

4 10491

PATENTE DE INVENCION

SO 4020/4173/Div.2.



Int. Cl. C07D 11A 61K

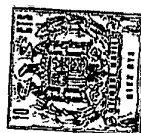
Memoria Descriptiva

sobre:

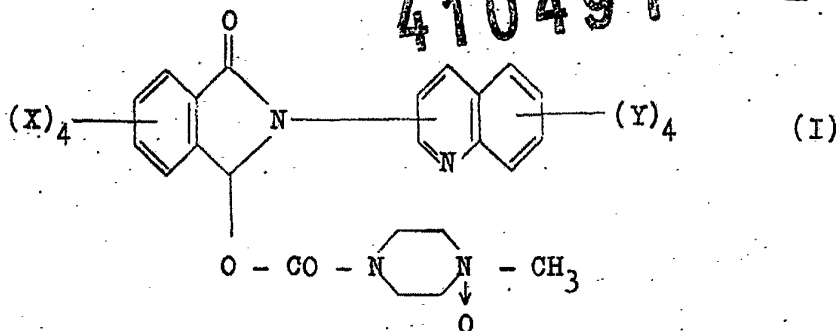
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA
ISOINDOLINA.

Solicitante: RHONE-POULENC S.A., entidad francesa, residente en
22, Avenue Montaigne, París 8ème, Francia.

La presente invención se refiere a un procedi-
miento para la obtención de nuevos derivados de la iso-
indolina de fórmula general:



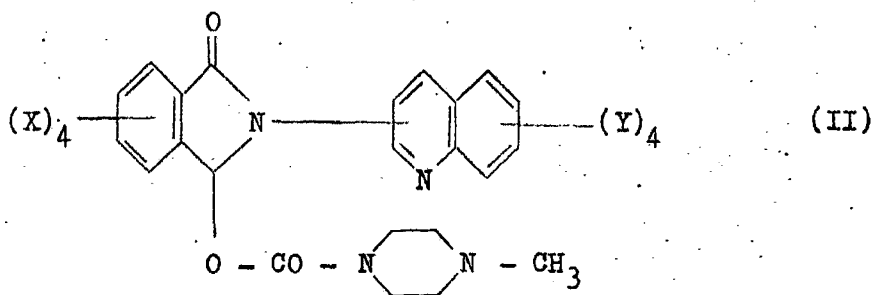
410491



de sus sales de adición con los ácidos, y a las composiciones medicinales que les contienen.

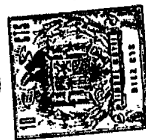
5. En la fórmula general (I), los símbolos X representan átomos o radicales, idénticos o diferentes, elegidos de entre los átomos de hidrógeno y de halógeno y los radicales alquilos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, alquinoxilos cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono y nitro, los símbolos Y representan átomos o radicales idénticos o diferentes, elegidos de entre los átomos de hidrógeno
10. y de halógeno y los radicales alquilos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, alquinoxilos cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, ciano y nitro.

15. Según la invención, los productos de fórmula general (I) pueden prepararse por oxidación de un producto de fórmula general:



en la que X e Y se definen como precedentemente.

20. Generalmente, la oxidación se efectúa por medio de un perácido orgánico, tal como el ácido p-nitroperbenzónico,

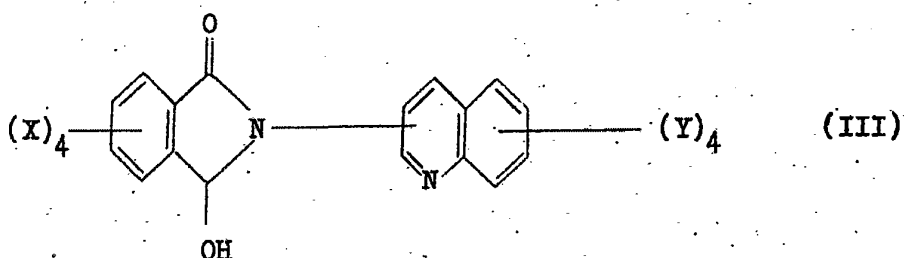


en un disolvente orgánico tal como el cloroformo y a una temperatura próxima a 20°C.

Los productos de fórmula general (II) pueden prepararse según uno de los métodos siguientes:

5.

12.- por acción de la clorocarbonil-1 metil-4 piperazina sobre una sal alcalina, eventualmente preparada in situ, de un derivado de la isoindolina de fórmula general:



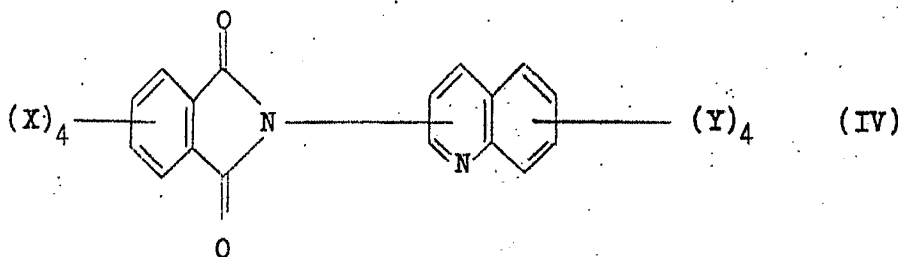
en la que X e Y se definen como precedentemente.

10.

Generalmente, la reacción se efectúa en un disolvente orgánico anhidro, tal como la dimetilformamida, a una temperatura inferior a 50°C.

El derivado de la isoindolina de fórmula general (III) puede obtenerse por reducción parcial de una ftalimida de fórmula general:

15.



en la que X e Y se definen como precedentemente.

Generalmente, la reducción se efectúa por medio de un borohidruro alcalino en solución hidroorgánica.

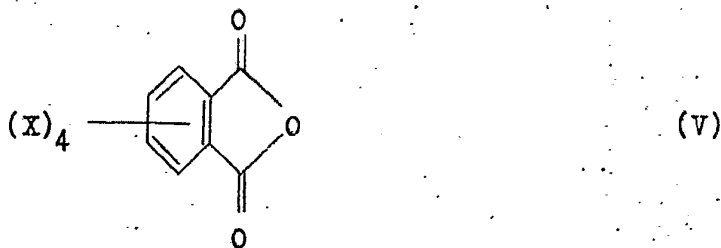
20.

Quando el radical ftalimido está sustituido de forma



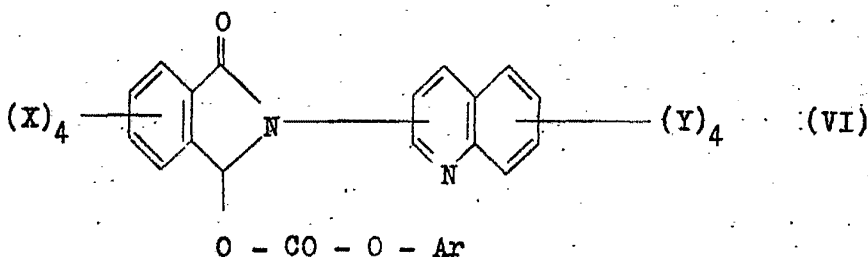
disimétrica, la reducción parcial de un producto de fórmula general (IV) puede conducir a productos isómeros que pueden separarse por métodos físico-químicos tales como la cristalización fraccionada o la cromatografía.

- 5. La ftalimida de fórmula general (IV) puede obtenerse por acción de una aminoquinoleína sobre un anhídrido ftálico de fórmula general:



en la que X se define como precedentemente.

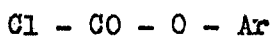
- 10. 2ª.- por acción de la metil-1 piperazina sobre un carbonato mixto de fórmula general:

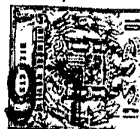


en la que X e Y se definen como precedentemente y Ar representa un radical fenilo eventualmente sustituido, por ejemplo por un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

- 15. La reacción se efectúa generalmente en un disolvente orgánico tal como el acetonitrilo y a una temperatura comprendida entre 10 y 35°C.

- 20. El carbonato mixto de fórmula general (VI) puede prepararse por acción de una cloroformiato de fórmula general:





en la que Ar se define como precedentemente, sobre un derivado de la isoindolina de fórmula general (III).

La reacción se efectúa generalmente en un disolvente orgánico básico tal como la piridina y a una temperatura inferior a 10°C.

5.

Los nuevos productos de fórmula general (I) pueden purificarse eventualmente por métodos físicos (tales como destilación, cristalización, cromatografía) o químicos (tales como formación de sales, cristalización de éstas y a continuación descomposición en medio alcalino; en estas operaciones, la naturaleza del anión de la sal es indiferente, siendo la única condición la de que la sal esté bien definida y que sea fácilmente cristalizable).

10.

Los nuevos productos según la invención pueden transformarse en sales de adición con los ácidos.

15.

Las sales de adición pueden obtenerse por acción de los nuevos compuestos sobre ácidos en disolventes apropiados; como disolventes orgánicos se utilizan por ejemplo alcoholes, éteres, cetonas o disolventes clorados; la sal formada precipita tras concentración eventual de su solución y se separa por filtración o decantación.

20.

Los nuevos productos según la invención así como sus sales de adición presentan propiedades farmacológicas interesantes. Se han mostrado particularmente activos como tranquilizantes y anticonvulsivos. En el caso de animales (ratos), se han mostrado activos a dosis comprendidas entre 10 y 100 mg/kg p.o. en particular en los ensayos siguientes:

25.

- batalla eléctrica según una técnica próxima a la de Tedeschi y coll. [*J. Pharmacol.*, 125, 28 (1959)]

30.

- convulsión al pentetrazol según una técnica próxima a la de



Everett y Richards [*J. Pharmacol.*, 81, 402 (1944)]

- electrochoc supramaximal según la técnica de Swinyard y coll. [*J. Pharmacol.*, 106, 319 (1952)]

y actividad locomotriz según la técnica de Courvoisier

5. [*Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes - Tours - (8/13 Juin 1959)*] y Julou (*Bull. Soc. Pharm. Lille* nº 2, Enero 1967 p. 7)].

Para el empleo medicinal, se hace uso de los nuevos compuestos bien en estado de bases, bien al estado de sales de adición farmacéuticamente aceptables, es decir no tóxicas a las dosis de utilización.

10.

Como ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables, pueden citarse sales de ácidos minerales (tales como los clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos) u orgánicos (tales como los acetatos, propionatos, succinatos, benzoatos, fumaratos, maleatos, tartratos, teofilina-acetatos, salicilatos, fenolftalinas, metilen-bis-beta-oxinaftoatos) o derivados de sustitución de estos ácidos.

15.

El ejemplo siguiente, dado a título no limitativo, muestra como la invención puede ponerse en práctica.

20.

EJEMPLO

A una suspensión de 3 g de ácido p-nitroperbenzónico en 150 cm³ de cloroformo, se añade una solución de 6 g de (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-3 (cloro-7 quinolil-2)-2 isoindolina-1 en 42 cm³ de cloroformo. Se agita entonces la mezcla reaccional durante 3 horas a una temperatura próxima a 25°C. Se añaden a continuación 10 cm³ de una solución acuosa de sosa 4 N y se deja agitar durante 10 minutos. Se añaden entonces 150 g de sulfato sódico anhidro, se agita aún durante 10 minutos y después se filtra el sulfato sódico que se lava

25.

30.



- 3 veces con 150 cm³ de cloroformo en total. La solución obtenida se concentra a sequedad bajo presión reducida y el residuo obtenido se disuelve en 100 cm³ de una mezcla acetona-agua (80-20 en volúmenes). La solución obtenida se trata por negro decolorante, se filtra, y a continuación se adiciona de 200 cm³ de agua destilada. El producto que cristaliza se separa por filtración y se lava con 20 cm³ de agua destilada. Tras secado, se obtienen 6,6 g de óxido -1 de [(cloro-7 quinolil-2)-2 oxo-1 isoindolinil-3] oxicarbonil-4 metil-1 piperazina monohidrato, transformándose hacia 170°C y que funde a continuación a 240°C.
- La (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-3 (cloro-7 quinolil-2)-2 isoindolinona-1 puede prepararse de la manera siguiente:
15. A una suspensión de 3 g de hidruro de sodio (revestido al 50 % en aceite mineral) en 100 cm³ de dimetilformamida anhidra, se añade una solución de 17,4 g de hidroxil-3 (cloro-7 quinolil-2)-2 isoindolinona-1 en 250 cm³ de dimetilformamida anhidra manteniendo la temperatura en las proximidades de 20°C.
20. Cuando ha terminado el desprendimiento gaseoso, se añade una solución de 10,05 g de clorocarbonil-1 metil-4 piperazina en 20 cm³ de dimetilformamida anhidra. Se agita aún durante 2 horas tras el final de la adición y a continuación se vierte la mezcla reaccional en 1500 cm³ de agua helada. El producto que cristaliza se separa por filtración, a continuación se lava con 400 cm³ de agua. Tras secado, se obtienen 23,6 g de un producto que funde hacia 130°C que se disuelve en 1500 cm³ de cloruro de metileno. La solución obtenida se filtra sobre 250 g de gel de sílice contenidos en una columna de 4,5 cm de diámetro. Se eluye a continuación con 1500 cm³ de cloruro de
- 25.
- 30.



metileno puro; este eluato se desprecia. Se eluye a continuación con 400 cm³ de cloruro de metileno puro, 400 cm³ de una mezcla cloruro de metileno-acetato de etilo (1-1 en volúmenes) y 2500 cm³ de acetato de etilo puro. Estos eluatos se reúnen y se concentran a sequedad bajo presión reducida. Tras recristalización del residuo obtenido en 380 cm³ de acetonitrilo, se obtienen 12,8 g de (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-3 (cloro-7 quinolil-2)-2 isoindolinona-1 que funde a 174°C.

La cloro-7 ftalimido-2 quinoleina puede prepararse calentando a reflujo durante 15 minutos una mezcla de 18,1 g de amino-2 cloro-7 quinoleina y de 14,9 g de anhídrido ftálico en 330 cm³ de óxido de fenilo. Tras refrigeración a 60°C se añaden 330 cm³ de óxido de isopropilo a la mezcla reaccional. El producto que cristaliza se separa por filtración y a continuación se lava con 150 cm³ de óxido de isopropilo. Tras secado, se obtienen 28,2 g de cloro-7 ftalimido-2 quinoleina que funde a 227°C.

La amino-2 cloro-7 quinoleina puede prepararse calentando en un autoclave, a 125°C durante 25 horas, una mezcla de 36,7 g de dicloro-2,7 quinoleina y de 700 cm³ de amoníaco 16 N. Tras refrigeración, se separa un producto insoluble por filtración y a continuación se lava con 120 cm³ de agua. Tras secado, se obtienen 34 g de un producto que funde hacia 115 - 120°C. Por recristalización en 150 cm³ de benceno, se obtienen 10 g de amino-2 cloro-7 quinoleina que funde a 175°C.

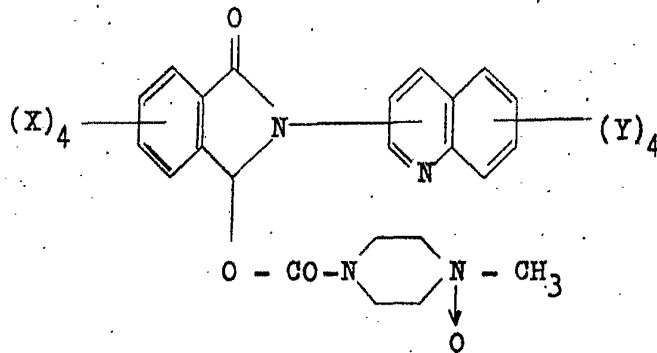
La dicloro-2,7 quinoleina puede prepararse según el método descrito por R.E. LUTZ y coll., J. Am. Chem. Soc., 68, 1322 (1946).



N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Francia con el nº 72.41272 de 21 de noviembre de 1972, acciéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA ISOINDOLINA; caracterizándose por lo siguiente:

15. 1.- Procedimiento para la obtención de derivados de la isoindolina de fórmula general:



20. en la que los símbolos X representan átomos o radicales, idénticos o diferentes, elegidos de entre los átomos de hidrógeno y de halógeno y los radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, alquiloilos cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono y nitro, representando los símbolos Y átomos o radicales, idénticos o diferentes, elegidos de entre los átomos de hidrógeno o de halógeno y los radi-

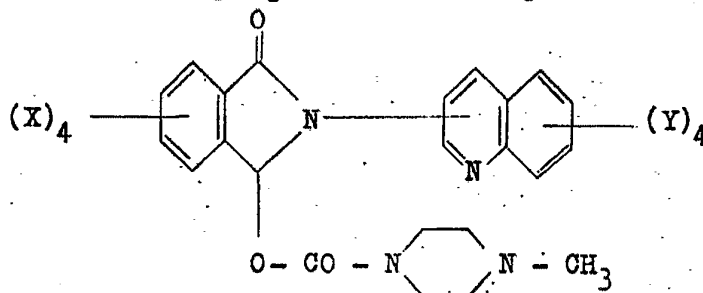
Dez



10 ENE. 1973

cales alquilos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, alquiloxilos cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, ciano y nitro así como sus sales de adición con los ácidos, caracterizado porque se oxida un producto de fórmula general:

5.



en la que los símbolos X e Y se definen como precedentemente y, a continuación, se transforma eventualmente el producto obtenido en una sal de adición con un ácido.

10.

2.- Procedimiento para la obtención de derivados de la isoindolina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 10 hojas escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid,

10 ENE. 1973

RHONE-POULENC S.A.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
R. P. Elmadot L. Costa Ferrández