

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



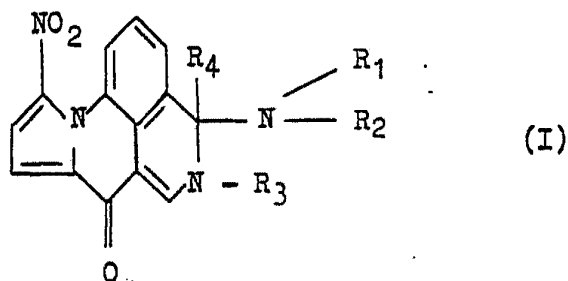
19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21		
	22	FECHA DE PRESENTACION	
			16-6-77

## PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
76 18232	16 de junio de 1976	FRANCIA
77 10763	8 de abril de 1977	FRANCIA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA NITRO-10 OXO-7 7H-INDOLIZINO [7,6,5-de] ISOQUINOLEINA.		
71 SOLICITANTE (S)		
RHONE-POULENC INDUSTRIES		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
22, Avenue Montaigne, PARIS 8ème, Francia.		
72 INVENTOR (ES)		
Daniel Farge; Yves Le Goff; Gilbert Poiget.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO		

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de nuevos derivados de la nitro-10 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina de fórmula general:

5



10 eventualmente sus sales, su preparación, y las composiciones que los contienen.

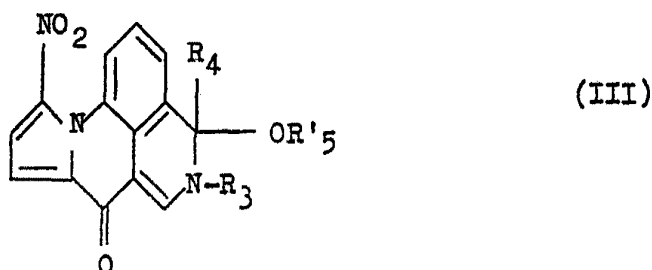
En la fórmula general (I), el símbolo  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno, el símbolo  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno, un radical amino o un radical alquilo recto o rami-  
15 ficado eventualmente sustituido en el átomo de carbono terminal por un radical vinilo, etinilo, alquiloxicarbonilo, ciano, dialquiloximetilo; hidroximetilo, dialquilaminometilo, (pudien-  
do formar los radicales alquilo de este último con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, y eventualmente con otro he-  
20 teroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un heterociclo saturado de 5 ó 6 eslabones eventualmente N-metilado) o un radical alquilo recto sustituido en el átomo de carbono ter-  
minal por un radical aminometilo, alquilaminometilo o hidroxi-  
alquilaminometilo, y los símbolos  $R_3$  y  $R_4$  forman en conjunto  
25 una unión de valencia, quedando bién entendido que en las de-  
finiciones dadas anteriormente los diferentes radicales y por-  
ciones alquilo pueden contener 1 a 4 átomos de carbono.

Según la invención, los productos de fórmula general (I) en la que  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno,  $R_2$  represen-  
30 ta un átomo de hidrógeno, un radical amino o un radical alqui-

lo recto o ramificado eventualmente sustituido en el átomo de carbono terminal por un radical vinilo, etinilo, alquiloxicarbonilo, ciano, dialquiloximetilo, hidroximetilo, dialquilaminometilo (pudiendo formar los radicales alquilo de éste último con el átomo de nitrógeno al que están ligados y eventualmente con otro heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno o azufre, el heterociclo definido anteriormente), o un radical alquilo recto sustituido en el átomo de carbono terminal por un radical aminometilo, alquilaminometilo o hidroxialquilaminometilo, y  $R_3$  y  $R_4$  forman en conjunto una unión de valencia, pudiendo contener los diferentes radicales y porciones alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, pueden obtenerse por acción de un compuesto de fórmula general:



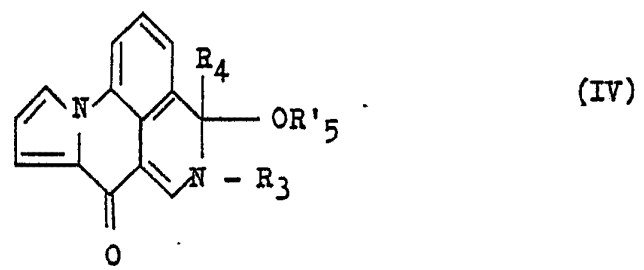
en la que  $R_1$  y  $R_2$  se definen como anteriormente, sobre un derivado de la nitro-10 oxo-7 TH-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina de fórmula general:



en la que  $R_3$  y  $R_4$  se definen como anteriormente y  $R'_5$  representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente un radical etilo, seguida del aislamiento del producto obtenido.

5 Generalmente se opera a una temperatura comprendida entre 20 y 100°C, eventualmente en un disolvente orgánico tal como piridina o dimetilformamida. El aislamiento se efectúa ventajosamente por precipitación en agua a una temperatura próxima de 0°C.

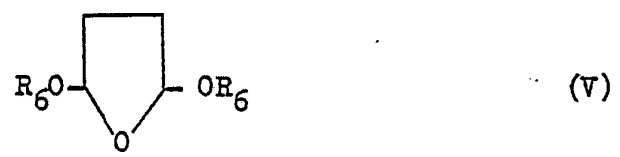
10 El derivado de la nitro-10 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina de fórmula general (III), en la que R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R'<sub>5</sub> se definen como anteriormente, puede obtenerse por nitración de la oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina correspondiente, de fórmula general:



15 en la que R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R'<sub>5</sub> se definen como anteriormente.

20 La reacción se efectúa generalmente a una temperatura comprendida entre 0 y 10°C utilizando como agente de nitración un ácido nítrico que titula al menos el 50 % en peso.

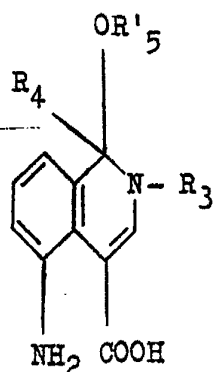
25 El derivado de la oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina de fórmula general (IV) puede prepararse por acción de un derivado del tetrahidrofurano de fórmula general:



30 en la que R<sub>6</sub> representa un radical metilo o etilo, sobre un derivado de la amino-5 carboxi-4 isoquinoleina de fórmula ge-

neral:

5



(VI)

10

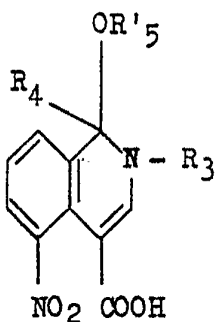
en la que R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R'<sub>5</sub> se definen como anteriormente.

La reacción se efectúa generalmente en un disolvente orgánico tal como ácido acético, a una temperatura comprendida entre 90 y 100° C.

15

El derivado de la amino-5 carboxi-4 isoquinoleina de fórmula general (VI) puede prepararse por reducción de un derivado de la nitro-5 carboxi-4 isoquinoleina de fórmula general:

20



(VII)

25

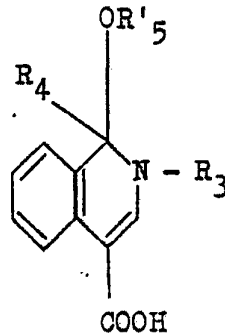
en la que R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R'<sub>5</sub> se definen como anteriormente.

Es particularmente ventajoso utilizar borohidruro de sodio en presencia de paladio. Generalmente se opera bajo atmósfera de nitrógeno, a una temperatura comprendida entre 20 y 30° C, en una mezcla hidroalcohólica tal como una mezcla agua-metanol.

30

El derivado de la nitro-5 carboxi-4 isoquinoleina de fórmula general (VII) puede prepararse por nitración de un derivado de la carboxi-4 isoquinoleina de fórmula general:

5



10

en la que  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R'_5$  se definen como anteriormente.

Ventajosamente se utiliza como agente de nitración el nitrato de potasio en el ácido sulfúrico concentrado, y se opera a una temperatura comprendida entre 0 y 25 °C.

15

El derivado de la carboxi-4 isoquinoleina de fórmula general (VIII) puede prepararse por acción de un alcohol de fórmula general:

20



en la que  $R'_5$  se define como anteriormente, en presencia de una base alcalina tal como la potasa o la sosa, sobre la cloro-1 etoxicarbonil-4 isoquinoleina. La reacción se efectúa ventajosamente a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.

25

La cloro-1 etoxicarbonil-4 isoquinoleina puede prepararse según el método descrito por M.D.NAIR y P.A. MALIK, Indian J. Chem. 10, 341 (1.972).

30

Los nuevos productos según la presente invención pueden eventualmente ser purificados por métodos físicos ta-

les como la cristalización o la cromatografía.

Los nuevos productos según la invención pueden eventualmente ser transformados en sales de adición con los ácidos. Las sales de adición pueden obtenerse por acción de los productos sobre ácidos, en disolventes apropiados; como disolventes orgánicos se utilizan por ejemplo alcoholes, cetonas, éteres o disolventes clorados. La sal formada precipita después de la concentración eventual de su solución y se separa por filtración o decantación.

Los nuevos productos de fórmula general (I), y eventualmente sus sales, son particularmente activos, como antimicrobianos y antifúngicos. Además son muy poco tóxicos.

La toxicidad aguda de estos productos ha sido estudiada principalmente en el ratón, está comprendida entre 750 mg/kg y una dosis superior a 1.000 mg/kg por vía oral.

Manifiestan una actividad in vitro en los gérmenes Gram-positivos. Se han mostrado activos a concentraciones comprendidas entre 0,008 y 2  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  sobre *Staphilococcus aureus* 209 P. La mayoría de ellos manifiestan igualmente una actividad in vitro sobre los gérmenes Gram-negativos. Se han mostrado activos a dosis comprendidas entre 0,06 y 20  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  sobre *Escherichia Coli* cepa Monod, a dosis comprendidas entre 0,25 y 30  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  sobre *Proteus vulgaris* y a dosis comprendidas entre 2 y 60  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  sobre *Pseudomonas aeruginosa*.

Como antifúngicos, se han mostrado activos en particular a dosis comprendidas entre 1 y 125  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  sobre *Saccharomyces pastorianus*.

De un interés particular son los productos de fórmula general (I) en la que  $R_1$  representa un átomo de hidró-

- geno,  $R_2$  representa un radical alquilo recto o ramificado sustituido en el átomo de carbono terminal por un radical dialquila minometilo cuyas partes alquilo pueden formar con el átomo de nitrógeno al que están enlazadas, y eventualmente con otro heteroátomo elegido entre oxígeno, nitrógeno o azufre, el heterociclo definido más arriba, o un radical alquilo recto sustituido en el átomo de carbono terminal por un radical hidroxialquilaminometilo, y  $R_3$  y  $R_4$  forman en conjunto un enlace de valencia, quedando bien entendido que en las definiciones anteriores los radicales y porciones alquilos contienen 1 a 4 átomos de carbono.

Más especialmente interesantes son los productos siguientes:

- 15. - (dietilamino-2 etilamino)-4 nitro-10 oxo-7 7H-indolizino  $\overline{7,6}$ , 5-de  $\overline{7}$  isoquinoleina,
- $\overline{7}$ (hidroxi-2 etilamino)-2 etilamino  $\overline{7}$ -4 nitro-10 oxo-7 7H-indolizino  $\overline{7,6,5}$ -de  $\overline{7}$  isoquinoleina,
- (dimetilamino-3 propilamino)-4 nitro-10 oxo-7 7H-indolizino  $\overline{7,6,5}$ -de  $\overline{7}$  isoquinoleina,
- 20. - (dimetilamino-2 metil-1 etilamino)-4 nitro-10 oxo-7 7H-indolizino  $\overline{7,6,5}$ -de  $\overline{7}$  isoquinoleina,
- (morfolino-2 etilamino)-4 nitro-10 oxo-7 7H-indolizino  $\overline{7,6,5}$ -de  $\overline{7}$  isoquinoleina,
- $\overline{7}$ (metil-4 piperazinil-1)-2 etilamino  $\overline{7}$ -4 nitro-10 oxo-7 7H-indolizino  $\overline{7,6,5}$ -de  $\overline{7}$  isoquinoleina.

Los ejemplos siguientes dados a título no limitativo ponen de manifiesto la forma como la invención puede ser puesta en práctica.

EJEMPLO 1

- 30. En una solución de 5 g de etoxi-4 nitro-10 oxo-7 7H-

5. indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina en 200 cm<sup>3</sup> de piridina se hace pasar una corriente de amoníaco hasta saturación. Se agita a continuación la solución obtenida, a una temperatura próxima de 20°C durante 16 h. La suspensión de cristales rojos es vertida en 600 cm<sup>3</sup> de agua helada.

10. Se escurre el precipitado cristalino y después se le lava sucesivamente con 5 veces 10 cm<sup>3</sup> de agua, 3 veces 10 cm<sup>3</sup> de etanol y después 2 veces 20 cm<sup>3</sup> de éter. Después del secado a presión reducida (1 mm de mercurio) a 25°C se obtiene 4,18 g de amino-4 nitro-10 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina bajo la forma de cristales rojo-anaranjados.

Después de la recristalización en 220 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida, el producto puro funde descomponiéndose a 378°C.

15. El etoxi-4 nitro-10 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina puede prepararse de la siguiente manera:

20. A una suspensión agitada y mantenida entre 5 y 10°C de 30 g de etoxi-4 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina en 134 cm<sup>3</sup> de ácido nítrico al 50 % aproximadamente en peso (densidad 1,33) se añaden, gota a gota, 150,4 cm<sup>3</sup> de una mezcla a volúmenes iguales de ácido nítrico (densidad 1,33) y de ácido nítrico al 97 % aproximadamente en peso (densidad 1,52).

La adición dura 15 minutos.

Se agita todavía durante 15 minutos dejando a la vez la solución roja volver a la temperatura ambiente.

25. Se vierte esta solución en 1,7 l de agua y después se escurre el sólido anaranjado que ha precipitado. Se le lava con 5 veces 50 cm<sup>3</sup> de agua y después se le seca a presión reducida (1 mm de mercurio) a 50°C.

30. Se obtienen así 31 g de etoxi-4 nitro-10 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina bruta. Después de la recris-

talización en acetonitrilo el producto puro funde a 192°C.

La etoxi-4 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina puede ser preparada de la manera siguiente:

5. Se mantiene bajo agitación, durante 35 mn, una solución de 50,8 g de amino-5 carboxi-4 etoxi-1 isoquinoleina y de 32 cm<sup>3</sup> de dimetoxi-2,5 tetrahidrofurano en 250 cm<sup>3</sup> de ácido acético a una temperatura comprendida entre 90 y 95°C.

10. Se refrigera esta solución hasta 20°C aproximadamente y a continuación se la vierte en 1250 cm<sup>3</sup> de agua. Se escurren los cristales amarillos que han precipitado y a continuación se les lava con 5 veces 50 cm<sup>3</sup> de agua. Tras secado bajo presión reducida (1 mm de mercurio) a 20°C se obtienen 52,7 g de etoxi-4 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina bruta.

15. Tras recristalización en etanol el producto puro funde a 188°C.

La amino-5 carboxi-4 etoxi-1 isoquinoleina puede ser preparada de la manera siguiente:

20. A una solución agitada y mantenida bajo atmósfera de nitrógeno de 20,2 g de borohidruro sódico en 700 cm<sup>3</sup> de agua, se añaden 4,03 g de paladio depositado sobre carbono. En la suspensión obtenida se agrega, gota a gota, en 30 mn, una solución de 69,77 g de carboxi-4 etoxi-1 nitro-5 isoquinoleina en 700 cm<sup>3</sup> de metanol y 293 cm<sup>3</sup> de sosa normal.

25. Se filtra a continuación el catalizador y después se evapora el metanol bajo presión reducida (25 mm de mercurio) a 40°C. Al concentrado se agregan, de una sola vez, 42 cm<sup>3</sup> de ácido acético.

30. Se escurre el precipitado sólido, voluminoso, que se ha formado y a continuación se le lava con 2 veces 50 cm<sup>3</sup> de agua.

Tras secado se obtienen 50,8 g de amino-5 carboxi-4 etoxi-1 isoquinoleina que funde a 159-165°C.

La carboxi-4 etoxi-1 nitro-5 isoquinoleina puede ser preparada de la forma siguiente:

5. A una solución agitada y refrigerada con agua helada de 69,5 g de carboxi-4 etoxi-1 isoquinoleina en 420 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico de densidad 1,83 se añade gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C, una solución de 34,9 g de nitrato potásico en 280 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico de densidad 1,83.
10. Se mantienen los reactivos en contacto durante 16 h a una temperatura próxima a 20°C y a continuación se vierte la solución reaccional sobre 7 kg de hielo picado. Se escurren los cristales amarillos, finos, que han precipitado y después se les lava con agua hasta obtención de un filtrado neutro.
15. Después del secado, se obtienen 84,5 g de carboxi-4 etoxi-1 nitro-5 isoquinoleina bruta.
- El producto purificado por recristalización en etanol acuoso al 90 % funde a 238°C.
20. La etoxi-1 carboxi-4 isoquinoleina puede prepararse de la siguiente manera:
- Se lleva a ebullición bajo agitación, durante 6 horas, una suspensión de 76,9 g de cloro-1 etoxicarbonil-4 isoquinoleina en una solución de 97,3 g de potasa en 769 cm<sup>3</sup> de etanol. Después del enfriamiento se evapora el etanol a presión reducida (20 mm de mercurio) a 25°C y después se recoge el residuo sólido con 1 l de agua. La solución obtenida es filtrada para eliminar un ligero insoluble y después es acidificada por adición de 60 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado.
- 30.

5. Se escurre el precipitado cristalino blanco, se le lava con 3 veces 100 cm<sup>3</sup> de agua y después se le seca a presión reducida (1 mm de mercurio) a 25°C. Se obtienen así 65,7 g de etoxi-1 carboxi-4 isoquinoleina que funde a 222°C y después 235°C tras resolidificación.

La cloro-1 etoxicarbonil-4 isoquinoleina puede prepararse según el método descrito por M.D. NAIR y P.A. MALIK, Indian J. Chem., 10, 341 (1.972).

EJEMPLO 2

10. Se mantiene bajo agitación, a 50°C, durante 1 hora, una solución de 5 g de etoxi-4 nitro-10 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina y de 10 cm<sup>3</sup> de etanolamina en 50 cm<sup>3</sup> de piridina.

15. Se vierte la solución rojo-sombra así obtenida en 300 cm<sup>3</sup> de agua helada y después se escurren los cristales rojos que han precipitado.

Se les lava abundantemente con 3 veces 10 cm<sup>3</sup> de agua y después se seca a presión reducida (1mm de mercurio) a 50°C.

20. Se obtienen así 4 g de (hidroxi-2 etilamino)-4 nitro-10 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina bruta.

Tras recristalización en una mezcla de 102 cm<sup>3</sup> de piridina y 55 cm<sup>3</sup> de etanol el producto puro funde, descomponiéndose, a 218°C.

EJEMPLO 3

25. Se agita, a una temperatura próxima de 20°C, una solución de 4,45 g de etoxi-4 nitro-10 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina en 67 cm<sup>3</sup> de N,N-dietiletlenodiamina. Después de 5 minutos de agitación, aparecen cristales.

30. Se agita todavía durante 40 minutos y después se vierte la suspensión rojo-sombra así obtenida en 335 cm<sup>3</sup> de

agua helada.

Después de haber escurrido los cristales se les lava con 3 veces 10 cm<sup>3</sup> de agua y después se les seca a presión reducida (1 mm de mercurio) a 50°C.

5. Se obtienen así 4,20 g de (dietilamino-2 etilamino)-4 nitro-10 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina bruta.

Tras recristalización en 176 cm<sup>3</sup> de etanol el producto puro funde a 199°C.

EJEMPLO 4

10. Se agita, a 60°C, una solución de 7 g de etoxi-4 nitro-10 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina en 50 cm<sup>3</sup> de dimetoxi-2,2 etilamina. Rápidamente aparecen cristales rojos. Después de 30 minutos de agitación se vierte la suspensión rojo-sombra obtenida en 250 cm<sup>3</sup> de agua helada.

15. Se escurre el precipitado cristalino rojo oscuro y después se le lava con 3 veces 10 cm<sup>3</sup> de agua. Después del secado a presión reducida (0,1 mm de mercurio) a 60°C se obtienen 6,1 g de (dimetoxi-2,2 etilamino)-4 nitro-10 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina bruta.

20. Tras recristalización en dimetilformamida el producto puro funde, descomponiéndose, a 238°C.

EJEMPLO 5

Se agita, a 45°C, durante 4 horas y después, a la temperatura ambiente, durante 16 horas una solución de 9 g de etoxi-4 nitro-10 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina y de 9 g de amino-3 propionato de etilo en 90 cm<sup>3</sup> de piridina. Se vierte la solución roja intensa así obtenida en 540 cm<sup>3</sup> de agua helada.

25. Se escurre el sólido fino rojo-sombra que ha precipitado y después se le lava con 3 veces 10 cm<sup>3</sup> de agua. Des-

30.

pués del secado a presión reducida (1 mm de mercurio) a 25°C se obtiene 10,16 g de (etoxicarbonil-2 etilamino)-4 nitro-10 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina bruta.

5 Tras cromatografía en una columna de sílice el producto puro funde a 230°C.

#### EJEMPLO 6

10 A una solución agitada y llevada a 70°C de 5 g de etoxi-4 nitro-10 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina en 200 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida se añaden en una sola vez 1,77 g de N-(hidroxi-2 etil) etilenodiamina.

Se obtiene así una suspensión de cristales rojos a la que se añaden 200 cm<sup>3</sup> de agua destilada.

Se escurren los cristales y después se les lava con 3 veces 10 cm<sup>3</sup> de agua.

15 Después del secado a presión reducida (1 mm de mercurio) a 24°C, se obtiene 5,08 g de cristales rojo-ladrillo de [(hidroxi-2 etilamino)-2 etilamino]-4 nitro-10 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina bruta.

20 Tras recristalización en una mezcla de 50 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida y 200 cm<sup>3</sup> de etanol el producto puro funde, descomponiéndose a 224°C.

#### EJEMPLO 7

25 Operando de forma similar a partir de 5 g de etoxi-4 nitro-10 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina y de 3,66 g de dimetilamino-3 propilamina se obtienen, después de 18 horas de contacto, 4,9 g de (dimetilamino-3 propilamino)-4 nitro-10 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina bruta.

30 Tras recristalización en 330 cm<sup>3</sup> de isopropanol el producto puro obtenido bajo la forma de lentejuelas brillan-

tes rojas funde a 219°C.

EJEMPLO 8

Operando de forma similar a partir de 5 g de etoxi-4  
nitro-10 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina y de  
5 4,78 g de morfolino-2 etilamina se obtienen, después de 20 ho-  
ras de contacto, 5,90 g de (morfolino-2 etilamino)-4 nitro-10  
oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina bruta.

Tras recristalización en una mezcla de 60 cm<sup>3</sup> de di-  
metilformamida y 240 cm<sup>3</sup> de isopropanol el producto puro obta-  
10 nido bajo la forma de finos cristales anaranjados funde a 240  
°C.

EJEMPLO 9

Operando de forma similar a partir de 5 g de etoxi-  
-4 nitro-10 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina y  
15 3,36 g de amino-2 dimetilamino-1 propano se obtienen, después  
de 3 horas 30 de contacto, 5,51 g de (dimetilamino-2 metil-1  
etilamino)-4 nitro-10 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoqui-  
noleina bruta.

Tras recristalización en 212 cm<sup>3</sup> de isopropanol el  
20 producto puro obtenido bajo la forma de cristales rojos funde,  
descomponiéndose, a 203°C.

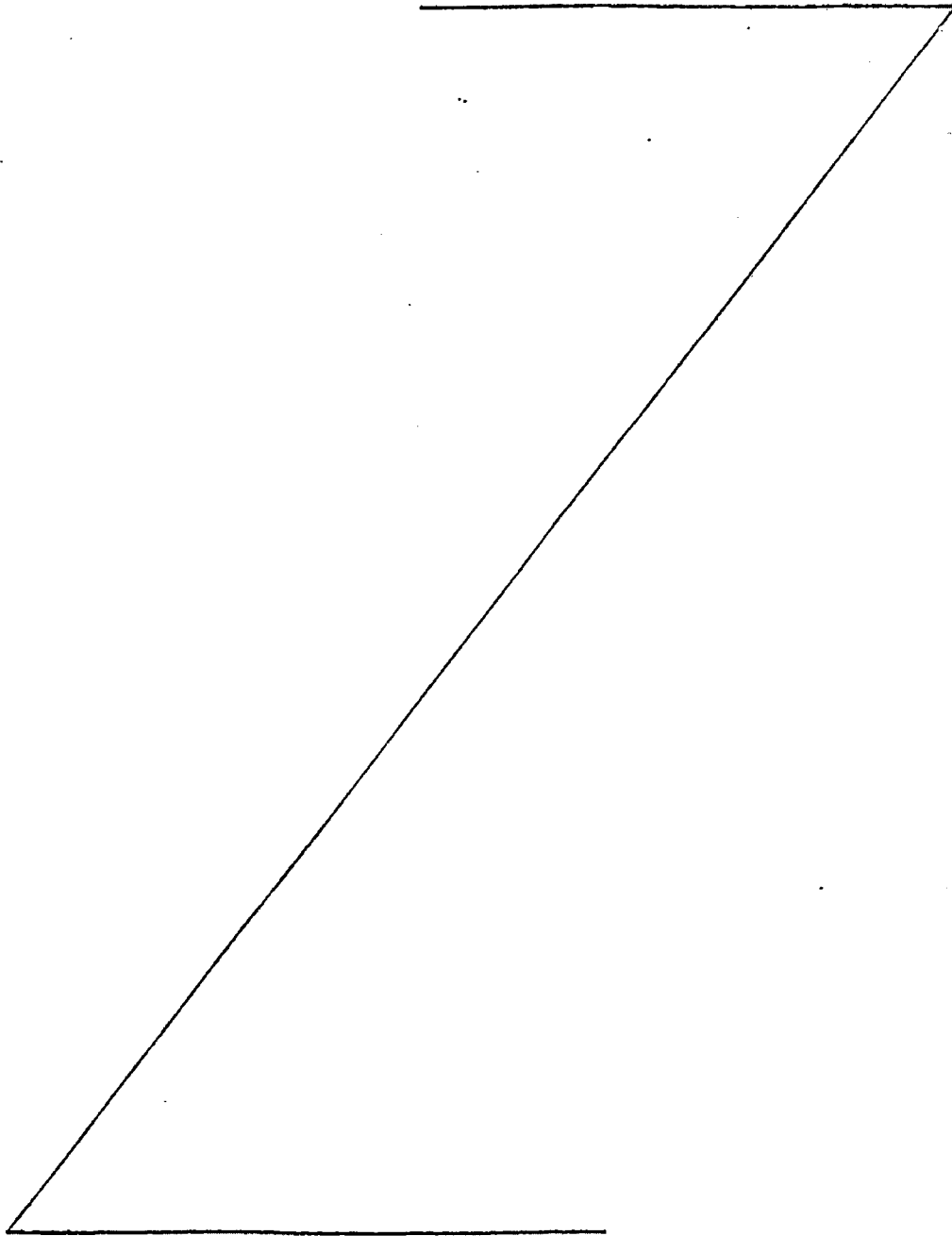
EJEMPLO 10

Operando de forma similar a partir de 5 g de etoxi-4  
nitro-10 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina y 4,62  
25 g de (metil-4 piperazinil-1)-2 etilamina se obtienen, después  
de 4 horas de contacto, 6 g de [(metil-4 piperazinil-1)-2  
etilamino]-4 nitro-10 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoqui-  
noleina bruta.

Después de la recristalización en 300 cm<sup>3</sup> de etanol  
30 el producto puro obtenido bajo la forma de finos cristales ro-

jo-anaranjado funde a  $244^{\circ}\text{C}$ .

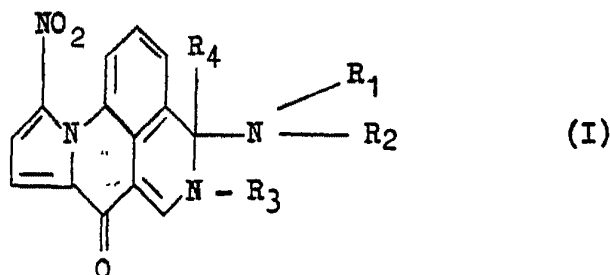
5      Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de la nitro-10 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina, de fórmula general:

5



10

15

20

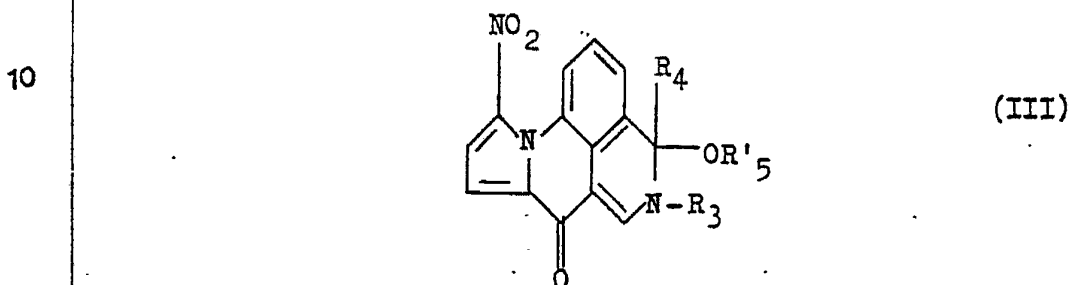
25

en la que R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno, un radical amino o un radical alquilo recto o ramificado, eventualmente sustituido en el átomo de carbono terminal por un radical vinilo, etinilo, alquiloxicarbonilo, ciano, dialquiloximetilo, hidroximetilo, dialquilamino metilo, pudiendo formar los radicales alquilos de éste último con el átomo de nitrógeno al que están enlazados y eventualmente con otro heteroátomo elegido entre el nitrógeno, el oxígeno, y el azufre, un heterociclo saturado de cinco o seis eslabones eventualmente N-metilado, o un radical alquilo recto sustituido en el átomo de carbono terminal por un radical aminometilo, alquilaminometilo o hidroxialquilaminometilo, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman en conjunto un enlace de valencia, quedando bien entendido que en las definiciones anteriores los diferentes radicales o porciones alquilo contienen de 1 a 4 átomos de carbono, así como sus sales de adición con los ácidos, caracterizado porque cuando R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman en conjunto un enlace de valencia, definiéndose R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> como anteriormente, se hace reaccionar un compuesto de fórmula general:

16



5 en la que  $R_1$  y  $R_2$  se definen como anteriormente, sobre un derivado de la nitro-10 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina de fórmula general:



10 en la que  $R_3$  y  $R_4$  se definen como anteriormente y  $R'_5$  representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, y después se aísla el producto obtenido y se le transforma eventualmente en una sal de adición con un ácido.

20 2ª.-Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno,  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno, un radical amino o un radical alquilo recto eventualmente sustituido en el átomo de carbono terminal por un radical vinilo, etinilo, alquiloxicarbonilo, ciano, dialquiloimetilo, hidroximetilo, aminometilo, alquilaminometilo, dialquilaminometilo, pudiendo formar los radicales alquilo de éste último con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, y eventualmente con otro heteroátomo elegido entre el nitrógeno, el oxígeno o el azufre, el heterociclo definido anteriormente, y  $R_3$  y  $R_4$  forman en conjunto un enlace de valencia, pudiendo contener los diferentes radicales o porciones alquilo 1 a 4 átomos de carbono, se hace reac

30

40

5 cionar un compuesto de fórmula general (II) en la que  $R_1$  y  $R_2$  se definen como anteriormente con un derivado de la nitro-10 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina de fórmula general (III) en la que  $R_3$  y  $R_4$  se definen como anteriormente y  $R'_5$  representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, y después se aísla el producto obtenido y se le transforma eventualmente en una sal de adición con un ácido.

10 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno,  $R_2$  representa un radical alquilo recto sustituido en el átomo de carbono terminal por un radical hidroxialquilaminometilo, o un radical alquilo ramificado eventualmente sustituido en el átomo de carbono terminal por un radical vinilo, etinilo, alquiloxycarbonilo, ciano, dialquiloximetilo, hidroximetilo, 15 dialquilaminometilo, pudiendo formar los radicales alquilo de este último con el átomo de nitrógeno al que están ligados y eventualmente con otro heteroátomo elegido entre el nitrógeno, el oxígeno o el azufre, el heterociclo definido más arriba, y  $R_3$  y  $R_4$  forman en conjunto un enlace de valencia, pudien 20 do contener los diferentes radicales o porciones alquilo 1 a 4 átomos de carbono, se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (II) en la que  $R_1$  y  $R_2$  se definen como anteriormente, sobre un derivado de la nitro-10 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina de fórmula general (III) en la que  $R_3$  y  $R_4$  son definidas como anteriormente y  $R'_5$  representa un radical 25 alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono y después se aísla el producto obtenido y se le transforma eventualmente en una sal de adición con un ácido.

30 4ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de la nitro-10 oxo-7 7H-indolizino [7,6,5-de] isoquinoleina,

40

tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 20 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 20 de Mayo de 1977

RHONE-POULENC INDUSTRIES

J. M. GÓMEZ AGUDO y PARRIS  
p. p. Firmador: J. Suarez Diaz

