

F.C. 13-4-77



44272-8

PATENTE DE INVENCION
=====

Ref: SC.4465/4559/4560/4561-Div.3.

Memoria Descriptiva

sobre:

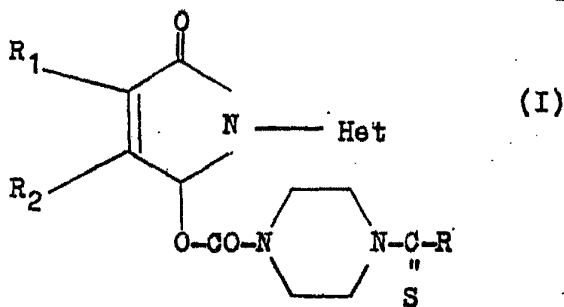
Procedimiento para preparar acilpiperazinoisoin-
dolinonas.

=====

Solicitante: RHONE-POULENC INDUSTRIES, entidad francesa, resi-
dente en 22 Avenue Montaigne, PARIS 8ème, Francia.

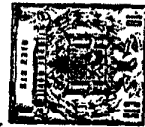
=====

La presente invención se refiere a un
procedimiento para preparar nuevos compuestos he-
terocíclicos de fórmula general:



En la fórmula general (I), los símbolos R_1 y R_2 , forman con el núcleo pirrolino un núcleo isoindolino, dihidro-6,7 5H-pirrolo[3,4-b]pirazino, tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatiino[1,4] [2,3-c]pirrol o tetrahidro-2,3,6,7 5H-ditiino[1,4] [2,3-c]pirrol.

15 Het representa un radical piridil-2, quinolil-2 o naftiridino-1,8 il-2 eventualmente sustituido por 1 a 3 átomos o radicales, idénticos o diferentes, escogidos entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo que contienen 1 a 4 átomos de carbono en cadena recta o ramificada, alquilo-
20 xilos cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono en cadena recta o ramificada o ciano; R representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono en cadena recta o ramificada (eventualmente sustituida por 1 a 3 átomos de halógeno), alquenoil conteniendo 2 a 4 átomos de carbono, alquinoil conteniendo 2 a 4 átomos de carbono,
25 cicloalquilo conteniendo 3 a 6 átomos de carbono, alquilo-
loxilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono en cadena recta o ramificada, fenilo (eventualmente sustituido por 1 a 3 átomos ó radicales, idénticos o diferentes, escogidos entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo conteniendo 1 a 4 átomos de carbono en cadena recta o ramifica-
30

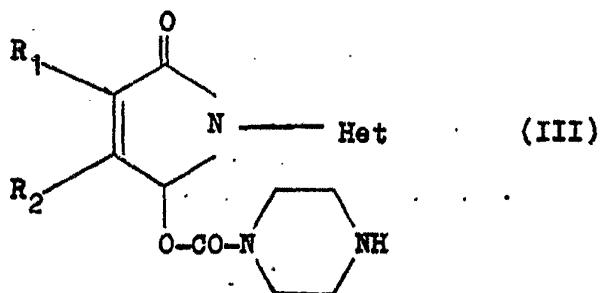


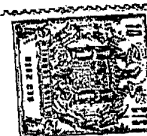
da, alquilo cuyo parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de
carbono en cadena recta o ramificada, nitro o trifluormetilo),
fenilalquilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de car-
bono en cadena recta o ramificada y cuyo núcleo fenilo se sus-
tituye eventualmente como queda indicado precedentemente, fe-
nilalqueno cuyo parte alqueno contiene 2 a 4 átomos de
carbono y cuyo núcleo fenilo está eventualmente sustituido
como queda indicado precedentemente o heterocíclico de 5 ó 6
eslabones conteniendo 1 ó 2 heteroátomos escogidos entre los
átomos de nitrógeno, de oxígeno o de azufre y, cuando los sím-
bolos R₁ y R₂ forman conjunto con el núcleo pirrolino un nú-
cleo isoindolino, este último se sustituye eventualmente por
1 a 4 átomos o radicales, idénticos o diferentes, escogidos
entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo que con-
tienen 1 a 4 átomos de carbono en cadena recta o ramificada,
alquilo cuyo parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de car-
bono en cadena recta o ramificada, nitro y trifluormetilo.

Según la invención, los nuevos productos de fórmula
general (I) pueden prepararse por acción de un tioéster de
fórmula general:



en la cual R se define como antes y R' representa un radical
alquilo conteniendo 1 a 4 átomos de carbono, sobre un produc-
to de fórmula general

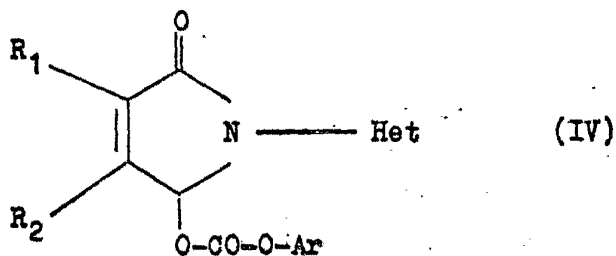




en la cual los símbolos R_1 , R_2 y Het están definidos como antes.

La reacción se efectúa generalmente en un disolvente orgánico tal como el cloruro de metileno a una temperatura entre 0 y 40°C.

Los productos de fórmula general (III) pueden obtenerse por acción de la piperazina sobre un carbonato mixto de fórmula general:



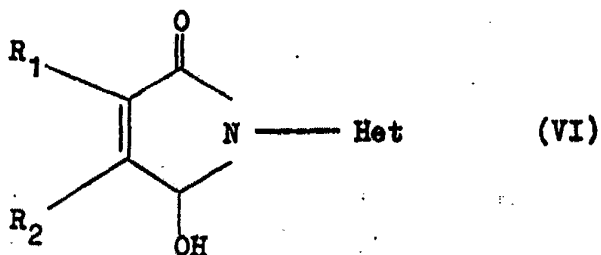
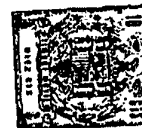
15 en la cual los símbolos R_1 , R_2 y Het se definen como antes y Ar representa un radical fenilo (eventualmente sustituido por un radical alquilo contentivo de 1 a 4 átomos de carbono o nitro).

20 Generalmente la reacción se efectúa en un disolvente orgánico anhidro tal como el acetonitrilo o la dimetilformamida a una temperatura entre 20 y 80°C.

El carbonato mixto de fórmula general (IV) puede obtenerse por acción de un cloroformiato de fórmula general:

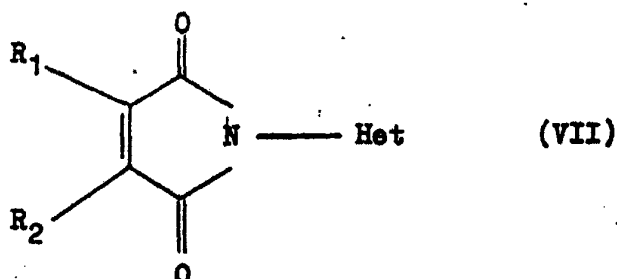


en la cual Ar se define como antes, sobre un derivado de fórmula general



10 en la cual los símbolos R_1 , R_2 y Het se definen como antes,
Generalmente, la reacción se efectúa en un disolvente orgánico básico tal como la piridina y a una temperatura entre 5 y 60°C preferentemente.

El producto de fórmula general (VI) puede obtenerse por reducción parcial de una imida de fórmula general

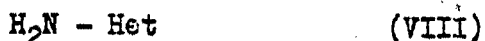


20 en la cual los símbolos R_1 , R_2 y Het se definen como antes,
Generalmente, la reacción se efectúa mediante un borohidruro alcalino operando en solución orgánica e hidróorgánica, por ejemplo en una mezcla dioxano-agua, dioxano-metanol, metanol-agua, etanol-agua o tetrahidrofurano-metanol.

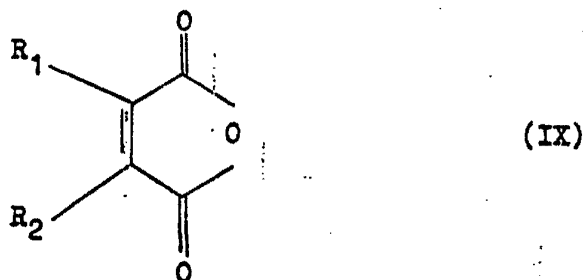
25 La reducción parcial de un producto de fórmula general (VII) en la cual los símbolos R_1 y R_2 forman conjunto con el núcleo pirrolino un núcleo isindolino que se sustituye como se indica antes puede conducir a productos isómeros, que pueden separarse por métodos físico-químicos tales como la
30 cristalización fraccionada o la cromatografía.



La imida de fórmula general (VII) puede obtenerse por acción de una amina de fórmula general:



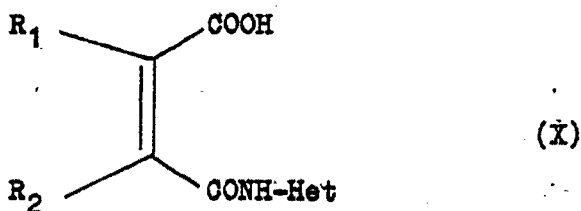
5 en la cual Het se define como antes, sobre un anhídrido de fórmula general:



10

en la cual los símbolos R_1 y R_2 se definen como antes pasando intermediariamente por un producto de fórmula general:

15



20

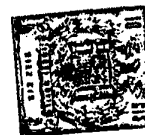
en la cual los símbolos R_1 , R_2 y Het se definen como antes.

Generalmente, la reacción de la amina de fórmula general (VIII) sobre el ácido anhídrido de fórmula general (IX) se efectúa por calentamiento en disolvente orgánico tal como el etanol, el ácido acético, la dimetilformamida, el acetonitrilo, el óxido de fenilo o en la dimetilformamida en presencia de dicitclohexilcarbodiimida y de N-hidroxisuccinimida.

25

Generalmente, la ciclización del producto de fórmula general (X) en producto de fórmula general (VII) puede

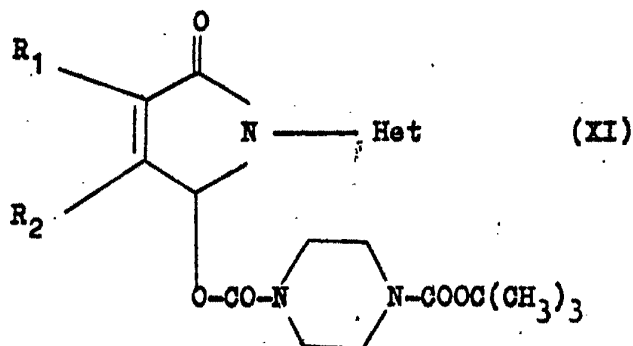
30



efectuarse, sea por calentamiento con el anhídrido con el cloruro de acetilo en el ácido acético o el anhídrido acético, o por acción de un agente de condensación tal como la dicitclohexilcarbodiimida en la dimetilformamida a una temperatura próxima a los 20°C, o por acción del cloruro de tionilo o por calentamiento.

El anhídrido del ácido pirazinodicarboxílico-2,3 puede prepararse según el método descrito por S. Gabriel y A. Sonn, Chem. Ber., 40, 4850 (1907), el del ácido dihidro-5,6, oxatino-1,4 dicarboxílico-2,3 según el método de P. ten Haken, J. Het. Chem., 7, 1211 (1970) y el del ácido dihidro-5,6 ditino-1,4 dicarboxílico-2,3 según el método de H.R. Schweizer, Helv. Chim. Acta 52, 2229 (1969).

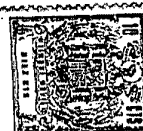
Los productos de fórmula general (III) pueden también obtenerse a partir de un producto de fórmula general:



en la cual R₁, R₂ y Het se definen como antes, por tratamiento mediante ácido trifluoroacético a una temperatura entre 0° y -10°C.

Los productos de fórmula general (XI) pueden obtenerse por acción del clorocarbonil-4 terciobutiloxicarbonil-1 piperazina sobre un producto de fórmula general (VI).

La reacción se efectúa, generalmente, sobre un deri



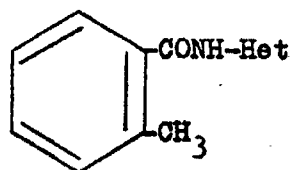
vado alcalino de un producto de fórmula general (VI) eventual-
mente preparado in situ, operando en el seno de un disolvente
orgánico tal como la dimetilformamida a una temperatura infe-
rior a 20°C y, generalmente, entre 0 y 10°C.

5 La clorocarbonil-4 terciobutiloxycarbonil-1 piperazina puede obtenerse por acción del fosgeno en solución toluénica, a una temperatura próxima a -5°C, sobre la terciobutiloxycarbonil-1 piperazina.

10 La terciobutiloxycarbonil-1 piperazina puede obtenerse por acción del clorhidrato de piperazina sobre el azidoformiato de terciobutilo.

Los productos de fórmula general (VI) en la cual los símbolos R₁ y R₂ forman con el núcleo pirrolino un núcleo isoindolino que se sustituye como se indica antes, pueden prepararse también según uno de los métodos siguientes:

15 a) cuando el sustituyente representa un átomo de halógeno o un radical alquilo xilo conteniendo 1 a 4 átomos de carbono o nitro, por acción de una amina de fórmula general (VIII) sobre un halógeno del ácido o. toluico sustituido por
20 un átomo de halógeno o un radical alquilo xilo conteniendo 1 a 4 átomos de carbono o nitro para obtener un producto de fórmula general:



(XII)

25 en la cual Het se define como antes y el núcleo fenilo se sustituye como se indica más arriba, que es ciclizado sea mediante N-bromosuccinimida en presencia de azodiisobutironitrilo o
30 por intermedio de un gem-diéster en medio hidroorgánico, o



por intermedio de un derivado diclorometilado;

b) cuando el sustituyente representa un radical nitrato, por nitración de un producto de fórmula general (VI) en la cual el núcleo fenilo no se sustituye;

5 c) cuando el sustituyente representa un átomo de halógeno, por sustitución del radical nitrato de un producto de fórmula general (VI) por un átomo de halógeno por intermedio de una sal de diazonio.

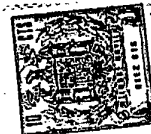
10 Los nuevos productos de fórmula general (I) pueden purificarse eventualmente por métodos físicos tales como la cristalización o la cromatografía.

Los nuevos productos según la invención, presentan propiedades farmacológicas interesantes. Se han mostrado particularmente activos como tranquilizantes, anticonvulsivantes, descontractivos e hipnóticos.

15 Entre los animales (ratones), se han mostrado activos en dosis comprendidas entre 0,1 y 100 mg/kg p.o., particularmente en las pruebas siguientes:

- 20 - batalla eléctrica según una técnica similar a la de Tedeschi y coll., J. Pharmacol., 125, 28 (1959),
- convulsiones con pentetrazol según una técnica similar a la de Everett y Richards, J. Pharmacol., 81, 402 (1944);
- electrochock supramaximal según la técnica de Swinyard y coll., J. Pharmacol., 106, 319 (1952) y
- 25 - actividad locomotriz según la técnica de Courvoisier (Congreso de Médicos Alienistas y Neurólogos, Torus, 8-12 Junio 1959) y Julou (Boletín de la Sociedad de Farmacia de Lille, nº 2, Enero 1967, página 7).

30 Por lo demás, solo presenta una ligera toxicidad y su dosis letal 50 % (LD_{50}) es generalmente superior a 300 mg/



kg p.c. en el ratón.

De interés muy particular son los productos de fórmula general (I) en la cual R_1 y R_2 forman conjunto con el núcleo pirrolino un núcleo isoindolino, dihidro-6,7 5H-pirrol-
5 lo- $\overline{3,4-b}$ pirazina, tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatiino- $\overline{1,4}$ / $\overline{2,3-o}$ pirrol o tetrahidro-2,3,6,7 5H-ditiino- $\overline{1,4}$ / $\overline{2,3-o}$ pirrol, Het
representa un radical piridil-2, quinolil-2 o naftiridina-1,8
y 1-2 sustituido por un átomo de halógeno, y R representa un
átomo de hidrógeno o un radical alquilo conteniendo 1 a 4 áto-
10 mos de carbono en cadena recta o ramificada sustituido even-
tualmente por 3 átomos de halógeno, alquenoileno conteniendo 2 a
4 átomos de carbono, alquinoileno conteniendo 2 a 4 átomos de
carbono o alquiloileno conteniendo 1 a 4 átomos de carbono.

Mas especialmente interesantes, son los productos
15 de fórmula general (I) en la cual: R_1 y R_2 forman con el nú-
cleo pirrolino un núcleo isoindolino, Het representa un radi-
cal naftiridino-1,8 il-2 sustituido por un átomo de cloro, y
R representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo con-
teniendo 1 a 4 átomos de carbono, alquiloileno conteniendo 1
20 a 4 átomos de carbono, alquenoileno conteniendo 2 a 4 átomos de
carbono o trifluormetilo.

El ejemplo siguiente, que se da a título no limita-
tivo, muestra cómo puede ponerse en práctica la invención.

Ejemplo

25 A una solución filtrada, obtenida a partir de 4,3 g
de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 (piperazinil-1) carboni-
loxi-3 isoindolinona-1 en 86 cm³ de cloruro de metileno en-
friado a 2-3°C, se añade, gota a gota, una solución de 1,08 g
de tioformiato de etilo en 10 cm³ de cloruro de metileno. Se
30 deja revenir a una temperatura cercana a 20°C, luego se deja



en reposo durante 16 horas. El precipitado se separa por filtración, luego se seca y, finalmente, se recristaliza en 35 cm³ de dimetilformamida. Se obtiene así 1,8 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 (tioformil-4 piperazinil-1) carboniloxi-3 isoindolinona-1, fundente a 295°C con descomposición.

La (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 (piperazinil-1) carboniloxi-3 isoindolinona-1 puede prepararse del modo siguiente:

A una suspensión de 5,2 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3 isoindolinona-1 en 32 cm³ de acetonitrilo, se añaden 5,15 g de piperazina anhidro. Se agita la mezcla reaccional durante una hora a una temperatura próxima a los 20°, luego se añaden 150 cm³ de óxido de isopropilo. El producto insoluble se separa por filtración, se lava con 20 cm³ de una mezcla acetonitrilo-óxido de isopropilo (50-50 en volúmenes), luego 50 cm³ de óxido de isopropilo. Después de la recristalización del producto así obtenido en 160 cm³ de una mezcla acetonitrilo-metanol (90-10 en volúmenes) se obtienen 2,4 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 (piperazinil-1) carboniloxi-3 isoindolinona-1 que funde a 245°C con descomposición.

La (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxicarboniloxi-3 isoindolinona-1 de salida puede prepararse del modo siguiente:

A una suspensión de 86,5 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 hidroxiloxi-3 isoindolinona-1 en 980 cm³ de piridina, se añaden 126 g de cloroformiato de fenilo manteniendo la temperatura a unos 25°C. Se agita seguidamente la mezcla reaccional durante 3 horas a una temperatura de unos 20°C, luego se la vierte en 9.000 cm³ de agua helada. El producto que



5 cristaliza, se separa por filtración, se lava con 6 veces 500 cm³ de agua, luego con 3 veces 200 cm³ de acetonitrilo. Después de secar, se obtienen 96,7 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 fenoxycarboniloxi-3 isocindolinona-1 que funde a 235°C con descomposición.

10 La (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 hidróxi-3 isocindolinona-1 puede prepararse añadiendo 1,72 g de borohidruro potásico, a una suspensión de 17,7 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 ftalimida en 87 cm³ de dioxano y 26,4 cm³ de una solución acuosa saturada de fosfato disódico, refrigerando exteriormente por un baño de hielo. Después de 14 horas de agitación, se deja que alcance una temperatura de unos 20°C, se agita todavía durante 2 horas, se añaden luego 400 cm³ de solución acuosa saturada de fosfato disódico. El precipitado formado se separa por filtración, luego se lava con 225 15 cm³ de agua fría. Después de secar al aire, se obtienen 17,5 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 hidróxi-3 isocindolinona-1 que funde a 248°C.

20 La (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 ftalimida puede prepararse calentando a reflujo una mezcla de 26,3 g de (hidróxi-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 ftalimida con 79 cm³ de oxícloruro de fósforo y de 3,5 cm³ de dimetilformamida, hasta el final del desprendimiento de gases. Después de refrigerarse, la mezcla reaccional se vierte sobre 650 cm³ de agua helada sin pasar de los 25°C. El producto obtenido se separa por filtración, se lava por 150 cm³ de agua y se seca hasta peso constante. Se obtienen así 24,1 g de (cloro-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 ftalimida que funde a 268°C.

30 La (hidróxi-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 ftalimida, puede prepararse por calentamiento a reflujo durante 3 horas



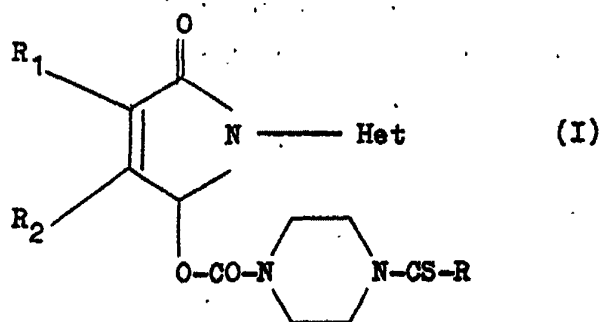
de una mezcla de 25 g de amino-2 hidroxí-7 naftiridina-1,8 con 70 g de anhídrido ftálico en 1.400 cm³ de ácido acético. Después de refrigerar, se separa un insoluble por filtración. Los cristales obtenidos se filtran, se lavan sucesivamente por 60 cm³ de éter, 90 cm³ de agua, 120 cm³ de una solución saturada de bicarbonato sódico y, finalmente, por 60 cm³ de agua. Se seca hasta peso constante y se obtienen así 17 g de (hidroxí-7 naftiridina-1,8 il-2)-2 ftalimida que funde a 370^oC.

La amino-2 hidroxí-7 naftiridina-1,8 puede prepararse según el método descrito por S. Carboni y coll., Gazz. Chim. Ital., 95, 1498 (1965).

- 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, 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 PREPARAR ACILPIPERAZINOISOINDOLINONAS; caracterizándose por lo siguiente:

1^a.- Procedimiento para preparar acilpiperazinoisoindolinonas, de fórmula general:





5 en la que: los símbolos R_1 y R_2 forman con el núcleo pirroli-
no un núcleo isoindolinona, dihidro-6,7 5H-pirrolo[3,4-b]pira-
zina, tetrahidro-2,3,6,7 5H-oxatino[1,4][2,3-c]pirrol o te-
trahidro-2,3,6,7 5H-ditiino[1,4][2,3-c]pirrol. Het represen-
ta un radical piridil-2, quinolil-2 ó naftiridina-1,8 il-2
eventualmente sustituido por 1 a 3 átomos ó radicales, idé-
nticos o diferentes, escogidos entre los átomos de halógeno y
los radicales alquilo que contienen 1 a 4 átomos de carbono
10 en cadena recta o ramificada, alquilo xilos cuya parte alquilo
contiene 1 a 4 átomos de carbono en cadena recta o ramificada
o ciano. R representa un átomo de hidrógeno o un radical al-
quilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono en cadena recta o
ramificada (eventualmente sustituido, por 1 a 3 átomos de ha-
lógeno), alqueno que contiene 2 a 4 átomos de carbono, al-
15 quinilo que contiene 2 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo
que contiene 3 a 6 átomos de carbono, alquilo xilo cuya parte
alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono en cadena recta o ra-
mificada, fenilo (eventualmente sustituido por 1 a 3 átomos ó
radicales, idénticos o diferentes, escogidos entre los átomos
20 de halógeno y los radicales alquilo que contienen 1 a 4 áto-
mos de carbono en cadena recta o ramificada, alquilo xilo cuya
parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono en cadena rec-
ta o ramificada, nitro o trifluormetilo), fenilalquilo cuya
parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono en cadena recta
25 o ramificada y cuyo núcleo fenilo está eventualmente sustitui-
do como se indica antes, fenilalqueno cuya parte alqueno
contiene 2 a 4 átomos de carbono y cuyo núcleo fenilo está
eventualmente sustituido como se indica antes o heterocíclico
de 5 ó 6 eslabones que contiene 1 ó 2 heteroátomos escogidos
30 entre los átomos de nitrógeno, de oxígeno o de azufre y, cuan



5

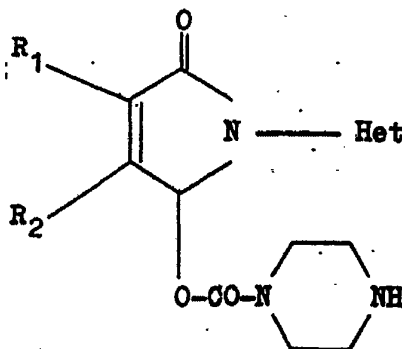
do los símbolos R₁ y R₂ forman conjunto con el núcleo pirro-
 lino un núcleo isocindolinona, este último es eventualmente
 sustituido por 1 a 4 átomos o radicales, idénticos o diferen-
 tes, escogidos entre los átomos de halógeno y los radicales
 alquilos que contienen 1 a 4 átomos de carbono en cadena rec-
 ta o ramificada, alquiloaloxilos cuya parte alquilo contiene 1 a
 4 átomos de carbono en cadena recta o ramificada, nitro y tri-
 fluormetilo, caracterizado porque se hace reaccionar un tio-
 éster de fórmula general:

10



en la que R se define como antes y R' representa un radical
 alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, con un compue-
 to de fórmula general:

15



20

en la que R₁, R₂ y Het se definen como antes.

25

2.- Procedimiento para preparar acilpiperazinoiso-
 indolinonas, tal y como queda sustancialmente descrito en la
 presente Memoria.

Esta Memoria consta de 15 hojas, escritas a máqui-
 na por una sola cara.

Madrid - 6 NOV. 1975

RHONE-POULENC INDUSTRIES.

L. GOMEZ ACEBU Y KUSKI
 S. A. Estudios L. Gosta Parolabos