

412714



PATENTE DE INVENCION

412714

SC.4054/4206

Int. Cl.²: C07D//A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

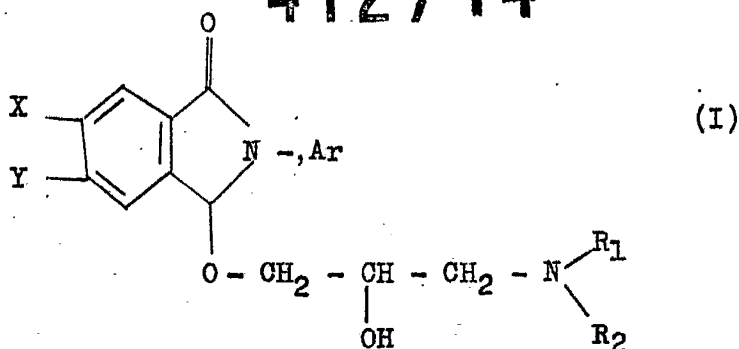
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE
ISOINDOLINA

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

La presente invención se refiere a un procedi-
miento para la obtención de nuevos derivados de isoindo-
lina, de fórmula general:



412714



y de sus sales de adición con los ácidos.

10.

En la fórmula general (I), Ar representa un radical fenilo o un radical heterocíclico aromático tal como piridilo o piridazinilo, eventualmente sustituido por 1 o 2 átomos o radicales, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halogeno y los radicales alcoholo que contienen 1 a 4 átomos de carbono, alcoholoxilo cuya parte alcoholo contiene 1 a

15.

4 átomos de carbono, ciano, nitro y trifluormetilo, X e Y, idénticas o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alcoholoxilo cuya parte alcoholo contiene 1 a 4 átomos de carbono, o forman en conjunto un radical metilendioxi, y R₁ y R₂ idénticas o diferentes, representan un átomo

20.

de hidrógeno o un radical alcoholo recto o ramificado que contiene 1 a 4 átomos de carbono, o forman en conjunto con el átomo de nitrógeno al que se ligan un heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene eventualmente un átomo de oxígeno, de azufre o de nitrógeno eventualmente sustituido por un radical alcoholo que contiene 1 a 4 átomos de carbono.

25.

Según la invención, los productos de fórmula general (I) pueden ser preparados por acción de una amina de fórmula general:

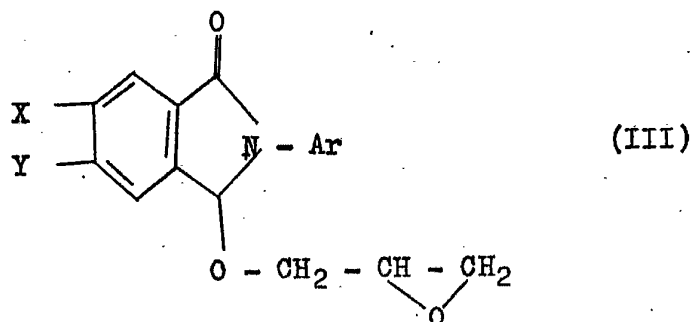
30.





en la que R_1 y R_2 están definidas como anteriormente, sobre un derivado de isoindolina de fórmula general:

5.



10.

en la que Ar, X e Y se definen como anteriormente.

Generalmente, la reacción se efectúa por calentamiento del derivado de isoindolina de fórmula general (III) con la amina de fórmula general (II) a la temperatura de ebullición de la mezcla reaccional o bajo presión en un autoclave.

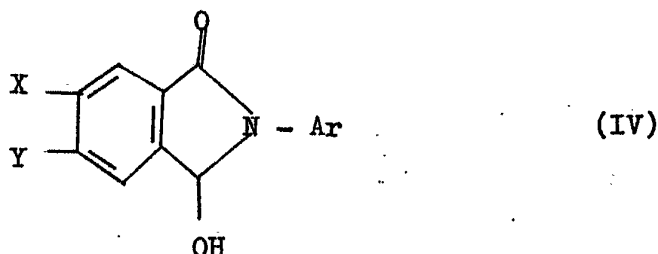
15.

La reacción puede también ser efectuada por calentamiento en un disolvente orgánico tal como benceno o tolueno.

El derivado de isoindolina de fórmula general (III) puede ser obtenido por acción de epíclorhidrina sobre una sal alcalina, eventualmente preparada in situ, de un derivado de isoindolina de fórmula general:

20.

25.



en la que Ar, X e Y se definen como anteriormente.

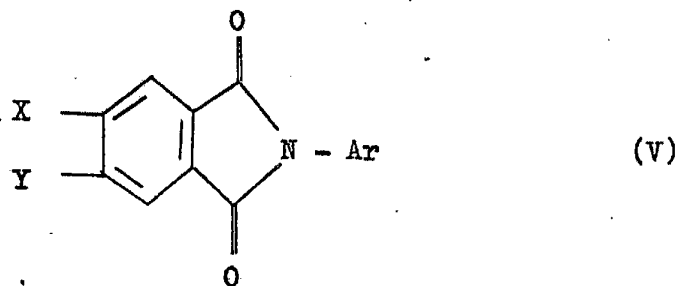
30.

Generalmente, la reacción se efectúa en un disol-



5. vente orgánico anhidro, tal como dimetilformamida, a una temperatura inferior a 60°C.

Los productos de fórmula general (IV) pueden ser obtenidos por reducción de una ftalimida de fórmula general:



en la que Ar, X e Y se definen como anteriormente.

15. Generalmente, la reducción se efectúa por medio de magnesio en una mezcla de metanol y de una solución saturada de cloruro de amonio o por medio de un borohidruro alcalino en medio acuoso o hidroalcohólico.

20. Cuando el radical ftalimido está sustituido de forma asimétrica, la reducción parcial de un producto de fórmula general (V) puede conducir a unos productos isómeros que pueden ser separados por aplicación de métodos físico-químicos, tales como cristalización fraccionada o cromatografía.

Los productos de fórmula general (V) pueden ser obtenidos por acción de una amina de fórmula general:



en la que Ar está definida como anteriormente, sobre el anhidrido del ácido o-ftálico o un derivado de sustitución.

30. Los nuevos productos de fórmula general (I) pueden ser eventualmente purificados por métodos físicos (tales como



mo destilación, cristalización, cromatografía) o químicos (tal como formación de sales, cristalización de éstas y después descomposición en medio alcalino; en estas operaciones, la naturaleza del anión de la sal es indiferente, siendo la única condición que la sal sea bien definida y fácilmente -

5. cristalizabile).

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

Las sales de adición pueden ser obtenidas por acción

10. de los nuevos compuestos sobre unos ácidos en unos 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 según la invención, así como sus sales de adición, presentan propiedades farmacodinámicas interesantes; son muy activos como anti-arrítmicos. In vitro, a las concentraciones comprendidas entre 1 y 10 mg/litro, se muestran activos en el estudio del alargamiento del periodo refractario de las aurículas aisladas del conejo [G.S. DAWES, Brit. J. Pharmacol., 1, 90 (1946)]. In vivo, los productos se muestran activos en el conejo frente a anomalias cardiográficas provocadas por la aconitina y en el perro frente a la taquiarrítmia ventricular provocada por el ouabaine [B.R.

15.

20.

LUCCHESI y Col., J. Pharmacol., 132, 372 (1961) y Ann. N.Y. Acad. Sc., 139, art. 3, 940 (1967)] a una dosis comprendida entre 0,1 y 10 mg/kg i.v.

25.

De un interés totalmente particular con los productos de fórmula general (I) en la que Ar representa un radical fenilo, X e Y representan cada una un átomo de hidrógeno y -

30.



uno de los símbolos R_1 y R_2 representa un átomo de hidrógeno y el otro representa un radical alcohilo.

5. Para el empleo en terapéutica humana, puede hacerse uso de los nuevos compuestos bien en estado de bases o bien en 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 ser citadas las sales de ácidos minerales (tales como clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos) u orgánicos (tales como los acetatos, propionatos, succinatos, benzoatos, fumaratos, maleatos, tartratos, teofilinaacetatos, salicilatos, fenoftalيناتos, metileno bis- β -oxinaftos) o de los derivados de sustitución de estos ácidos.

15. Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, muestran como la invención puede ser puesta en práctica.

EJEMPLO 1

20. Se calienta a reflujo durante 26 horas una solución de 19,7 g de (epoxi-2,3 propoxi)-3 fenil-2 isoindolinona-1 en 50 cm³ de isopropilamina. Después del enfriamiento de la mezcla reaccional se añaden 100 cm³ de óxido de isopropilo y el producto que cristaliza es separado por filtración y después lavado con 50 cm³ de óxido de isopropilo. Después del secado, se obtienen 18,2 g de un producto que funde a 98°C.

25. Por recristalización en 70 cm³ de acetonitrilo, se obtienen 14,1 g de (isopropilamino-3 hidroxil-2 propoxi)-3 fenil-2 isoindolina-1 que funde a 98°C.

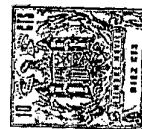
30. La (epoxi-2,3 propoxi)-3 fenil-2 isoindolinona-1 puede ser preparada añadiendo a una suspensión de 15,8 g de hidruro de sodio (envuelto al 50 % en aceite mineral) en 250

412714

- 7 -



- cm³ de dimetilformamida anhidra, una solución de 67,5 g de hidróxi-3 fenil-2 isoindolinona-1 en 180 cm³ de dimetilformamida anhidra manteniendo la temperatura próxima a 30°C. Cuando el desprendimiento gaseoso ha terminado se añaden
5. 55,5 g de epíclorhidrina y se deja la temperatura elevarse progresivamente cerca de 50°C. Se agita todavía durante 5 horas dejando la mezcla reaccional llegar a una temperatura próxima de 20°C y después se introduce en 1500 cm³ de agua. El aceite amarillo que se insolubiliza se extrae 3 veces
10. con 800 cm³ en total de cloruro de metileno. La solución obtenida se lava 5 veces con en total 1250 cm³ de agua, se seca sobre sulfato de sodio y después se concentra hasta sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 85 g de un aceite marrón que se disuelve en 500 cm³ de una mezcla de cloruro de metileno-ciclohexano (1-1 en volúmen). La solución obtenida se
15. filtra sobre 800 g de gel de sílice contenidos en una columna de 6,5 centímetros de diámetro. Se eluye a continuación con 2500 cm³ de una mezcla de cloruro de metileno-ciclohexano (1-1 en volúmen) y después con 1000 cm³ de una mezcla de
20. cloruro de metileno-ciclohexano (3-1 en volúmen). Estos eluados son rechazados. Se eluye a continuación con 10.000 cm³ de una mezcla de cloruro de metileno-ciclohexano (3-1 en volúmen) y después con 4000 cm³ de cloruro de metileno puro. Estos eluados son reunidos y concentrados hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo obtenido se trata con 150
25. cm³ de éter y el producto insoluble se separa por filtración y después se lava con 50 cm³ de éter. Después del secado se obtienen 44,4 g de (epoxi-2,3 propoxi)-3 fenil-2 isoindolinona-1 que funde a 76°C.
30. La hidróxi-3 fenil-2 isoindolinona-1 puede ser



preparada según el método descrito por A. DUNET y A. WILLEMART, Bull. Soc. Chim., p. 1045 (1948).

EJEMPLO 2

5. Se calienta a reflujo durante 5 días una solución de 15 g de (cloro-4 fenil)-2 (epoxi-2,3 propoxi)-3 isoindolinona-1 y de 75 cm³ de isopropilamina en 250 cm³ de tolueno anhidro. La mezcla reaccional es a continuación evaporada hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo obtenido es recristalizado en 60 cm³ de acetato de etilo. Después del secado se obtienen 13 g de (cloro-4 fenil)-2 (isopropilamino-3 hidroxil-2 propoxi)-3 isoindolinona-1 que funde a 107°C.

10. La (cloro-4 fenil)-2 (epoxi-2,3 propoxi)-3 isoindolinona-1 puede ser preparada añadiendo a una suspensión de 4,85 g de hidruro de sodio (envuelto al 50 % en aceite mineral) en 100 cm³ de dimetilformamida anhidra, una solución de 24 g de (cloro-4 fenil)-2 hidroxil-3 isoindolinona-1 en 180 cm³ de dimetilformamida anhidra. Cuando el desprendimiento gaseoso ha cesado, se añaden 25,5 g de epiclorhidrina y se agita durante 20 horas a una temperatura próxima a 20°C. La mezcla reaccional es a continuación vertida en 1750 cm³ de agua helada y el producto oleoso insoluble es extractado 4 veces con 200 cm³ de cloruro de metileno. La solución obtenida es secada sobre sulfato de sodio y después evaporada hasta sequedad a presión reducida. El aceite así obtenido es disuelto en 35 cm³ de isopropanol. El producto que cristaliza es separado por filtración y después lavado con 14 cm³ de isopropanol y 50 cm³ de óxido de isopropilo. Después del secado se obtienen 17,4 g de (cloro-4 fenil)-2 (epoxi-2,3 propoxi)-3 isoindolinona-1 que funde a 90 - 92°C.

15.

20.

25.

30.



- La (cloro-4 fenil)-2 hidroxi-3 isoindolinona-1 puede ser preparada añadiendo 150 cm³ de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a una suspensión de 25,75 g de (cloro-4 fenil)-2 ftalimida y de 8,8 g de virutas de magnesio en 1000 cm³ de metanol. Después del calentamiento a reflujo durante 2 horas y después de agitación a 20°C durante 20 horas, se calienta de nuevo la mezcla reaccional hasta ebullición y después se añaden 10 g de negro decolorante y se filtra en caliente. Después de la evaporación del metanol bajo presión reducida, se añaden 500 cm³ de agua al residuo. Un producto cristaliza que se separa por filtración y se lava con 200 cm³ de agua. Después del secado, se obtienen 21,8 g de un producto que funde a 200°C.

- Por recristalización en 350 cm³ de etanol se obtienen 14,6 g de (cloro-4 fenil)-2 hidroxi-3 isoindolinona-1 que funde a 200°C.

La (cloro-4 fenil)-2 ftalimida puede ser preparada según el método descrito por G. PAGANI y col., *Farmaco, Ed. Sci.*, 23, [5], 448 (1968).

20. EJEMPLO 3

- Se calienta a reflujo durante 5 días una solución de 12 g de (cloro-3 fenil)-2 (epoxi-2,3 propoxi)-3 isoindolinona-1 y de 120 cm³ de isopropilamina en 200 cm³ de tolueno anhidro. La mezcla reaccional es a continuación evaporada hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo obtenido es recristalizado en 65 cm³ de acetato de etilo. Después del secado se obtienen 11,6 g de (cloro-3 fenil)-2 (isopropilamino-3 hidroxi-2 propoxi)-3 isoindolinona-1 que funde a 128°C.

30. La (cloro-3 fenil)-2 (epoxi-2,3 propoxi)-3 isoindo



- linona-1 puede ser preparada añadiendo a una suspensión de 3,96 g de hidruro de sodio (envuelto al 50 % en aceite mineral) en 150 cm³ de dimetilformamida anhidra, una solución de 19,5 g de (cloro-3 fenil)-2 hidroxil-3 isoindolinona-1 en 125 cm³ de dimetilformamida anhidra. Cuando el desprendimiento gaseoso ha cesado, se añaden 21 g de epíclorhidrina y se agita durante 20 horas a una temperatura próxima a 20°C. La mezcla reaccional es a continuación vertida en 1500 cm³ de agua helada y el producto oleoso que dilata es extractado con 3 veces 400 cm³ de cloruro de metileno. La solución obtenida es secada sobre sulfato de sodio y después evaporada hasta sequedad bajo presión reducida. El aceite así obtenido es recogido por 40 cm³ de isopropanol. El producto que cristaliza es separado por filtración y después lavado con 10 cm³ de isopropanol y 40 cm³ de óxido de isopropilo. Después del secado se obtienen 12,4 g de (cloro-3 fenil)-2 (epoxi-2,3 propoxi)-3 isoindolinona-1 que funde a 123 - 125°C.

- La (cloro-3 fenil)- hidroxil-3 isoindolinona-1 puede ser preparada añadiendo 150 cm³ de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a una suspensión de 25,75 g de (cloro-3 fenil)-2 ftalimida y de 8,8 g de virutas de magnesio en 1000 cm³ de metanol. Después de calentamiento a reflujo durante 2 horas y después de agitar a 20°C durante 20 horas, se añaden 10 g de negro decolorante, se filtra y después se destila el metanol bajo presión reducida. Se añaden entonces 500 cm³ de agua al residuo. El producto que cristaliza es separado por filtración y después lavado con 200 cm³ de agua. Después del secado, se obtienen 18,9 g de un producto que funde a 170°C.

30. Por recristalización en 200 cm³ de etanol, se obtie-



nen 11,5 g de (cloro-3 fenil)-2 hidroxio-3 isoindolinona-1 que funde a 172°C.

5. La (cloro-3 fenil)-2 ftalimida puede ser preparada según el método descrito por G. PAGANI y col., *Il Farmaco, Ed. Sci.*, 23, [5], 448 (1968).

EJEMPLO 4

10. Operando como en el ejemplo 2 pero a partir de 28,5 g de (epoxi-2,3 propoxi)-3 (metoxi-3 fenil)-2 isoindolinona-1 y de 142 cm³ de isopropilamina, se obtienen, después de recristalización en acetato de etilo, 15,7 g de (hidroxio-2 isopropilamino-3 propoxi)-3 (metoxi-3 fenil)-2 isoindolinona-1 que funde a 110°C.

15. La (epoxi-2,3 propoxi)-3 (metoxi-3 fenil)-2 isoindolinona-1 que se presenta en forma de un aceite amarillo - puede ser preparada como se ha descrito en el ejemplo 1 a - partir de 20,8 g de hidroxio-3 (metoxi-3 fenil)-2 isoindolinona-1, de 4,3 g de hidruro de sodio (envuelto al 50 % en aceite mineral) y de 22,6 g de epiclorhidrina.

20. El hidroxio-3 (metoxi-3 fenil)-2 isoindolinona-1 puede ser preparado según el método descrito en la patente belga nº 776.682.

EJEMPLO 5

25. Se calienta en autoclave a 100°C durante 20 horas una mezcla de 2,8 g de (epoxi-2,3 propoxi)-3 fenil-2 isoindolinona-1 y de 8,4 cm³ de terciobutilamina. Después del enfriamiento, la mezcla reaccional es vertida en 85 cm³ de - agua y el producto que se insolubiliza es extractado con 75 cm³ de cloruro de metileno. La solución orgánica es lavada 2 veces con 25 cm³ de agua y después 2 veces con 30 cm³ de -
30. ácido clorhídrico 0,3 N. La solución ácida obtenida es alca-



- linizada por adición de 20 cm³ de sosa l N. El producto aceitoso que se insolubiliza es extractado 2 veces con 35 cm³ de cloruro de metileno y después la solución orgánica obtenida es secada sobre sulfato de sodio y concentrada hasta sequedad bajo presión reducida. Después de 2 recristalizaciones sucesivas del residuo así obtenido en acetona, se obtiene 1,6 g de (hidroxi-2 terciobutilamino-3 propoxi)-3 fenil-2 isoindolinona-1 que funde a 125 - 130°C.

EJEMPLO 6

10. Operando como en el ejemplo 2 pero a partir de 7,5 g de (epoxi-2,3 propoxi)-3 (trifluormetil-3 fenil)-2 isoindolinona-1 y de 37,5 cm³ de isopropilamina, se obtienen, después de recristalización en el acetonitrilo, 5,8 g de (hidroxi-2 isopropilamino-3 propoxi)-3 (trifluormetil-3 fenil)-2 isoindolinona-1 que funde a 125°C.

15. La (epoxi-2,3 propoxi)-3 (trifluormetil-3 fenil)-2 isoindolinona-1 que se presenta en forma de un aceite amarillo, puede ser preparada como se ha descrito en el ejemplo 1 a partir de 16 g de hidroxi-3 (trifluormetil-3 fenil)-2 isoindolinona-1, de 2,88 g de hidruro de sodio (envuelto al 50 % en aceite mineral) y de 15 g de epiclorhidrina.

20. La hidroxi-3 (trifluormetil-3 fenil)-2 isoindolinona-1 puede ser preparada añadiendo a una suspensión de 80,9 g de N-(trifluormetil-3 fenil) ftalimida en 380 cm³ de metanol una solución de 11,3 g de borohidruro de potasio en 93 cm³ de agua y 11,3 cm³ de sosa normal, manteniendo la temperatura cerca de 20°C. Se agita a continuación la mezcla reaccional durante 18 horas a una temperatura próxima a 20°C. El producto insoluble es separado por filtración y después -
25. lavado con 50 cm³ de etanol y 100 cm³ de éter de petróleo.
- 30.



Después del secado, se obtienen 63,9 g de hidroxil-3 (trifluormetil-3 fenil)-2 isoindolinona-1 que funde a 202°C.

La N-(trifluormetil-3 fenil) fatalimida puede ser preparada según el método descrito por G. PAGANI y col., *Il Farmaco*, Ed. Sc. 23 [57], 448 (1968).

EJEMPLO 7

Se calienta a reflujo durante 3 días una solución de 8,4 g de (epoxi-2,3 propoxi)-3 fenil-2 isoindolinona-1 y de 3,6 g de metil-1 piperazina en 84 cm³ de tolueno anhidro.

10. Después del enfriamiento, la mezcla reaccional es lavada 2 veces con 50 cm³ de agua y después la solución orgánica es extractada por 55 cm³ de ácido clorhídrico normal y 3 veces con 20 cm³ de agua. Las soluciones acuosas y ácidas son reunidas y alcalinizadas por adición de 55 cm³ de sosa normal.
15. El aceite que dilata es extractado por 150 cm³ de cloruro de metileno y después la solución orgánica obtenida es secada sobre sulfato de sodio y después concentrada hasta sequedad bajo presión reducida. El aceite residual es disuelto en 20 cm³ de etanol y la solución obtenida es añadida a una solución caliente de 5,85 g de ácido fumárico en 80 cm³ de etanol. El producto que cristaliza por enfriamiento es separado por filtración y después lavado con 30 cm³ de etanol y 40 cm³ de óxido de isopropilo. Después del secado se obtienen 14,5 g de difumarato ácido de [hidroxil-2 (metil-4 piperazinil-1)-3 propoxi]-3 fenil-2 iso-indolinona-1 que funde a 194°C.
- 25.

EJEMPLO 8

Se calienta a reflujo durante 26 horas una solución de 11,4 g de (cloro-5 piridil-2)-2 (epoxi-2,3 propoxi)-3 isoindolinona-1 en 57 cm³ de isopropilamina. Después del enfria-

30.



5. miento la mezcla reaccional es concentrada hasta sequedad bajo presión reducida. Después de la recristalización del residuo así obtenido en 20 cm³ de acetato de etilo se obtienen 10,6 g de (cloro-5 piridil-2)-2 (hidroxi-2 isopropilamino-3 propoxi)-3 isoindolinona-1 que funde a 107°C.

10. La (cloro-5 piridil-2)-2 (epoxi-2,3 propoxi)-3 isoindolinona-1 que funde a 123°C puede ser preparada a partir de 20,8 g de (cloro-5 piridil-2)-2 hidroxi-3 isoindolinona-1, 4,2 g de hidruro de sodio (envuelto al 50 % en aceite mineral) y de 14,8 g de epiclorhidrina.

La (cloro-5 piridil-2)-2 hidroxi-3 isoindolinona-1 puede ser preparada según el método descrito en la patente belga 771.493.

EJEMPLO 9

15. Se calienta a reflujo durante 26 horas una solución de 17,4 g de (epoxi-2,3 propoxi)-3 (metil-6 piridazinil-3)-2 isoindolinona-1 en 87 cm³ de isopropilamina. La mezcla reaccional es a continuación concentrada hasta sequedad bajo presión reducida. El aceite residual es disuelto en 400

20. cm³ de acetato de etilo y la solución obtenida es filtrada sobre 400 g de gel de sílice contenidos en una columna de 4 cm de diámetro. Se eluye a continuación sucesivamente con 1200 cm³ de acetato de etilo puro, 3200 cm³ de una mezcla acetato de etilo-metanol (95-5 en volumen), 1600 cm³ de una

25. mezcla acetato de etilo-metanol (90-10 en volumen), 1200 cm³ de una mezcla acetato de etilo-metanol (80-20 en volumen). Todos estos eluados son rechazados. Se eluye a continuación con 2800 cm³ de una mezcla acetato de etilo-metanol (80-20 en volumen) y después con 1600 cm³ de una mezcla de acetato

30. de etilo-metanol 50-50 en volumen). Después de la concentra-

412714 15 -



5. ción hasta sequedad de estos eluados y recristalización del residuo en una mezcla de óxido de isopropilo-acetonitrilo (85-15 en volúmen), se obtienen 4 g de (hidroxi-2 isopropilamino-3 propoxi)-3 (metil-6 piridazinil-3)-2 isoindolina-1 que funde a 90°C.

10. La (epoxi-2,3 propoxi)-3 (metil-6 piridazinil-3)-2 isoindolina-1 que funde a 110°C puede ser preparada como en el ejemplo 2 pero a partir de 18 g de hidroxi-3 (metil-6 piridazinil-3)-2 isoindolinona-1, de 3,95 g de hidruro de sodio (envuelto al 50 % en aceite mineral) y de 21 g de epíclorhidrina.

15. La (metil-6 piridazinil-3)-2 hidroxi-3 isoindolinona-1 puede ser preparada añadiendo, bajo agitación y manteniendo la temperatura cerca de 15°C, una solución de 3,64 g de borohidruro de potasio en 29 cm³ de agua y 3,8 cm³ de sosa normal, a una suspensión de 21 g de metil-3 ftalimido-6 piridazina en 105 cm³ de metanol. Después de 2 horas a 20°C el producto insoluble es separado por filtración y después lavado con 60 cm³ de metanol. Después del secado, se obtienen 20. 18,4 g de (metil-6 piridazinil-3)-2 hidroxi-3 isoindolinona-1 que funde a 232°C.

25. La metil-3 ftalimido-6 piridazina puede ser preparada calentando durante 20 minutos a una temperatura próxima a 190°C una mezcla de 14,8 g de anhídrido ftálico y de 10,9 g de amino-3 metil-6 piridazina en 74 cm³ de óxido de fenilo. Se deja a continuación la mezcla reaccional volver a 45°C y se añaden 25 cm³ de óxido de isopropilo. El producto que cristaliza es separado por filtración y después lavado con 30 cm³ de óxido de isopropilo. Después del secado se obtienen 30. 21,5 g de metil-3 ftalimido-6 piridazina que funde a 214°C.



La amino-3 metil-6 piridazina puede ser preparada según el método descrito por W.G. OVEREND y L.F. WIGGINS, J. Chem. Soc., p. 239 (1947).

EJEMPLO 10

5. Se calienta en autoclave a 100°C durante 18 horas una solución de 4,7 g de (epoxi-2,3 propoxi)-3 dimetoxi-5,6 fenil-2 isoindolinona-1 y de 27,6 cm³ de isopropilamina en 15 cm³ de tolueno. Después del enfriamiento, la mezcla reaccional es concentrada hasta sequedad a presión reducida.
10. Después de la recristalización del residuo obtenido en 40 cm³ de una mezcla de acetato de etilo y de óxido de isopropilo (50-50 en volumen), se obtienen 3 g de (hidroxi-2 isopropilamino-3 propoxi)-3 dimetoxi-5,6 fenil-2 isoindolinona-1 que funde a 110°C.
15. La (epoxi-2,3 propoxi)-3 dimetoxi-5,6 fenil-2 isoindolinona-1 que funde a 142°C puede ser preparada como en el ejemplo 3 pero a partir de 4,6 g de hidroxi-3 dimetoxi-5,6 fenil-2 isoindolinona-1, de 0,85 g de hidruro de sodio (envuelto al 50 % en aceite mineral) y de 4,4 g de epíclorhidrina.
20. La hidroxi-3 dimetoxi-5,6 fenil-2 isoindolinona-1 que funde a 205°C puede ser preparada como en el ejemplo 2 pero a partir de 5,7 g de dimetoxi-4,5 N-fenilftalimida y de 1,8 g de virutas de magnesio en una mezcla de metanol y de una solución saturada de cloruro de amonio.
25. La dimetoxi-4,5 N-fenilftalimida puede ser preparada calentando a reflujo durante 1 hora una solución de 15 g de anhídrido dimetoxi-4,5 ftálico y de 6,7 g de anilina en 150 cm³ de ácido acético. El producto que cristaliza por enfriamiento es separado por filtración y después lavado con
- 30.

412714

- 17 -



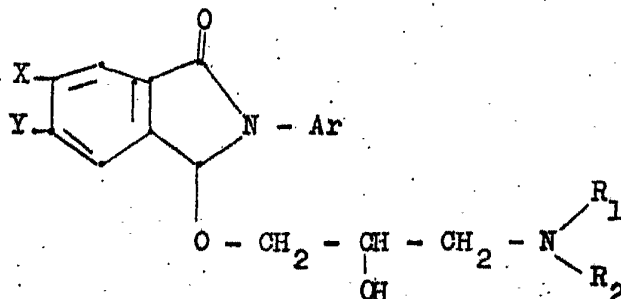
50 cm³ de óxido de isopropilo. Después del secado se obtienen 18,8 g de dimetoxi-4,5 N-fenilftalimida que funde a 245°C.

El anhídrido dimetoxi-4,5 ftálico puede ser preparado según el método descrito por G.A. EDWARDS y col., J. Chem. Soc. 195 (1925).

N O T A

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. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Francia con el número 72 09207, de 16 de marzo de 1.972, y 73 03728 de 2 de febrero de 1.973, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE ISOINDOLINA; caracterizándose por lo siguiente:

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



30. *mg*



412714

en la que:

5.

Ar representa un radical fenilo o un radical heterocíclico aromático tal como piridilo o piridazinilo, eventualmente sustituido por 1 ó 2 átomos o radicales, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales alcohilo que contienen 1 a 4 átomos de carbono, alcoholoxilo cuya parte alcohilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, ciano, nitro y trifluormetilo;

10.

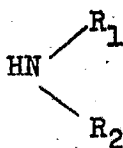
X e Y, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alcoholoxilo cuya parte alcohilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, o forman en conjunto un radical metilendioxi; y

15.

R₁ y R₂, idénticas o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo recto o ramificado que contiene 1 a 4 átomos de carbono, o forman en conjunto con el átomo de nitrógeno al que se ligan un heterociclo de 5 ó 6 anillos que contiene eventualmente un átomo de oxígeno, de azufre o de nitrógeno eventualmente sustituido por un radical alcohilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono; así como

20.

de sus sales de adición con los ácidos, caracterizado porque: se hace reaccionar una amina de fórmula general:

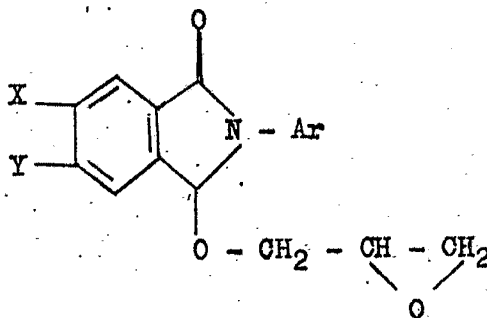


25.

en la que R₁ y R₂ se definen como anteriormente, sobre un derivado de la isoindolina de fórmula general:

30.

Mc



412714



- 19 -

en la que Ar, X e Y se definen como anteriormente, y después se transforma eventualmente el producto obtenido en una señal de adición con un ácido.

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

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

Madrid, 16 JUL. 1975

RHONE-POULENC S.A.
J. GÓMEZ ACEBO Y MODET
P. M. Firmado: L. García Fernández

ME