplo 9

A una suspensión de 3,12 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 hidroxio-5 oxo-7 dihidro-6,7 5H-pirrolo [3,4-b] pirazina en 60 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo anhidro y en presencia de 1 cm<sup>3</sup> de trietilamina se agrega 1,38 g de isocianato de ciclohexilo y la mezcla reaccional se calienta a reflujo durante 13 horas. Tras enfriamiento, se separa el producto insoluble por filtración, se lava sucesivamente 2 veces con 10 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo y 2 veces con 20 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo. A continuación se disuelve en 300 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno y la solución obtenida se

5 agita durante 15 minutos con 50 cm<sup>3</sup> de sosa 1N. A continuación se separa la capa orgánica por decantación, se lava 2 veces con 50 cm<sup>3</sup> de agua, se seca en sulfato sódico anhidro en presencia de negro decolorante, se filtra y luego se evapora en seco bajo presión reducida. El residuo es recristalizado en 95 cm<sup>3</sup> de acetnitrilo y el producto obtenido es calentado durante 10 minutos con 65 cm<sup>3</sup> de etanol a reflujo. Se separa entonces el producto insoluble de la solución hirviendo por filtración y después se lava 2 veces con 10 cm<sup>3</sup> de etanol hirviendo. Una vez  
10 secado se obtiene 1,8 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 ciclohexilaminocarboniloxi-5 oxo-7 dihidro-6,7 5H-pirrol [3,4-b] pirazina que funde a 264°C.

Ejemplo 10

15 A una suspensión de 3,36 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 hidroxil-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4] [2,3-c] pirrol en 67 cm<sup>3</sup> de acetnitrilo, se agrega 2 g de isocianato de n.butilo. A continuación se caldea la mezcla reaccional a una temperatura próxima a los 80°C durante 6 horas. Tras el enfriamiento, se separa el producto insoluble por filtración y después se lava con 2 veces 10 cm<sup>3</sup> de acetnitrilo. Tras  
20 recristalización en 60 cm<sup>3</sup> de acetnitrilo, se obtiene 3,1 g de 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 que funde a 262°C.

25 El (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 hidroxil-5 oxo-7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [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 dioxi-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4] [2,3-c] pirrol en 30 cm<sup>3</sup> de meta-  
30 nol, a una temperatura próxima a los 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-oxatiino [1,4][2,3-c] pirrol que funde a 277°C.

El (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-6 dioxo-5,7 tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatiino [1,4][2,3-c] pirrol puede prepararse calentando a una temperatura próxima de los 60°C una solución de 3,44 g de anhídrido del ácido dihidro-5,6 oxatiino-1,4 dicarboxílico-2,3 con 2,86 g de N-hidroxisuccinimida en 100 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida anhidra. Tras 18 horas de caldeo 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 calienta a continuación a una temperatura próxima a los 75°C durante 24 horas. Tras el enfriamiento, se agrega 1 cm<sup>3</sup> de agua a la mezcla reaccional y después se separa el producto insoluble por filtración y después se lava con 200 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Después de seco, se obtiene 4,4 g de (cloro-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 264°C.

El anhídrido del ácido dihidro-5,6 oxatiino-1,4 dicarboxílico-2,3 puede prepararse según el método descrito por P. ten Haken, J. Het. Chem., 7, 1211 (1970).

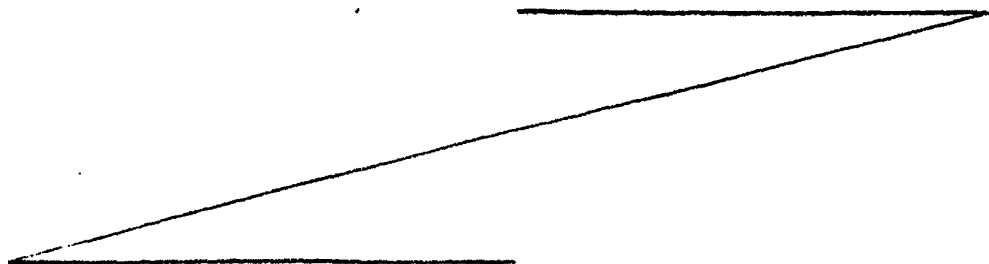
#### Ejemplos 11 a 23

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 metilaminocarboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 260°C;
- 12 - etilaminocarboniloxi-3 (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 isoindolinona-1 que funde a 212-215°C;
- 13 - (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 propilaminocarboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 208-209°C;

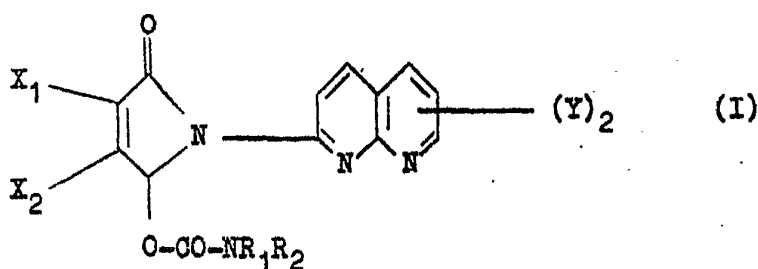
- 14 - (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 sec.butilaminocarbonilo-  
-3 isoindolinona-1 que funde a 220-222°C;
- 15 - (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 pentilaminocarbonilo-3  
isoindolinona-1 que funde a 150-151°C;
- 5 16 - (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 ciclopropilaminocarbonilo-  
xi-3 isoindolinona-1 que funde a 220°C,
- 17 - (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 ciclohexilaminocarbonilo-  
xi-3 isoindolinona-1 que funde a 216°C;
- 18 - (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 ciclopentilaminocarbonilo-  
xi-3 isoindolinona-1 que funde a 238°C;
- 10 19 - alilaminocarbonilo-3 (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2  
isoindolinona-1 que funde a 202°C;
- 20 - (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 (metoxi-2 etil)aminocarbo-  
niloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 172°C;
- 15 21 - (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 n.hexilaminocarbonilo-3  
isoindolinona-1 que funde a 145-146°C;
- 22 - (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 isobutilaminocarbonilo-  
-3 isoindolinona-1 que funde a 200-202°C;
- 23 - bencilaminocarbonilo-3 (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2  
isoindolinona-1 que funde a 180°C.
- 20

25 Descrita suficientemente la naturaleza del invento,  
así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse  
constar que las disposiciones anteriormente indicadas son sus-  
ceptibles 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<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> forman con el núcleo pirrolina un núcleo isocindolina (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

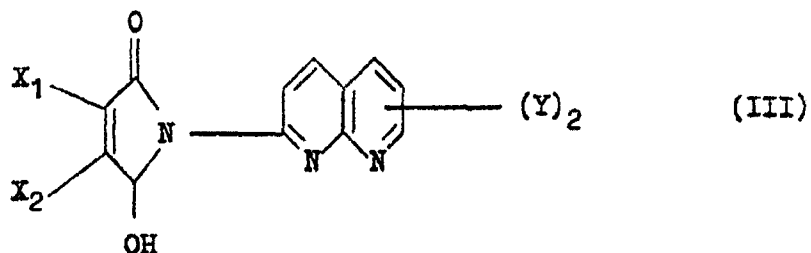
15 5H-pirrolol [3,4-b] pirazina, dihidro-6,7 5H-pirrolol [3,4-b] piridina o tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino [1,4][2,3-c] pirrol, los símbolos Y representan átomos o radicales, idénticos o diferentes, seleccionados entre los átomos de hidrógeno y de

20 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, R<sub>1</sub> representa un radical alquilo que contiene 1 a 12 átomos de carbono (eventualmente sustituido por un radical fenilo, alquiloaloxilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono o alquiloaloxilcarbonilo cuya porción alquilo contiene 1 a 4 áto-

25 mos 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, y R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno, caracterizado porque se hace reaccionar un isocianato de fórmula general: O = C = N - R<sub>1</sub> (II) sobre un

30

compuesto heterocíclico de fórmula general:



10 en las cuales los símbolos X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y y R<sub>1</sub> poseen las definiciones correspondientes y después se aísla el producto obtenido.

15 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) en la cual Y se define como en la reivindicación 1, X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> forman con el núcleo pirrolina un núcleo isoindolina (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, alquiloilos que contienen 1 a 4 átomos de carbono, nitro y trifluorometilo), R<sub>1</sub> representa un radical alquilo que contiene 1 a 12 átomos de carbono (eventualmente sustituido por un radical fenilo), alcenilo que contiene 3 ó 4 átomos de carbono o alcinilo que contiene 3 ó 4 átomos de carbono y R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno, caracterizado porque se hace reaccionar un isocianato de fórmula general (II) sobre un compuesto heterocíclico de fórmula general (III) en las cuales los símbolos Y, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> y R<sub>1</sub> poseen las definiciones correspondientes, y después se aísla el producto formado.

25 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de los productos de fórmula general (I) en la cual Y se define como en la reivindicación 1, X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> forman con el núcleo pirrolina un núcleo isoindolina (no sustituido o que por-

30

ta 1 ó 2 sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados en  
tre los átomos de halógeno y los radicales alquilos que contie-  
nen 1 a 4 átomos de carbono, alquiloilos que contienen 1 a 4  
átomos de carbono, nitro y trifluorometilo), R<sub>1</sub> representa un  
5 radical alquilo que contiene 1 a 12 átomos de carbono (sustitui-  
do por un radical alquiloiloxicarbonilo cuya parte alquilo contie-  
ne 1 a 4 átomos de carbono) o cicloalquilo que contiene 3 a 6  
átomos de carbono y R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno, carac-  
terizado porque se hace reaccionar un isocianato de fórmula ge-  
10 neral (II) sobre un compuesto heterocíclico de fórmula general  
(III) en las cuales los símbolos Y, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> y R<sub>1</sub> poseen las de-  
finiciones correspondientes, y después se aísla el producto  
formado.

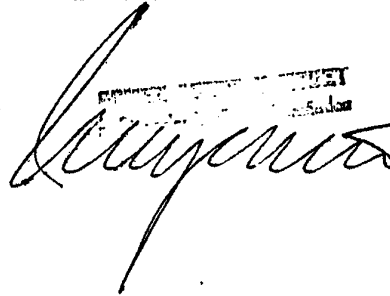
4<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, para  
15 la preparación de los productos de fórmula general (I) en la  
cual Y se define como en la reivindicación 1, X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> forman  
con el núcleo pirrolina un núcleo dihidro-6,7 5H-pirrolo [3,4-  
-b] pirazina, dihidro-6,7 5H-pirrolo [3,4-b] piridina o te-  
trahidro-2,3,6,7 5H-oxatiino [1,4][2,3-c] pirrol, R<sub>1</sub> repre-  
20 senta un radical alquilo que contiene 1 a 12 átomos de carbono  
(eventualmente sustituido por un radical fenilo, alquiloiloxi-  
lo que contiene 1 a 4 átomos de carbono o alquiloiloxicarbonilo cuya  
parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono), alcenilo que  
contiene 3 ó 4 átomos de carbono, alcinilo que contiene 3 ó 4  
25 átomos de carbono o cicloalquilo que contiene 3 a 6 átomos de  
carbono y R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno, caracterizado  
porque se hace reaccionar un isocianato de fórmula general (II)  
sobre un compuesto heterocíclico de fórmula general (III) en las  
30 cuales los símbolos Y, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> y R<sub>1</sub> poseen las definiciones co-  
rrespondientes, y después se aísla el producto formado.

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

5 Esta Memoria consta de 24 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 14 JUN. 1976

RHONE-POULENC INDUSTRIES

A handwritten signature in dark ink is written over a faint, rectangular stamp. The signature is cursive and appears to read 'L. Poulenc'. The stamp is mostly illegible but contains some text, possibly a date or reference number.