



ES 451741 A2
FECHA DE PRESENTACION
22 SET. 1976

CERTIFICADO DE ADICION

90 PRIORIDADES: 91 NUMERO	92 FECHA	93 PAIS
75 28951	22 de Septiembre de 1975	Francia

94 FECHA DE PUBLICIDAD	95 CLASIFICACION INTERNACIONAL	96 PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA
	C07D//A61K	

97 TITULO DE LA INVENCIÓN
Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 426.335, presentada el 14 de Mayo de 1974, por PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE NAFTIRIDINA.

98 SOLICITANTE (ES)
RHONE-POULENC S.A.

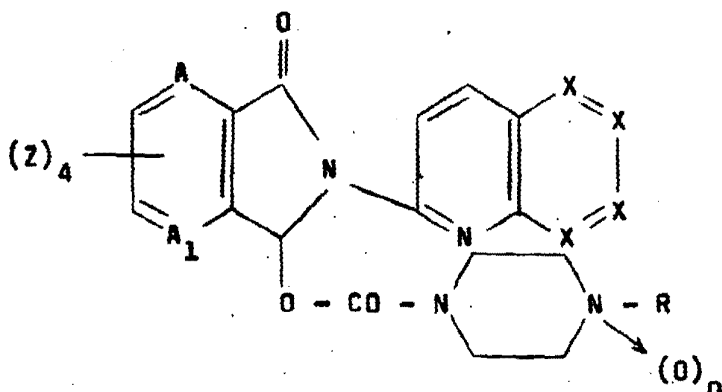
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
22 Avenue Montaigne, 75008 PARIS, Francia.

99 INVENTOR (ES)
Claude COTREL, Ing.; Cornel CRISAN, Ing.; Claude JEANMART, Ing. y Mayer Naoum MESSER, Ing.

100 TITULAR (ES)

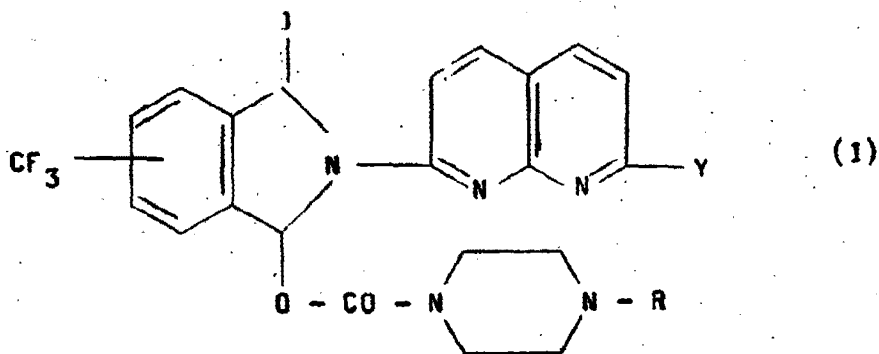
101 REPRESENTANTE
D. Jaime Gómez-Acebo y Modet.

En la patente principal se han descrito compuestos de fórmula general:



en la que los símbolos representan en particular: A y A₁ el grupo CH; n la cifra cero; X (en posiciones 5 y 6) el grupo CH; X (en posición 7) el grupo CY; y X (en posición 8) un átomo de nitrógeno.

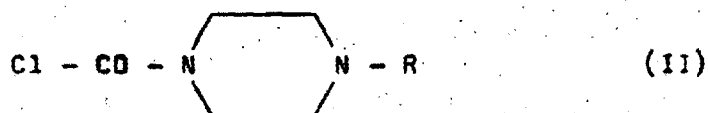
La presente invención se refiere a los compuestos correspondientes en la fórmula de los que tres de los símbolos Z representan átomos de hidrógeno y el cuarto representa el radical -CF₃, es decir los nuevos derivados de la isoindolina de fórmula general:



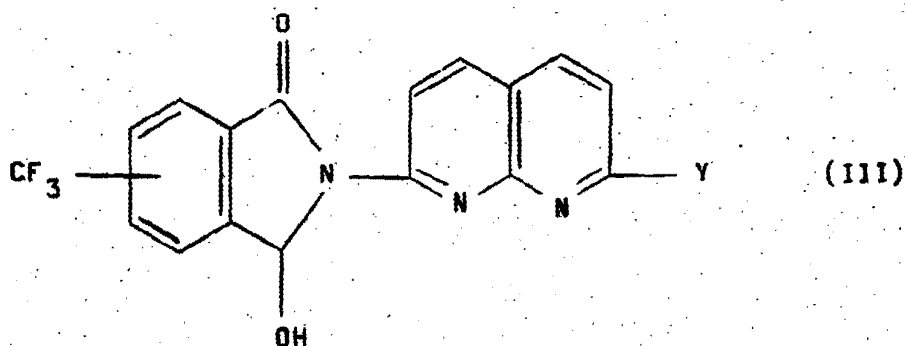
sus sales de adición con los ácidos, su preparación y las composiciones que los contienen.

En la fórmula general (I), Y representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, alquiloilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, ciano o nitro, y R representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, alcenilo que contiene 2 a 4 átomos de carbono, alcini-
lo que contiene 2 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono o fenilo.

Según la invención, los nuevos productos de fórmula general (I) puede obtenerse: por acción de una clorocarbonil-1 piperazina de fórmula general:

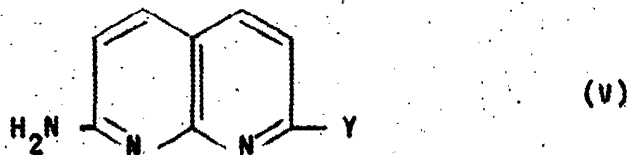


en la que R se define como anteriormente, sobre un derivado de la isoindolina de fórmula general:

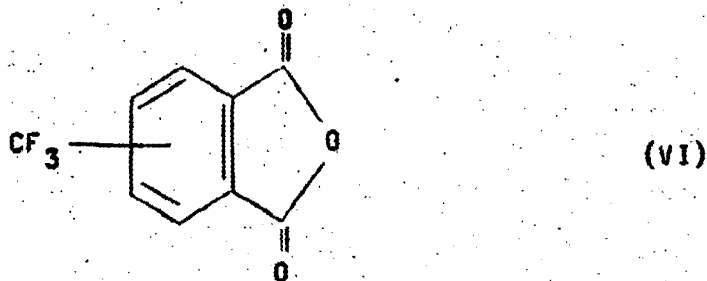


se por método físico-químicos tales como la cristalización fraccionada o la cromatografía.

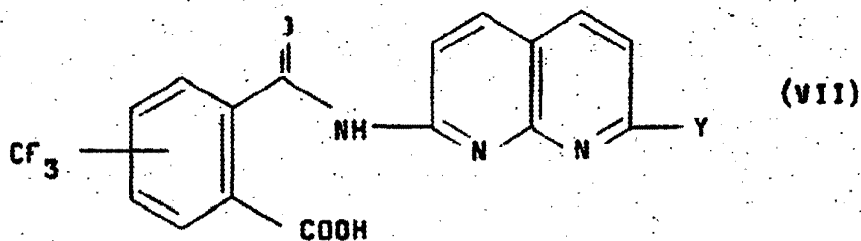
La imida de fórmula general (IV) puede obtenerse por acción de una amino-2 naftiridina de fórmula general:



en la que Y se define como anteriormente, sobre un anhídrido de fórmula general:



pasando eventualmente por mediación de un producto de fórmula general:



en la que Y se define como anteriormente.

5 Generalmente, la reacción de la amino-2 naftiridina de fórmula general (V) sobre el anhídrido de fórmula general (VI) se efectúa por calentamiento en un disolvente orgánico tal como el ácido acético, dimetilformamida, acetonitrilo u óxido de fenilo.

10 Generalmente la ciclización del producto de fórmula general (VII) en producto de fórmula general (IV) puede efectuarse ya sea por calentamiento con cloruro de acetilo en ácido acético o anhídrido acético, o bien por acción de un agente de condensación tal como la N,N'-diciclohexilcarbodiimida en la dimetilformamida a una temperatura inferior a 100° C.

15 Los nuevos productos de fórmula general (I) pueden ser eventualmente purificados por métodos físicos (tales como destilación, cristalización, cromatografía) o químicos (tales como formación de una sal, cristalización de ésta y descomposición en medio alcalino; en esta operación, la naturaleza del anión de la sal es indiferente, siendo la única condición que la sal sea perfectamente definida y fácilmente cristaliz-
20 ble).

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

25 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 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 farmacológicas interesantes. Se muestran particularmente activos como tranquilizantes y anticonvulsivos.

En el animal (ratón), se han mostrado activos a dosis comprendidas entre 0,1 y 100 mg/kg p.o. en particular en los ensayos siguientes:

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

- convulsión al pentetrazol según una técnica muy próxima de la de Everett et Richards [J. Pharmacol., 81, 402 (1944)].

- electrochoque supranáximo según la técnica de Swinyard et coll. [J. Pharmacol., 106, 319 (1952)].

y actividad locomotora según la técnica de Courvoisier [Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes - Tours - (8/13 Junio 1959)] y Julia (Bulletin de la Société de Pharmacie de Lille, nº 2, Enero 1967, página 7).

Por lo demás no presentan más que una pequeñísima toxicidad; su dosis letal 50 % (DL₅₀) es generalmente superior a 300 mg/kg p.o. en el ratón.

De un interés particular son los productos de fórmula general (I) en la que Y representa un átomo de halógeno y R representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono así como sus sales de adición con los ácidos. Entre estos productos se puede citar en particular la (cloro-7 naftiridina-1,8 y 1,2)-2 (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-3 trifluorometil-5 isoindolina-1.

Para el empleo médico, se recurre a los nuevos compuestos o bien en estado de bases o bien en estado de sales de adición farmacéuticamente aceptables, es decir, no tóxicos a las

dosie de utilización.

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, teofilinaacetatos, salicilatos, fenolftalinas, metileno bis-(β -oxinaftoatos) o derivados de sustitución de estos ácidos.

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

EJEMPLO 1

A una suspensión de 4,8 g. de (cloro-7 naftiridina-1,8 y 1,2)-2 hidroxil-3 trifluormetil-5 isoindolinona-1 en 480 cm³ de cloruro de metileno, 10,2 g. (14,2 cm³) de trietilamina y 66 cm³ de piridina, se añaden 7,5 g. de clorhidrato de clorocarbonil-1 metil-4 piperazina a 20 - 21° C. Después de 5 horas, se añaden todavía 7,6 g. de clorhidrato de clorocarbonil-1 metil-4 piperazina. Se continúa la agitación durante 15 horas y después hidrólisis por 480 cm³ de agua. La capa orgánica es separada por decantación y la capa acuosa es extraída por 300 cm³ de cloruro de metileno. Las capas orgánicas son reunidas, lavadas por 150 cm³ de agua y después secadas en 15 g. de sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración y concentración en seco, el residuo (9,5 g.) es triturado con 100 cm³ de agua. Después de la filtración, el producto es lavado por 60 cm³ de agua y después recristalizado en 42 cm³ de dicloroetano. El precipitado seco es agitado durante 1 hora con 37 cm³ de agua, filtrado, lavado y secado. Se obtienen así 3,3 g. de (cloro-7 naftiridina-1,8 y 1,2)-2 metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-3 trifluormetil-5 isoindolinona-1 que

funde a 222° C.

La (cloro-7 naftiridina-1,8 y 1,2)-2 hidroxí-3 trifluormetil-5 isoindolinona-1 y su isómero (cloro-7 naftiridina-1,8 y 1,2)-2 hidroxí-3 trifluormetil-6 isoindolinona-1 pueden prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 83,6 g. de trifluormetil-5 N-(cloro-7 naftiridina-1,8 y 1,2)ftalimida en 420 cm³ de metanol y 420 cm³ de dioxano, se añade, a una temperatura de 15 - 18° C. 12 g. de borohidruro de potasio. Se agita todavía durante 2 horas y después se refrigera exteriormente en un baño de hielo. El precipitado formado es separado por filtración, y después lavado por 40 cm³ de una mezcla metanol-dioxano (1 - 1 en volúmenes). El precipitado es separado por filtración, secado y después agitado durante 30 minutos con 200 cm³ de la misma mezcla, después el precipitado es separado por filtración, calentado a reflujo con 200 cm³ de etanol. Tras la refrigeración de la suspensión y filtración, se obtienen 21,9 g. de (cloro-7 naftiridina-1,8 y 1,2)-2 hidroxí-3 trifluormetil-5 isoindolinona-1 que funde a una temperatura superior a 300° C.

La solución obtenida tras la filtración del medio reaccional y los lavados con la mezcla metanol-dioxano se reúnen. Se añaden 2500 cm³ de agua. El precipitado que se forma es separado por filtración, lavado por 600 cm³ de agua y después recristalizado 2 veces en una mezcla metanol-dioxano (5 - 5 en volúmenes). Se obtienen así 15,3 g. de (cloro-7 naftiridina-1,8 y 1,2)-2 hidroxí-3 trifluormetil-6 isoindolinona-1 que funde a 265° C.

La trifluormetil-5 N-(cloro-7 naftiridina-1,8 y 1,2) ftalimida puede prepararse de la manera siguiente:

73,5 g. de anhídrido trifluormetil-4 ftálico, 50,2 g. de N-hidroxí-succinimida en 1500 cm³ de dimetilformamida se

ción y concentración del filtrado, se obtienen 99,1 g. de ácido trifluormetil-4 ftálico que funde a 178° C.

El ciano-2 trifluormetil-4 benzoato de metilo puede prepararse de la siguiente manera:

5 144,6 g. de amino-2 trifluormetil-4 benzoato de metilo se ponen en suspensión en una mezcla de 1,3 kg de hielo, 730 cm³ de agua y 171,5 cm³ de ácido clorhídrico (d = 1,19). A la solución obtenida, se añade en una sola vez una solución de 49,9 g. de nitrito de sodio en 172 cm³ de agua. Se agita durante 10 2 horas 30 mn. a 0,1° C. La mezcla reaccional es filtrada y después añadida en 1 hora y 20 minutos, gota a gota, a una solución mantenida a 4 - 5° C. de 226 g. de sulfato de cobre, 261 g. de cianuro de potasio en 1320 cm³ de agua [solución preparada según GABRIEL, Ber., 52, 1089 (1919)]. Durante la adición de 15 compuesto diazónico se mantiene el pH a 6 - 7 por adición de una solución de carbonato de sodio al 10 %. Se continúa la agitación dejando la temperatura ascender a 20° C. Se extrae entonces por 3 litros de éter. La capa etérea es lavada por 150 cm³ de agua y después es secada sobre 30 g. de sulfato de magnesio anhidro. 20 Después de la filtración y concentración, se obtienen 94,9 g. de ciano-2 trifluormetil-4 benzoato de metilo que funde a 52° C.

El amino-2 trifluormetil-4 benzoato de metilo puede prepararse de la manera siguiente:

25 141,2 g. de ácido amino-2 trifluormetil-4 benzóico, 1,51 litros de metanol y 506 cm³ de éterato de trifluoruro de boro se calientan a reflujo durante 99 horas. La solución obtenida es añadida a 350 g. de carbonato de sodio en 2,8 kg. de agua helada. Se agita durante 15 minutos y después se extrae por 3 litros de éter etílico. Se lava la capa etérea por 250 cm³ de 30 agua y después se la seca sobre 30 g. de sulfato de magnesio an-

hidro Después de la filtración y concentración, se obtienen 137 g. de amino-2 trifluormetil-4 benzoato de metilo que funde a 649 C.

El ácido amino-2 trifluormetil-4 benzóico puede prepararse según HAUPTSCHIEIN et coll., J. Amer. Chem. Soc., 76, 1051 (1954).

EJEMPLO 2

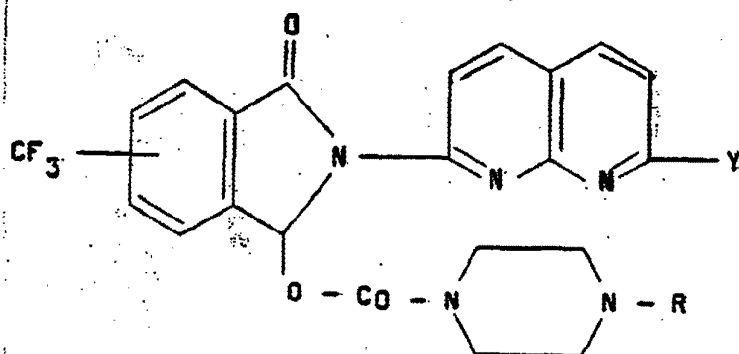
Operando como en el ejemplo 1, pero a partir de 4,8 g. de (cloro-7 naftiridina-1,8 y 1,2)-2 hidroxil-3 trifluormetil-6 isoindolinona-1, 15,1 g. de clorhidrato de clorocarbonil-1 metil-4 piperazina, 14,2 cm³ (10,2 g.) de trietilamina y 66 cm³ de piridina en 250 cm³ de cloruro de metileno, se obtienen 7,8 g de producto bruto que se tritura con 50 cm³ de agua. El sólido obtenida es separado por filtración y lavado por 30 cm³ de agua. Después de la recristalización en 240 cm³ de isopropanol, se obtienen 4,7 g. de (cloro-7 naftiridina-1,8 y 1,2)-2 (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-3 trifluormetil-6 isoindolinona-1 que funde a 219^o C.

La (cloro-7 naftiridina-1,8 y 1,2)-2 hidroxil-3 trifluormetil-6 isoindolinona-1 puede prepararse como se describe en el ejemplo 1.

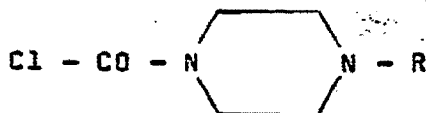
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

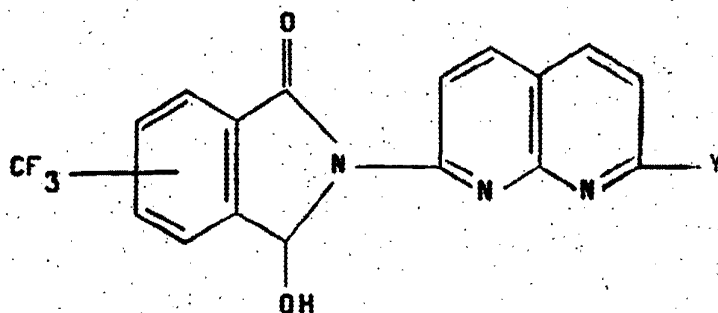
1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 426.335, presentada el 14 de mayo de 1.974, por: Procedimiento para preparar derivados de naltiridina, de fórmula general:



5 en la que: Y representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, alquilo cuyo radical alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono, ciano o nitro, y el símbolo R representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, alcenilo que contiene 2 a 4 átomos de carbono, alcinilo que contiene 2 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo cuya parte alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono o fenilo, así como sus sales de adición con los ácidos; caracterizado porque se hace reaccionar una cloro-carbonil-1 piperazina de fórmula general:



15 sobre un derivado de la isoindolina de fórmula general:



en las que R e Y tienen las definiciones correspondientes y después se transforma eventualmente el producto obtenido en una sal de adición con un ácido.

5. 29.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar una clorocarbonilpiperazina definida como en la reivindicación 1 sobre una sal alcalina, eventualmente preparada in situ, de un derivado de la naftiridina definido como en la reivindicación 1 operando en un disolvente orgánico y después se transforma eventualmente el producto obtenido en una sal de adición con un ácido.

10 30.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar una sal de una clorocarbonilpiperazina definida como en la reivindicación 1 sobre un derivado de la naftiridina definido como en la reivindicación 1 operando en la piridina y eventualmente en presencia de una base orgánica terciaria, después se transforma eventualmente el producto obtenido en sal de adición con un ácido.

4.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal No. 426.335, presentada el 14 de mayo de 1974, por PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE NAFTIRIDINA, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5 Esta Memoria consta de 15 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

22 SET. 1978

RHONE-POULENC S.A.

RAMON ACEDO Y MOUTI
D. C. Ricardo L. Gordo Fernández

