



10	ES	11	NUMERO	10	A 1
		21	457692		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			11-4-1977		

457.692

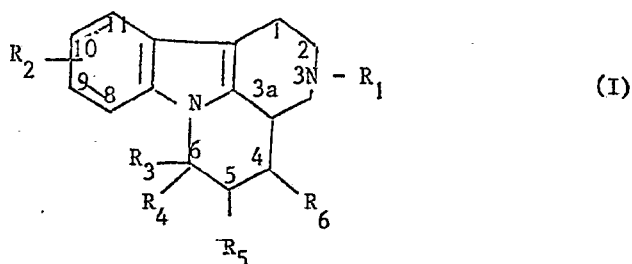
P.- 65.490

SET 5

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
76/10773	13-4-76	Francia
76/16445	1-6-76	"
76/32319	27-10-76	"
76/39035	24-12-76	"
77/07248	11-3-77	"
77/07249	11-3-77	"
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE NAFTIRIDINA"		
71 SOLICITANTE (S)		
SYNTHELABO		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1, avenue de Villars, 75007 Paris, Francia		
73 INVENTOR (ES)		
GABOR Istvan KOLETAR, Henry NAJER, Jean-Pierre Gaston LEFEBVRE, Régis DUPONT, Don Pierre René Lucien GIUDICELLI y Claude Constant Henri MOREL		
74 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		

1 El presente invento tiene por objeto nuevos deri-
 vados de la tetrahidro-1,2,3,3a-indolo-[3,2,1-de/1,5]nafti-
 ridina que responde a la fórmula (I), considerados en las di-
 versas formas estereoisómeras posibles, y sus sales de adi-
 5 ción con ácidos farmacéuticamente aceptables, así como la
 preparación de estos compuestos y los medicamentos que los
 contienen como principios activos



15 En esta fórmula:

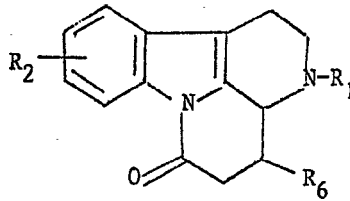
20 R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical elegido
 en el grupo constituido por los radicales alcoholos
 de 1 a 4 átomos de carbono, oxo-2-propilo, hidroxí-2-
 -propilo, oxo-3-butilo, hidroxí-3-butilo, ciclopropil-
 metilo, bencilo, halogenobencilo (preferiblemente flug
 ro o clorobencilo), acetilo, ciclopropilcarbonilo, ben
 zoilo, $-(CH_2)_n-R'$ en la que n es 1 ó 2 y R' representa
 un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o ciano,

25 R_2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halóge-
 no, el radical metilo o el radical metoxi,

30 R_6 representa un átomo de hidrógeno o un radical COR_7 ,
 siendo R_7 un radical hidroxí, alcoxi de 1 a 4 átomos de
 carbono, amino, metilamino, dimetilamino, o ciclopro-
 pilamino y bien

- 1 R_3 representa un radical metilo o etilo,
 R_4 representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxilo y
- 5 R_5 representa un átomo de hidrógeno,
o bien
- R_3 y R_4 representan, juntos, un átomo de oxígeno y R_5 representa un átomo de hidrógeno,
o bien
- 10 R_3 representa un radical metilo o etilo y
 R_4 y R_5 juntos, representan un enlace suplementario carbono-carbono, con excepción de los compuestos para los cuales R_3 y $R_4 = O$,
y bien $R_1 = H$, $R_2 = CH_3O$ en 10 y $R_6 = H$.
bien
- 15 $R_1 = H$, $R_2 = H$ y $R_6 = H$
Los compuestos de fórmula (I) y sus sales son medicamentos utilizables en medicina humana y veterinaria.
Todos los compuestos del invento pueden dar lugar a dos isómeros ópticos d y l (el átomo de carbono 3a es en efecto asimétrico). En los ejemplos siguientes se obtienen los racematos de los compuestos.
- 20 Además, los compuestos I para los cuales R_6 es un radical alcoxycarbonilo que presentan una isomería cis/trans con relación al enlace 3a, 4.
- 25 Los dos isómeros cis y trans pueden separarse por cromatografía en columna.
- Un grupo de compuesto interesantes está constituido por los compuestos para los cuales.
- 30 R_1 es un átomo de hidrógeno, un alcohol de 1 a 4 átomos de carbono, el radical oxo-3-butilo, el radical hidro-

- 1 xi-3-butilo, el radical oxo-2-propilo, el radical hidrox-2-propilo o el radical metoxicarboniletilo,
R₂ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, el radical metilo o el radical metoxi,
5 R₆ representa un átomo de hidrógeno, el radical metoxicarbonilo, el radical etoxicarbonilo, el radical ciclopropil-amino-carbonilo,
bien
R₃ representa un radical metilo o etilo,
10 R₄ representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxilo y
R₅ representa un átomo de hidrógeno.
bien
15 R₃ y R₄ representan, juntos, un átomo de oxígeno y R₅ representa un átomo de hidrógeno,
bien
R₃ representa un radical metilo o etilo y
R₄ y R₅ juntos, representan un enlace suplementario carbono-carbono, con excepción de los compuestos para los
20 cuales R₃ y R₄ = 0
o bien
R₁ = H, R₂ = CH₃O en 10 y R₆ = H.
o bien
R₁ = H, R₂ = H y R₆ = H.
25 Los compuestos preferidos del invento son aquellos para los cuales R₃ y R₄ representan juntos un átomo de oxígeno y R₅ es un átomo de hidrógeno.
Entre estos compuestos, se pueden citar particularmente los compuestos que responden a la fórmula siguiente.
30



en la que

R_1 es un átomo de hidrógeno, un alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, el radical oxo-3-butilo, el radical hidroxí-3-butilo, el radical oxo-2-propilo, el radical hidroxí-2-propilo o el radical metoxicarboniletilo,

R_2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, preferiblemente cloro o de flúor, el radical metilo o el radical metoxi,

R_6 es un átomo de hidrógeno, el radical metoxicarbonilo, el radical etoxicarbonilo o el radical ciclopropilaminocarbonilo, con excepción de los compuestos para los cuales

bien .

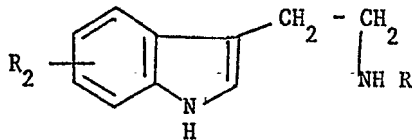
$R_1 = H$, $R_2 = CH_3O$ en 10 y $R_6 = H$.

o bien

$R_1 = R_2 = R_6 = H$.

Los compuestos del invento se preparan a partir de la triptamina o de uno de sus derivados.

Se condensa la triptamina o uno de sus derivados de fórmula



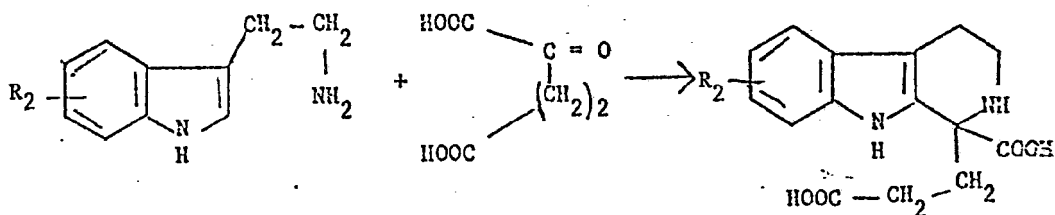
1 en la que

R es H, alcoholo, cicloalcoholalcoholo o bencilo eventualmen-
te sustituido, R₂ tiene el significado dado anteriormente,
con derivados carbonilados de diácidos o sus diésteres ali-
fáticos, tal como el ácido glutárico que lleva en la posi-
5 ción α una función cetona o el ácido succínico que lleva
en la posición α una función aldehído, y luego se efectúa
una ciclización formando el núcleo indolo [3,2,1-de] [1,5]-
-naftiridina, y luego eventualmente se efectúan diversas
10 reacciones que permiten incluir en este núcleo los susti-
tuyentes deseados o modificar los radicales que existen ya
o el grado de saturación de la molécula.

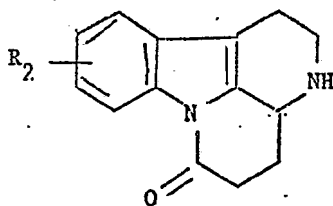
Los esquemas reaccionantes siguientes muestran los
15 principales medios de obtención de los compuestos de fór-
mula (I).

CICLISACION

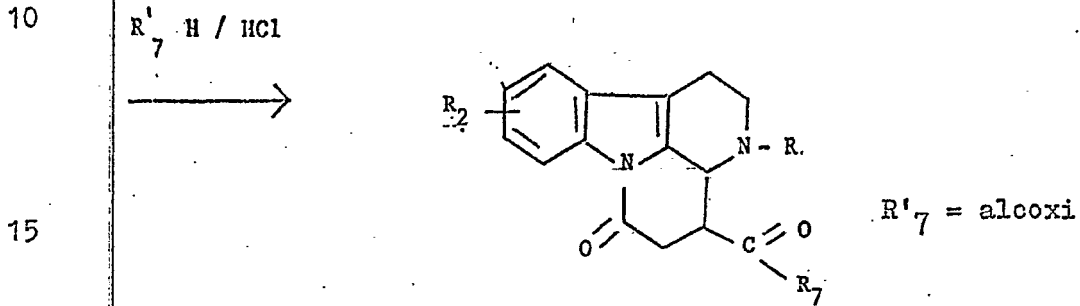
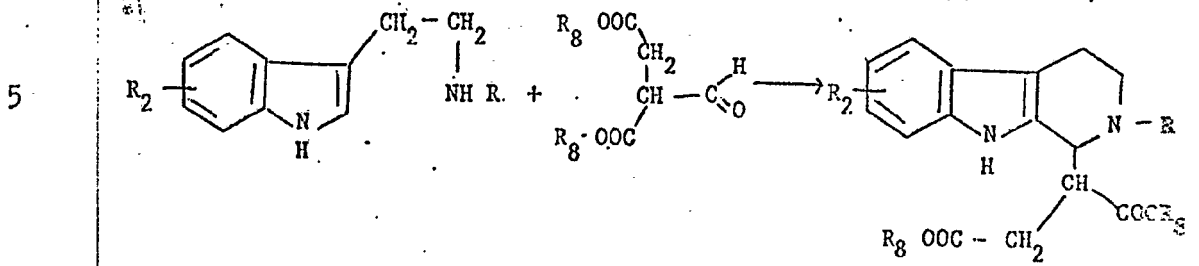
Esquema A₁ - R₁ = H



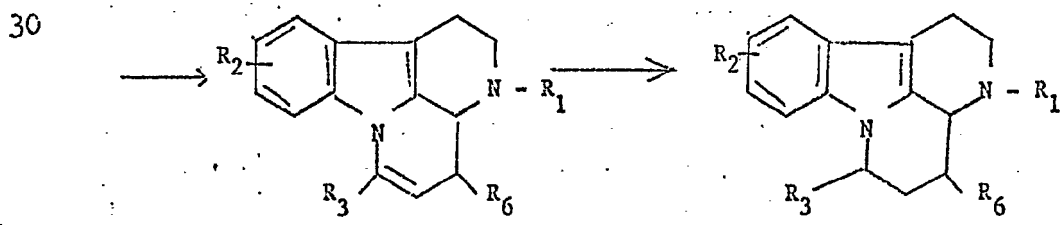
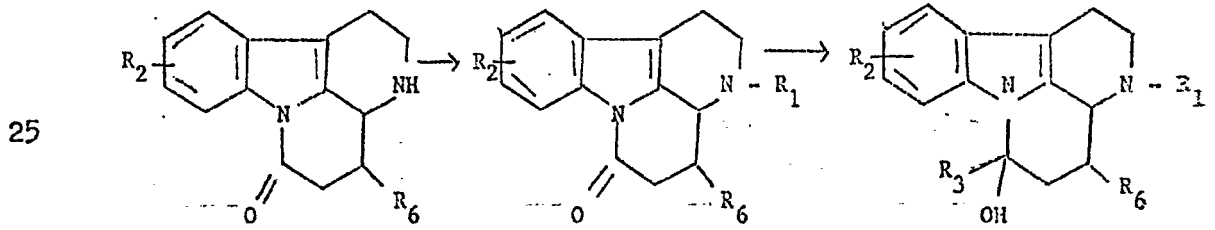
30 HCl / C₂H₅OH



1 Esquema A₂ - R₁ = R R₆ = COR'₇

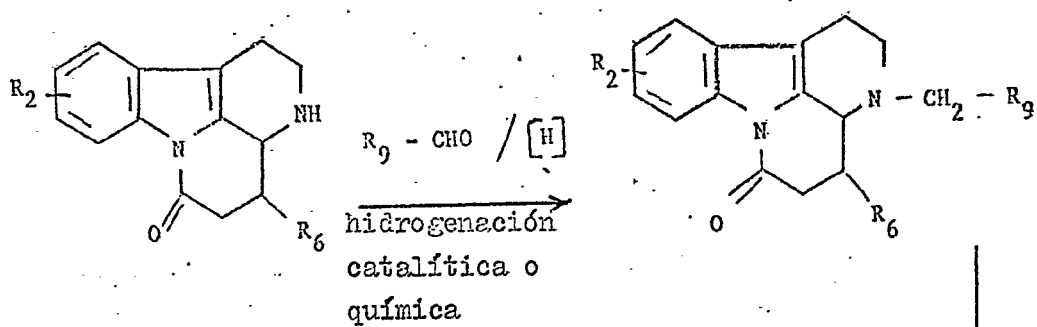


20 MODIFICACION DEL CICLO DE BASE
Esquema general

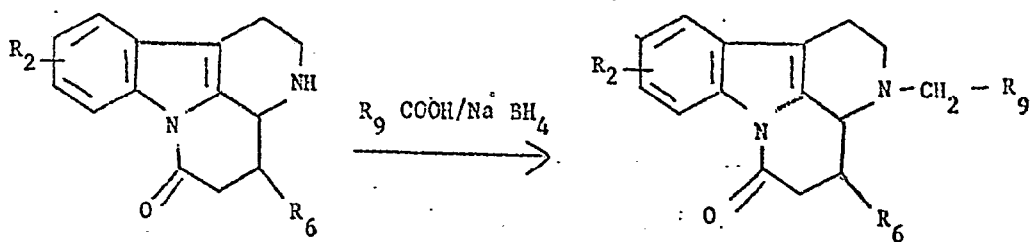


1 PROCEDIMIENTOS DETALLADOS (VARIANTES)

5 Esquema B



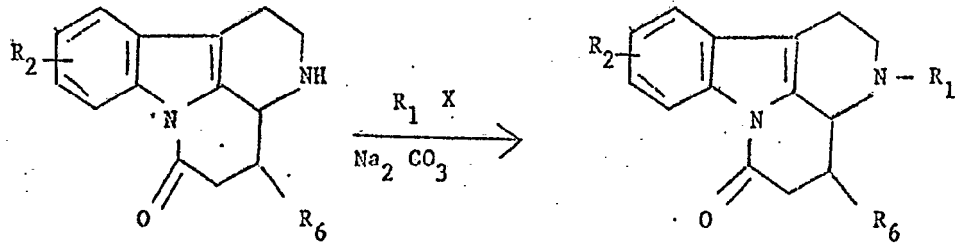
15 Esquema C



1

Esquema D

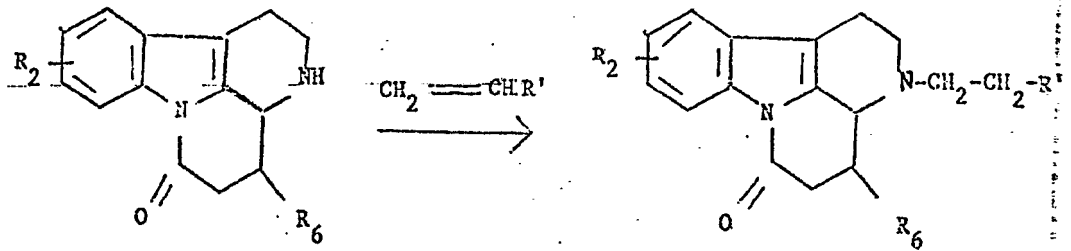
5



10

Esquema E

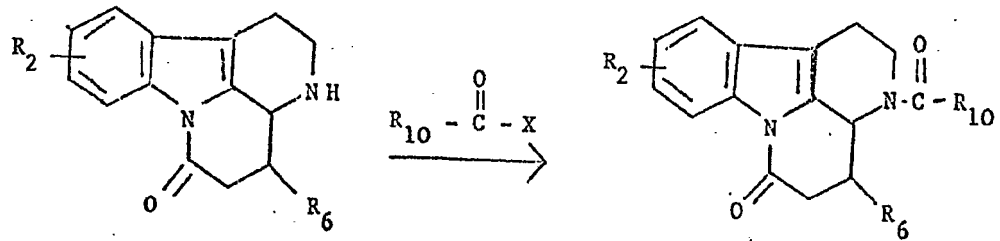
15



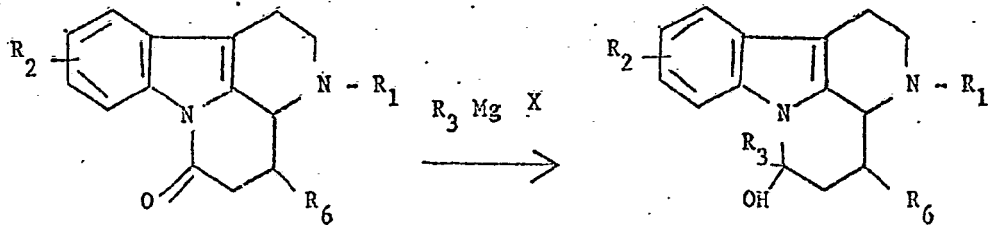
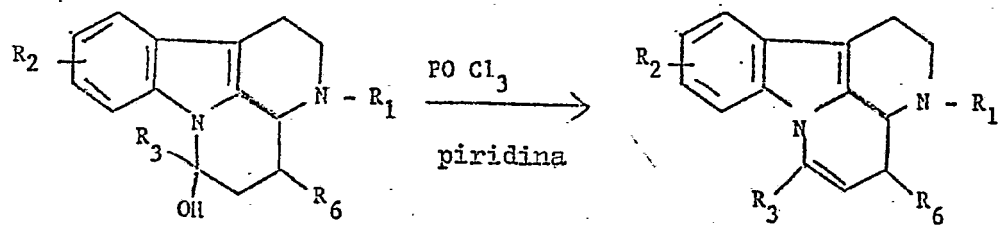
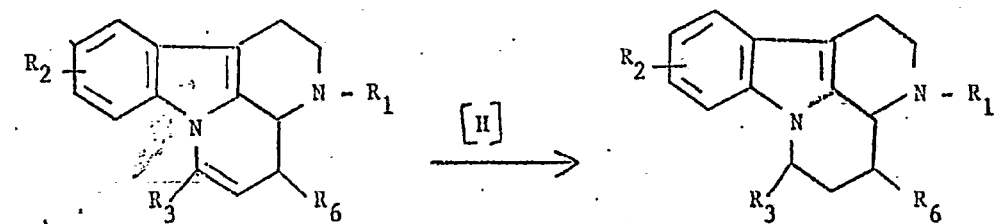
20

Esquema F

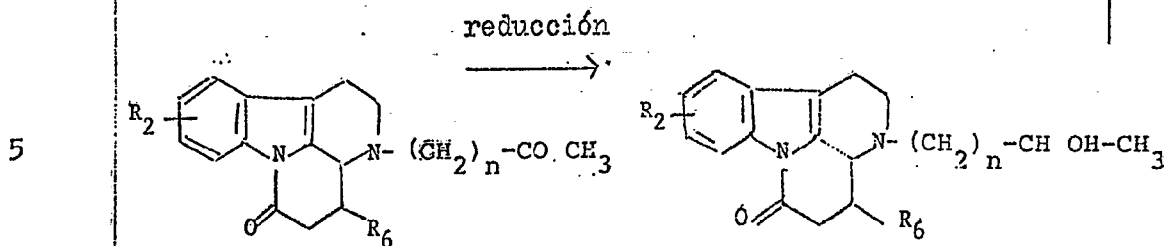
25



30

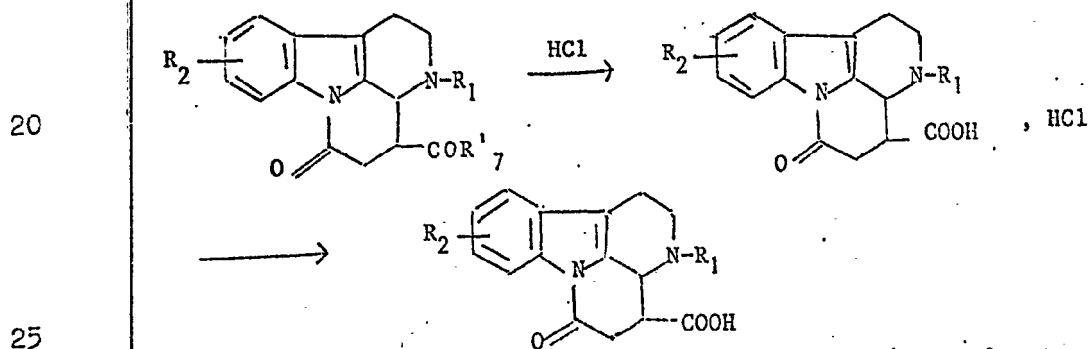
MODIFICACION DE SUBSTITUYENTES O DEL GRADO DE SATURACIONEsquema GEsquema HEsquema I

30 hidrogenación catalítica en el tetrahidrofurano

1 Esquema J

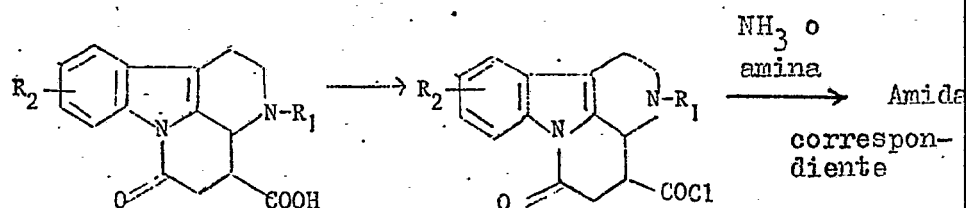
10 La reducción se efectúa preferiblemente en el seno de un alcohol de bajo peso molecular, con ayuda de borohidruro alcalino, a la temperatura ambiente.

Los dos diastereoisómeros se separan por cromatografía.

15 Esquema K

30 La hidrólisis del éster y la transformación del clorhidrato del ácido en ácido libre no salificado se realizan según los métodos clásicos.

Esquema L



El cloruro del ácido se obtiene preferiblemente con ayuda de cloruro de tionilo y la transformación en amida se realiza de forma clásica.

En los esquemas anteriores R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R' y n poseen los significados ya precisados a propósito de la fórmula (I),

R_8 representa un radical alcohilo de 1 a 4 átomos de carbono, principalmente un radical etilo,

R_9 representa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, un radical ciclopropilo, un radical fenilo o un radical halofenilo,

R_{10} representa un radical metilo, ciclopropilo o fenilo y X representa un átomo de halógeno principalmente cloro, bromo o yodo.

Los ejemplos no limitativos siguientes ilustrarán la realización del invento y darán los detalles de los métodos presentados en los esquemas A a L.

El método del Esquema A₁ (primer método de ciclización) se ha realizado sensiblemente de la forma descrita por TABORSKY y Mc ISAACS (J. Med. Chem. 1964, 7, 135) para

1 compuestos semejantes. No serán recordados aquí.

Los espectros IR y RMN así como los análisis confirman la estructura de los compuestos.

Ejemplo 1

5 Hexahidro-1,2,3,3a,4,5-metil-3-oxo-6-6H-indolo[3,2,1-de[1,5]náftiridina-carboxilato de 4-metilo y su metanosulfonato (Método A₂)

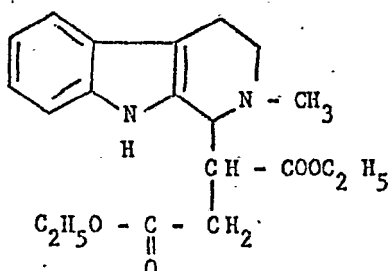
$\overline{R}_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 + R_4 = \text{O}$, $R_5 = \text{H}$, $R_6 = \text{COOCl}_3$
- Isómeros cis y trans.

10 Se añaden a una solución de 48 g (0,28 moles) de N₅-metil-triptamina en 2 l de benceno 60 g (0,30 moles) de α -formil-succinato dietílico preparado según PAYOT y CROB (Helv. Chim. Acta 1954, 37, 1269) o TOCANNE y ASSELINEAU (Bull. Soc. Chim. Cr. 1965, 3346).

15 La solución obtenida se agita vigorosamente durante una hora, luego se lleva a la temperatura de reflujo durante 4 horas, eliminando el agua formada por medio de un aparato de Dean-Stark. Después de enfriamiento, se añade a la solución 1 litro de ácido clorhídrico 3 N, se agita la
20 mezcla muy vivamente durante 1/4 de hora y se alcaliniza a continuación con ayuda de una solución diluida de amoníaco. Se separan las fases orgánica y acuosa y se extrae esta última, varias veces, con acetato de etilo.

25 Después de reunión de las fases orgánicas, se les lava varias veces con agua, y luego se secan sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen así 70 g, es decir un rendimiento de 65-70%, de un aceite que se solidifica por raspadura. El compuesto es
30 una mezcla de los dos isómeros cis y trans, como ha mostrado la cromatografía en capa delgada y el espectro de RMN. Se

1 trata del diéster intermedio, derivado del tetrahidro-1,2,3,
4-metil-3-pirido- $\overline{[3,4-b]}$ indol.



10 El compuesto se utiliza bruto para la etapa si-
guiente. Sin embargo se purificó una muestra para el análi-
sis, por recristalización en éter de petróleo. Fundía a 92°C.

15 En un aparato de reacción bajo presión se introdu-
jo una solución de 6 g (0,016 moles) del diéster bruto pre-
cedente en 125 ml de metanol. Se satura esta solución a 0°
con ácido clorhídrico gaseoso y se calienta a continuación
durante 20 horas en un autoclave a 120°C.

20 Después de enfriamiento, se vierte la mezcla de
reacción en una solución de amoníaco y se extrae varias ve-
ces con acetato de etilo. Se lava el extracto con agua, se
seca sobre sulfato de sodio y se evapora a presión reducida.
Se obtiene un residuo aceitoso que se cromatografía sobre
columna de gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno
que contiene de 10 a 15% de acetona.

25 El compuesto que se ha eluido primero es el isóme-
ro 3a, 4-H,H-cis. Se obtiene con un rendimiento de 48 a 50%.
Funde a -205°C.

30 El compuesto que se ha eluido en segundo lugar es
el isómero 3a, 4-H,H-trans. Se obtiene con un rendimiento de
20 a 25%. Funde a 163°C.

1 Se añade gota a gota un equivalente de ácido metanosulfónico en solución en acetato de etilo a una solución de la base isómera cis en el mismo disolvente.

5 Después de 30 minutos de agitación, se filtra con succión el precipitado que se recrystaliza en etanol. p. de f. > 270°C. Se obtiene con un rendimiento de 75 a 85%.

De la misma forma se obtiene el metanosulfonato de la base del isómero trans que funde a 257-258°C.

10 EJEMPLO 2 Hexahidro-1,2,3,3a,4,5-oxo-6-6H-indolo/3,2,1-de/1,5/naftiridina-carboxilato de 4-metilo (método A₂)

$\overline{R}_1 = R_2 = H, R_3 \text{ y } R_4 = O, R_5 = H, R_6 = COOCH_3$ Isómeros cis y trans.

1. Se disuelven en caliente 23 g (0,14 moles) de triptamina en 100 ml de metanol anhidro, se enfría, y luego se añade gota a gota agitando una solución de 30 g (0,15 moles) de α -formil-succinato dietílico en 50 ml de metanol anhidro. Se mantiene la agitación durante 1 hora después de terminar la adición, se enfría la solución a 0°C, y se añaden mientras se mantiene la mezcla a 0°C, 75 ml de ácido sulfúrico concentrado (d = 1,84).

20 Se termina la reacción calentando la masa reaccionante durante 1 hora a 100°C. Se enfría, se vierte la mezcla reaccionante en 1,5 litros de agua helada, se filtra para eliminar un precipitado coposo rosáceo, se neutraliza el filtrado con 150 ml de amoníaco al 28%, de tal manera que la temperatura interna de la mezcla no sobrepase 10 a 15°C. Se extrae el precipitado formado con cloruro de metileno, se lavan los extractos orgánicos reunidos con agua, se secan con sulfato de sodio anhidro. Se filtra, se evapora el disolvente, se cromatografía el residuo gomoso (peso: 79 g)

1 rendimiento = 98%) sobre 2 kilos de sílice Merck 0,063-0,2, con la mezcla del cloruro de metileno-acetona 7:3.

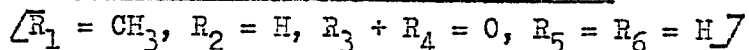
5 Se recogen 14 g (rendimiento = 37%) de un primer producto que funde a 166°C, y luego al eluir con acetona, 14,6 g (rendimiento = 38%) de un segundo producto que funde a 195°C.

10 Los espectros de resonancia magnética nuclear muestran que los dos compuestos son isómeros geométricos: el isómero que funde a 166° tiene la estructura trans, y el isómero que funde a 195° es de estructura cis.

Estos son los isómeros cis y trans del hexahidro-1,2,3,3a,4,5-oxo-6-6H-indolo[3,2,1-de[1,5]-naftiridina-carboxilato de 4-metilo.

Ejemplo 3

15 Hexahidro-1,2,3,3a,4,5-metil-3-6H-indolo[3,2,1-de[1,5]-naftiridinona-6 y su metanosulfonato (método B)



20 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introducen con agitación 2,26 g (0,010 moles) de hexahidro-1,2,3,3a,4,5,6H-indolo[3,2,1-de[1,5]-naftiridinona-6 (obtenido según el Esquema A₁), 3 g (0,059 moles) de ácido fórmico al 98% y 2,5 g (0,024 moles) de aldehído fórmico al 30%.

25 La solución obtenida se lleva a reflujo, y luego se deja 16 horas a la temperatura del laboratorio. A continuación se vierte la mezcla reaccionante sobre 250 ml de agua y se lava dos veces con 100 ml de benceno cada vez. Se alcanza entonces la fase acuosa con carbonato de sodio, lo que provoca una cristalización.

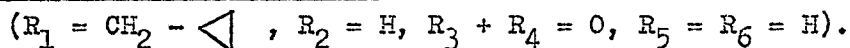
30 Se recrystaliza en el mínimo de éter isopropílico y se recogen 1,2 g de hexahidro-1,2,3,3a,4,5-metil-3-6H-indol

1 $\overline{3,2,1\text{-de}}/\overline{1,5}$ naftiridinona-6 que funde a 95°C. El rendimiento es del 50% y la estructura se confirmó por los espectro IR y RMN.

5 Para preparar el metanosulfonato se pusieron en suspensión 5 g (0,0208 moles) del compuesto anterior en 50 ml de metanol y se añadieron 2,110 g de ácido metanosulfónico (es decir un exceso del 10%). Se agita durante 15 minutos la solución obtenida y se le añade gota a gota 500 ml de éter etílico anhidro, lo que provoca una abundante cristalización. Después de una hora de agitación, se filtran con succión los cristales de metanosulfonato que se recristaliza en el mínimo de isopropanol y se recogen 6,3 g de metanosulfonato de hexahidro-1,2,3,3a,4,5-metil-3-6H-indolo $\overline{3,2,1\text{-de}}/\overline{1,5}$ naftiridinona-6 que funde a 188°C. El rendimiento es del 85%.

15 Ejemplo 4

Hexahidro-1,2,3a,4,5-ciclopropilmetil-3-6H-indolo $\overline{3,2,1\text{-de}}/\overline{1,5}$ naftiridinona-6 (método C)



En un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de un litro, provisto de un agitador, se introduce una solución de 33,8 ml (0,430 moles) de ácido ciclopropano-carboxílico en 500 ml de benceno y se le añaden en pequeñas fracciones, de forma que la temperatura no sobrepase jamás 25°C, 5 g (0,130 moles) de borohidruro de sodio. Esta adición lleva aproximadamente 4 horas. A continuación se deja en reposo durante una noche a la temperatura ambiente.

Al día siguiente, se añaden a la solución anterior, de una sola vez, 5,5 g (0,0243 moles) de hexahidro-1,2,3,3a,4,5,6H-indolo $\overline{3,2,1\text{-de}}/\overline{1,5}$ -naftiridinona-6 y se calienta

30

1 durante 5 horas a la temperatura de reflujo.

Después de enfriamiento, se añaden a la mezcla de
reacción 500 ml de agua y de carbonato de sodio hasta pH
alcalino. Se separa la fase bencénica, se extrae la fase
5 acuosa 2 veces, con 100 ml de benceno cada vez y se reúnen
los extractos en la fase primitiva. Se lava esta solución con
agua y se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concen-
tra hasta sequedad. El residuo es un aceite que cristaliza
10 por adición de éter isopropílico. Se recrystaliza dos veces
en la cantidad mínima de este éster y se recogen 3,2 g de
hexahidro-1,2,3,3a,4,5- ciclopropilmetil-3-6H-indolo[3,2,1-de/
[1,5]naftiridinona-6 que funde a 126°C.

Ejemplo 5

15 Hexahidro-1,2,3,3a,4,5(ciano-2-etil)-3-6H-indolo[3,2,1-de/
[1,5]naftiridinona-6 (métodos D y E)

(R₁ = -CH₂-CH₂-C≡N, R₂ = H, R₃ + R₄ = O, R₅ = R₆ = H).

1) Método D

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colo-
can con agitación 5 g (22 milimoles) de hexahidro-1,2,3,3a,
20 4,5,6H-indolo[3,2,1-de/[1,5]naftiridinona-6 en solución en
100 ml de metil-etil-cetona con 4,7 g (44 milimoles) de car-
bonato de sodio y se lleva a reflujo durante 1 hora. A con-
tinuación se añaden a esta suspensión 8 g (60 milimoles) de
25 bromopropionitrilo y 5 g (30 milimoles) de yoduro de potasio
y se mantiene el reflujo durante incluso 48 horas. Se enfría
el medio reaccionante, se filtran las sales minerales, se
lleva el filtrado hasta sequedad y se obtiene un residuo,
que después de pasar sobre una columna de 140 g de gel de
sílice Merck 7734 en la mezcla de disolventes benceno 7/EtOH
3, proporciona 4,3 g de un compuesto que funde a aproxima-

1 mente 155°C.

Después de dos recristalizaciones en caliente y en frío, se aislan 2,7 g (rendimiento 44%) de hexahidro-1, 2,3,3a,4,5(ciano-2-etil)-3-6H-indolo[3,2,1-de[1,5]-naftiridinona-6 que funde a 156-157°C.

5 2) Método E

En un matraz de fondo redondo de 100. ml, provisto de un agitador se introducen, en atmósfera de nitrógeno, 4,52 g (0,020 moles) de hexahidro-1,2,3,3a,4,5,6H-indolo[3, 2,1-de[1,5]-naftiridinona-6 en suspensión en 30 ml de etanol anhidro y 3 ml de acrilonitrilo.

10 A continuación se mantienen durante 24 horas a la temperatura de reflujo. Al enfriar, se observa una cristalización. Se filtra con succión el precipitado y se recristaliza en la cantidad mínima de etanol anhidro. Se recogen 3,4 g de hexahidro-1,2,3,3a,4,5(ciano-2-etil)-3-6H-indolo[3, 2,1-de[1,5]-naftiridinona-6. Este compuesto tiene las mismas características que el obtenido por el método D.

15 Ejemplo 6

20 Hexahidro-1,2,3,3a,4,5-benzoil-3-6H-indolo[3,2,1-de[1,5]-naftiridinona-6 (método F)

$(R_1 = C_6H_5CO; R_2 = H; R_3 + R_4 = O, R_5 = R_6 = H).$

Se introduce en un matraz de fondo redondo de 250 ml una solución de 4 g (0,017 moles) de hexahidro-1,2,3,3a, 4,5,6H-indolo[3,2,1-de[1,5]-naftiridinona-6 en 100 ml de tetrahydrofurano anhidro, 2 ml de piridina y 4 ml de cloruro de benzoilo y se agita la mezcla durante 16 horas a 20°C.

25 Luego se filtra con succión el clorhidrato de piridina formado en el curso de la reacción, y luego se lava el filtrado con agua hasta que las aguas de lavado sean neutras.

30

1. Entonces se seca el filtrado sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora hasta sequedad. Los cristales obtenidos se recogen con éter de petróleo, y luego se recristalizan en la cantidad mínima de metanol. Se recogen 4,8 g (rendimiento 82%) de hexahidro-1,2,3,3a,4,5-benzoil-3,6H-indolo[3,2,1-de/1,5]-naftiridinona-6 que funde a 171-172°C.

Ejemplo 7

Hexahidro-1,2,3,3a,4,5-dimetil-3,6-hidroxi-6-6H-indolo[3,2,1-de/1,5]-naftiridina (método G).

10 (R₁ = CH₃, R₂ = H, R₃ = CH₃, R₄ = OH, R₅ = R₆ = H).

Se prepara de forma habitual el yoduro de metil-magnesio a partir de 5 g de virutas de magnesio, 75 ml de éter etílico anhidro y 11 ml (25 g ó 0,420 moles) de yoduro de metilo.

15 A la solución obtenida, enfriada a 0°C, se añaden gota a gota, en atmósfera de nitrógeno, a una velocidad tal que la temperatura ambiente no sobrepase los 5°C, 5 g (0,028 moles) de hexahidro-1,2,3,3a,4,5-metil-3-6H-indolo[3,2,1-de/1,5]-naftiridinona-6 en solución en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro. Cuando la introducción se termina, se agita más la mezcla reaccionante durante una hora y media a 0°C; a continuación se destruye el exceso de magnesio por adición lenta de agua helada y se vierte por último la mezcla en 20 1000 ml de agua saturada de cloruro de amonio, lo que provoca una cristalización. Se recristaliza el compuesto en la cantidad mínima de acetato de etilo y se recogen 2,5 g (rendimiento = 47%) de hexahidro-1,2,3,3a,4,5-dimetil-3,6-hidroxi-6-6H-indolo[3,2,1-de/1,5]-naftiridina que funde a 194°C.

Ejemplo 8

30 Tetrahidro-1,2,3,3a-dimetil-3,6-4H-indolo[3,2,1-de/1,5]-

1 -naftiridina (Método H).

($R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_3$, R_4 y $R_5 =$ enlace suplementario, $R_6 = \text{H}$).

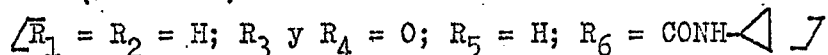
5 Se agita hasta la obtención de una solución, en un matraz de fondo redondo de 250 ml, 4 g (0,0156 moles) de hexahidro-1,2,3,3a,4,5-dimetil-3,6-hidroxi-6-6H-indolo[3,2,1-de/1,5]-naftiridina, 60 ml de benceno anhidro y 60 ml de piridina y se añaden 4 ml de oxiclورو de fósforo. A continuación se tapa el matraz con un protector de cloruro de calcio. Se prosigue la agitación durante dos horas a 25° y se vierte a continuación el precipitado obtenido sobre 1500 ml de agua.

15 Se decanta la fase orgánica, se extrae la fase acuosa dos veces con 200 ml de benceno cada vez, se reúnen las soluciones orgánicas, se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan finalmente hasta sequedad. Se obtiene así una resina que se trata primero con éter de petróleo, luego se recristaliza en la cantidad mínima de éter isopropílico y se recogen 1,2 g (rendimiento 32%) de tetrahidro-1,2,3,3a-dimetil-3,6,4H-indolo[3,2,1-de/1,5]-naftiridina que funde a 89°.

20 Ejemplo 9

N-ciclopronil-hexahidro-1,2,3,3a,4,5-oxo-6-6H-indolo[3,2,1-de/1,5]-naftiridina-carboxamida-4

25 (Método I)



30 A 3 g de ácido hexahidro-1,2,3,3a,4,5-oxo-6-6H-indolo[3,2,1-de/1,5]-naftiridina-carboxílico-4 (isómero cis preparado según el esquema K), en suspensión en 100 ml de dicloroetano, se añaden 0,011 moles de piridina anhidra (es de

1 cir 0,9 ml). El matraz con los reaccionantes se sumerge en
un baño de hielo. Al cabo de algunos instantes, se añade 1
ml de cloruro de tionilo (0,011 moles), se retira el matraz
del baño de hielo y se agita dos horas y media a la tempera-
5 tura ordinaria (con un protector con cloruro de calcio).

A continuación se añaden 0,33 moles de ciclopropi-
lamina (aproximadamente 2 ml) y se agita de nuevo durante
dos horas y media. Finalmente, después de la adición de una
solución de 100 ml de NH_4OH 0,5 N, se agita, decanta, ex-
trae tres veces la solución acuosa con 100 ml de cloruro de
10 metileno cada vez. Se reúnen las soluciones orgánicas y se
les lava con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se eva-
poran después de la filtración.

Se recogen 800 mg de N-ciclopropil-hexahidro-1,2,
15 3,3a,4,5-oxo-6-6H-indolo[3,2,1-de][1,5]-naftiridina-carbo-
xamida-4 que funde a 230°C.

Ejemplo 10

Hexahidro-1,2,3,3a,4,5-oxo-6-fluoro-10-6H-indolo[3,2,1-de][1,5]-naftiridina-carboxilato-4 de metilo (método A₂)

20 $\Delta_{R_1} = \text{H}; R_2 = 10\text{-F}; R_3 \text{ y } R_4 = \text{O}; R_5 = \text{H}; R_6 = \text{COOCH}_3\text{-2}$
estereoisómero

Se libera la fluoro-5-triptamina por agitación, en
una ampolla para decantar, una suspensión de 9,1 g (0,042 mo-
les) de clorhidrato de fluoro-5-triptamina en agua y en éter
25 en presencia de amoníaco diluido. Se separan las fases, se
lava la fase etérea con agua, luego se seca sobre Na_2SO_4 . Se
evapora el éter bajo vacío. Se eliminan las trazas de agua
por arrastre con benceno bajo vacío. El aceite resultante se
pone en solución en 150 cm³ de éter anhidro. Se introducen
30 10 g de tamiz molecular 4A (Merck) y luego se añaden 9 g

1 (0,044 moles) de α -formilsuccinato de dietilo. La mezcla
reaccionante se mantiene una noche con agitación a la tem-
peratura ambiente. El tamiz se elimina por filtración. En
5 el filtrado, se hace borbotear una corriente de ácido clor-
hídrico gaseoso que provoca una precipitación gomosa marrón
clara y que se solidifica lentamente en cristales blancos.
Se deja agitar 30 minutos después del fin del borboteo, y
luego se elimina el éter por succión. El precipitado se po-
ne en suspensión en 50 cm³ de metanol anhidro y con agita-
10 ción se añaden 25 cm³ de H₂SO₄ concentrado. Se calienta la
mezcla a 100°C durante 1 hora. Se enfría por inmersión en
un baño de agua helada, y luego se vierte sobre hielo tri-
turado. Se ajusta a pH alcalino por adición de la cantidad
necesaria de amoníaco. Se extrae con cloruro de metileno, se
15 lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄, y luego se evapora ba-
jo vacío. Se obtiene un residuo sólido de 9,1 g (rendimien-
to 70%).

Este residuo se cromatografió sobre 600 g de gel
de sílice 60 Merck 0,063-0,2 mm en una mezcla de cloruro
20 de metileno/acetona 7/3.

El producto menos polar, compuesto A, representa
3,6 g (rendimiento 27%).

El producto más polar, compuesto B, representa 2,8
g (rendimiento 21%).

25 Los compuestos A y B se recristalizan separadamen-
te en el mínimo de acetato de etilo. A proporcionó 2,8 g (ren-
dimiento 22%) del compuesto esperado, p. de f. = 172°C. Co-
rresponde al isómero H_{3a}-H₄ trans. B proporciona 1,9 g (ren-
dimiento del 15%), p. de f. = 214°C. Corresponde al isómero
30 H_{3a}-H₄cis.

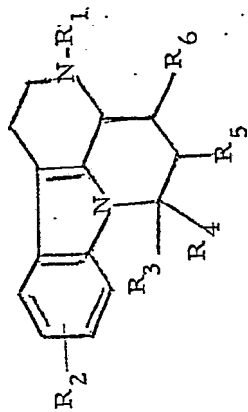

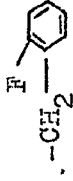


TABLA I

m.s. = metanosulfonato

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Método	Base o sal	Caracteres	
									P. de F. (°C)	
1 (ej1)	CH ₃	H	0		H	COOCH ₃	A ₂	m.s. cis	> 270	
2 (ej3)	CH ₃	H	0		H	H	B	m.s. trans	257 - 258	
3	C ₂ H ₅	H	0		H	H	B	base	95	
4 (ej 4)	CH ₂	H	0		H	H	C	m.s.	188	
5	C ₆ H ₅ CH ₂	H	0		H	H	D	base	114	
6 (ej 5)	CH ₂ CH ₂ CN	H	0		H	H	DE	base	126	
								m.s.	174	
								base	227 - 230	
								m.s.	156	

1
5
10
15
20
25
30

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Método	Base o sal	Caracteres P. de F. (ºC)
7 (ej 6)	C ₆ H ₅ CO	H	O		H	H	F	base	171-2
8 (ej 7)	CH ₃	H	CH ₃	OH	H	H	G	base	194
9 (ej 8)	CH ₃	H	CH ₃	enlace		H	H	base	89
10	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	I	base	110
11	H	CH ₃ (10)	O		H	H	A ₁	base	170-2
12	n-C ₃ H ₇	H	O		H	H	B	base	111-113
13	i-C ₃ H ₇	H	O		H	H	D	base	161
14	CH ₃ CO	H	O		H	H	F	base	174
15	 CO	H	O		H	H	F	base	134
16		H	O		H	H	D	base	160

1

5

10

15

20

25

30

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Método	Base o sal	Caracteres P. de F. (°C)
17		H		0	H	H	D	base	165
18		H		0	H	H	D	base	148
19		H		0	H	H	E	base m.s.	122-125 213-215
20		CH ₃ (10)		0	H	H	B	base	108-109
21		H	CH ₃	OH	H	H	G	base	193-194
22		H	CH ₃	OH	H	H	G	base	210
23		H	C ₂ H ₅	OH	H	H	G	base	190
24		H	CH ₃	OH	H	H	G	base	175
25		H	CH ₃	OH	H	H	G	base	175-177
26		H	CH ₃		enlace		H	base	89

1

5



10

15

20

25



30

Compuesto n.º	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Método	Base o sal	Caracteres P.deF. (°C)
27	-CH ₂ 	H	CH ₃		enlace	H	H	base	74
28	C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	H	H	I	base m.s.	106 215
29	-CH ₂ 	H	CH ₃	H	H	H	I		
30	CH ₃	H		0	H	-COO C ₂ H ₅	A2	base m.s. (3a, 4-H, H-cis) base (3a, 4-H, H- -trans)	162 250 116
31	CH ₃	H		0	H	-COO-n-C ₃ H ₇	A2	base m.s. (3a, 4-H, H-cis)	150 252
32	CH ₃	H		0	H	-COO-n-C ₄ H ₉	A2	base (3a, 4-H, H-cis)	135
33	CH ₂ CH ₂ COCH ₃	H		0	H	H	E	base	100
34	CH ₂ COOC ₂ H ₅	H		0	H	H	D	m.s.	203

30
25
20
15
10
5

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Método	Base o sal	Caracteres P. de F. (°C)
35	CH ₂ CH ₂ CHOHCH ₃	H		0	H	H	J	base isómero A base isómero B	144 115
36	H	H		0	H	COOH	K	base	> 250
37 (ej 9)	H	H		0	H	CONH\triangle	L	base	230
38	CH ₃	CH ₃ O(10)		0	H	H	B	m.s.	245-6
39 (ej 2)	H	H		0	H	COOCH ₃	A ₂	base (3a,4-H,H cis) m.s. (3a,4-H,H trans)	195 261
40	H	H		0	H	-COOC ₂ H ₅	A ₂	m.s. (3a,4-H,H cis) m.s. (3a,4-H,H trans)	243 268
41	C ₂ H ₅	H		0	H	-COO CH ₃	D	m.s. (3a,4-H,H cis)	223
42	C ₂ H ₅	H		0	H	-COO C ₂ H ₅	D	m.s. (3a,4-H,H cis)	231

1
5
10
15
20
25
30

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Método	base o sal	Caracteres P.de F. (°C)
43	CH ₂ 	H	0	0	H	-COO CH ₃	D	m.s. (3a,4-H,H,cis)	220
44	CH ₃	H	0	0	H	COOH	K	base (3a,4-H,H,cis)	280
45	CH ₃	H	0	0	H	-CO NH ₂	L	base (3a,4-H,H,cis)	>280
46	CH ₃	H	0	0	H	-CO NH CH ₃	L	base (3a,4-H,H,cis)	182
47	CH ₃	H	0	0	H	-CO N(CH ₃) ₂	L	base (3a,4-H,H,cis)	251
48	CH ₃	H	0	0	H	-CO NH 	L	base (3a,4-H,H,cis)	170
49	-CH ₂ CH ₂ COCH ₃	H	0	0	H	-COO CH ₃	E	m.s. (3a,4-H,H,cis) m.s. (3a,4-H,H,trans)	173 160

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Método	Base o sal	Caracteres P. de F. (°C)
50	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$	H	0	0	H	$-\text{COO CH}_3$	J	base (3a, 4-H, H cis) isómero A	231
51	$\text{CH}_2-\text{CH}_2 \text{ COO CH}_3$	H	0	0	H	COO CH_3	D	base (3a, 4-H, H cis) isómero B	198
52	H	Cl(10)	0	0	H	H	A ₁	base	161-3
53	CH_3	Cl(10)	0	0	H	H	B	base	118-9
54	H	F(10)	0	0	H	H	A 1	base	123-5
55	CH_3	F(10)	0	0	H	H	B	base	146-7
56	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \text{ COCH}_3$	Cl(10)	0	0	H	H	E	base	135-6
57	$-\text{CH}_2\text{CH}_2 \text{ COCH}_3$	F(10)	0	0	H	H	E	base	124-5

30
25
20
15
10
5
1

30 25 20 15 10 5 1

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄		R ₅	R ₆	Método	Base o sal	Caracteres P.de F.(gc)
58	H	Cl(10)	0			H	-COOCH ₃	A2	base (3a,4-H-trans) base (3a,4-H-cis)	162 209
59 (ej.10)	H	F(10)	0			H	-COOCH ₃	A 2	base (3a,4-H,-trans) base (3a,4-H -cis)	172 214
60	CH ₃	F(10)	0			H	-COOCH ₃	B	base (3a,4-H,trans) base (3a,4-H-cis)	189 237
61	CH ₃	Cl(10)	0			H	-COOCH ₃	B	base (3a,4-H-trans) base (3a,4-H-cis)	215 270
62	CH ₂ COCH ₃	H	0			H	H	D	base	135-6
63	CH ₂ CHOHCH ₃	H	0			H	H	J	base (isómero A) base (isómero B)	164,5-165,5 142 - 143
64	CH ₂ -CH ₂ -COCH ₃	-CH ₃ (10)	0			H	H	D	base	120 - 1

1
5
10
15
20
25
30

Compuesto nº	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Método	Base o sal	Caracteres P.de F. (°C)
65	H	-Cl (11)	0		H	H	Al	base	145 - 6
66	CH ₃	-Cl (9)	0		H	H	B	base	168 - 9
67	CH ₂ -CH ₂ -COCH ₃	-F (10)	0		H	H	D	base	140 - 42
68	CH ₂ -CH ₂ -COCH ₃	-Cl (10)	0		H	H	D	base	113 - 4
69	CH ₃	-CH ₃ (9)	0		H	H	B	base	145 - 51(a)
70	C ₂ H ₅	-Cl (10)	0		H	H	D	base	124 - 5
71	CH ₂ -C ₆ H ₅	H	-CH ₃	enlace		H	H	base	64 - 7
72	H	-Cl (9)	0		H	H	Al	base	195 - 6
73	H	-CH ₃ (8)	0		H	H	Al	base	76 - 8

1 Los compuestos del invento han sido el objeto de un estudio farmacológico.

1. TOXICIDAD

5 La dosis letal 50 (DL 50) de los compuestos se determina en ratones de la raza CD 1 por el método gráfico.

Los resultados se indican en la Tabla II siguiente para un número representativo de compuestos.

2. ANOZIA HIPOBARA

10 Los ratones de la raza CD 1 se mantienen en una atmósfera pobre en oxígeno, por realización de un vacío parcial (190 mm de mercurio) que corresponde a 5,25% de oxígeno).

15 Se anota el tiempo de supervivencia de los animales. Este tiempo es aumentado por los agentes capaces de favorecer la oxigenación de los tejidos y en particular el cerebral. Los compuestos estudiados se administran, en varias dosis, por vía intraperitoneal, 10 minutos antes del ensayo. Se calculan los porcentajes de aumento del tiempo de supervivencia con relación a los valores obtenidos en los animales testigo. La dosis activa media (D_{AM}), dosis que aumenta el tiempo de supervivencia del 100%, se determina gráficamente.

20 Los resultados se indican en la Tabla II siguiente para un número representativo de compuestos.

25 3. ACCION SOBRE LA CURACION DE "SUEÑO" INDUCIDO POR EL 4-hidroxi-butirato DE SODIO

30 Esta acción se ha determinado por la influencia de los compuestos sobre la duración del "sueño", inducido por el 4-hidroxi-butirato de sodio (G H B) en la rata curarisada.

1 Los animales utilizados son ratas machos de la raza Charles River de 200 ± 20 g. Los animales, curarizados por aloferina en razón de 1 mg/kg por vía i.p. se colocan con respiración artificial con ayuda de una máscara aplicada sobre el hocico (frecuencia respiratoria: 50/minuto: volumen respiratorio: 14 cc). El exófago está previamente ligado con el fin de evitar la entrada del aire en el estómago.

5 Electrodo corticales front-parietales y occipitales permiten el registro de la actividad electrocorticográfica sobre un polígrafo Grass modelo 79P a la velocidad de 6 mm/segundo. La preparación del animal se efectúa con anestesia local (Xilocaína al 2%). Las ratas se mantienen todo el tiempo durante la experiencia a temperatura constante (37,5°C). 10 minutos después del final de la preparación de la rata, una dosis de 200 mg/kg de 4-hidroxi-butilato de Na se inyecta por vía intravenosa al nivel del rabo.

15 Dosis de 10 y 30 mg/kg de los compuestos a estudiar se administran por vía intraperitoneal 3 minutos después de la administración del 4-hidroxi-butilato de sodio.

20 La evaluación de las trazas se efectúa por períodos de 15 minutos durante 75 minutos después de la inyección de "G H B". Durante este período de análisis, se determina la duración total del "sueño". Una serie de 15 testigos permite precisar la duración del "sueño G H B".

25 El análisis estadístico de los resultados se realiza con ayuda del ensayo "U" de Mann-Whitney.

Los resultados se recogen en la Tabla III siguiente.

TABLA II

COMPUESTO	TOXICIDAD AGUDA DL 50 (mg/kg) vía i.p.	ANOXIA HIPOBARA vía i.p.
2 (base)	85	6
2 (m.s.)	52	4,5
9	78	6,5
3	58	9
10	50	6,5
21	75	7
26	67	10
22	105	8
28 (m.s.)	40	4,5
30 (m.s.)	110	9
1 (m.s.cis)	170	4
33	170	8
35 (base isómero A)	150	9
38	65	8
52	165	9,5
53	150	8
62	190	10

TABLA III

COMPUESTO	TOXICIDAD mg/kg		ACTIVIDAD nº de dosis anima- mg/kg les i.p.		DURACION TO- TAL en minu- tos y segun- dos	DESVIACION EN % CON RELACION A LOS TES- TIGOS
	i.v.	i.p.		i.p.		
TESTIGO			15	-	54,12±2,07	-
11	105	155	6	30	34,08±1,21	- 37
m.s. 19	103	680	6	30	38,59±1,20	- 28
trans ¹ m.s.	47	185	3	40	32,01±2,59	- 41
49 m.s. cis	-	600	6 6	30 10	38,51±3,12 35,22±2,26	- 28 - 35
52	110	165	6 6	30 10	32,35±5,02 37,34±3,35	- 40 - 31
54	-	100	6 6	30 10	28,28±4,28 40,01±5,00	- 47 - 26
56	-	575	6 6	30 10	30,39±3,01 43,07±3,26	- 43 - 20
51	-	760	6	30	37,51±2,12	- 30
63 isómero A	75	125	6	30	34,52±2,14	- 36
58 isómero cis	-	190	6	30	36,08±2,47	- 33
58 isómero trans	-	170	6	30	31,12±2,18	- 42

COMPUESTO	TOXICIDAD mg/kg		ACTIVIDAD		DURACION TO- TAL en minu- tos y segun- dos	DESVIACION EN % CON RE- LACION A LOS TESTIGOS
	i.v.	i.p.	nº de anima- les	dosis mg/kg i.p.		
60 isómero cis	-	725	6	10	34,22±2,47	- 37
65	-	54	6	10	34,51±1,42	- 36
69	-	88	6	10	29,46±1,27	- 45

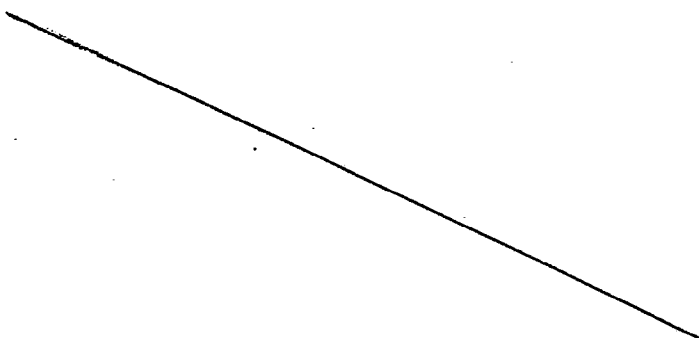
1 El estudio farmacológico de los compuestos del in-
vento muestra que son activos en la prueba de anoxia hipó-
bara en los ratones no siendo más que poco tóxico y que ejer-
cen una acción de vigilia significativa en el ensayo del
5 "sueño" inducido por el 4-hidroxi butirato de sodio.

Los compuestos del invento, que poseen a la vez
una actividad antianoxica y una actividad sicópotra, pueden
utilizarse en terapéutica para el tratamiento de los tras-
tornos del insomnio, en particular para luchar contra los
10 trastornos del comportamiento imputables a los dominios
vasculares cerebrales y a la esclerosis cerebral en geria-
tría, así como para el tratamiento de fallos de la memoria
debido al traumatismo craneal, y al tratamiento de estados
depresivos.

15 El invento comprende por consiguiente cualesquie-
ra composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos
y/o sus sales como principios activos, junto con todos los
excipientes apropiados a su administración, en particular
por vía oral o parenteral.

20 Las vías de administración pueden ser las vías
orales y parenterales.

La posología cotidiana puede ir de 10 a 100 mg.



25

30

1

REIVINDICACIONES

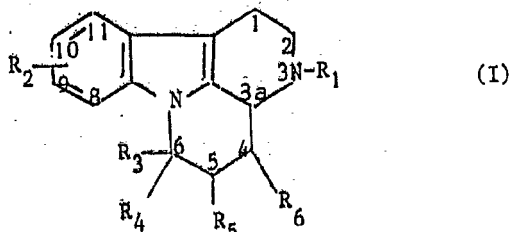
5

10

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para preparar derivados de naf-tiridina en forma de racematos o de isómeros ópticos que res-ponden a la fórmula:

15



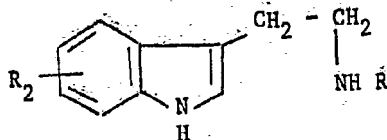
20

25

30

en la que: R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical elegido en el grupo constituido por los radicales alcoholes de 1 a 4 átomos de carbono, oxo-2-propilo, hidroxí-2-propilo, oxo-3-butilo, hidroxí-3-butilo, ciclopropilmetilo, bencilo, halogenobencilo (preferiblemente fluoro o clorobencilo), acetilo, ciclopropilcarbonilo, benzoilo, $-(CH_2)_n-R'$ en el que n es 1 ó 2 y R' representa un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o ciano, R_2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, el radical metilo o el radical metoxi, R_6 representa un átomo de hidrógeno o un radical COR_7 , siendo R_7 un radical hidroxí, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

1 amino, metilamino, dimetilamino o ciclopropilamino y bien
 5 R_3 representa un radical metilo o etilo, R_4 representa un
 átomo de hidrógeno o un radical hidroxilo y R_5 representa un
 átomo de hidrógeno o bien R_3 y R_4 representan, juntos, un
 10 átomo de oxígeno y R_5 representa un átomo de hidrógeno, o
 bien R_3 representa un radical metilo o etilo y R_4 y R_5 jun-
 tos, representan un enlace suplementario de carbono-carbono,
 con excepción de los compuestos para los cuales R_3 y R_4 es
 = O, y bien $R_1 = H$, $R_2 = CH_3O$ en 10 y $R_6 = H$ bien $R_1 = H$,
 15 $R_2 = H$ y $R_6 = H$; así como los estereoisómeros de los compues-
 tos para los cuales R_6 es un radical alcóxicarbonilo y las
 sales de adición de los compuestos I son los ácidos orgáni-
 cos o minerales farmacéuticamente aceptables, caracterizado
 porque se condensa la triptamina o uno de sus derivados de
 fórmula



20 en la que R es H, alcohilo, cicloalcohilo o bencilo eventual-
 mente sustituido, R_2 tiene el significado dado en la reivin-
 dicación 1ª, con derivados carbonilados de diácidos o sus
 25 diésteres alifáticos, tal como el ácido glutárico que lleva
 en la posición α una función cetona o el ácido succínico que
 lleva en la posición α una función aldehído, y luego se efec-
 túa una ciclización formando el núcleo de indolo [3,2,1] [1,5]
 naftiridina, y luego eventualmente, se efectúan diversas reac-
 30 ciones que permiten introducir en este núcleo los sustituyen

1

5

10

15

20

25

30

tes deseados o modificar los radicales ya existentes o el grado de saturación de la molécula.

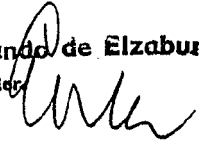
2ª.- Procedimiento para preparar derivados de naptiridina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de CUARENTA Y UNA hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 11 de Mayo 1977

P.A. Fernando de Elizaburu
Por Poder



VAL.-