Office de la Propriété Intellectuelle du Canada
Un organisme d'Industrie Canada

Canadian Intellectual Property Office
An agency of Industry Canada

CA 2112981 C 2004/03/30

(11)(21) 2 112 981

(12) BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT

(13) C

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 1992/07/10
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 1993/01/21
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2004/03/30
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 1994/01/06
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 1992/000668
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 1993/001189
(30) Priorité/Priority: 1991/07/12 (91 08828) FR

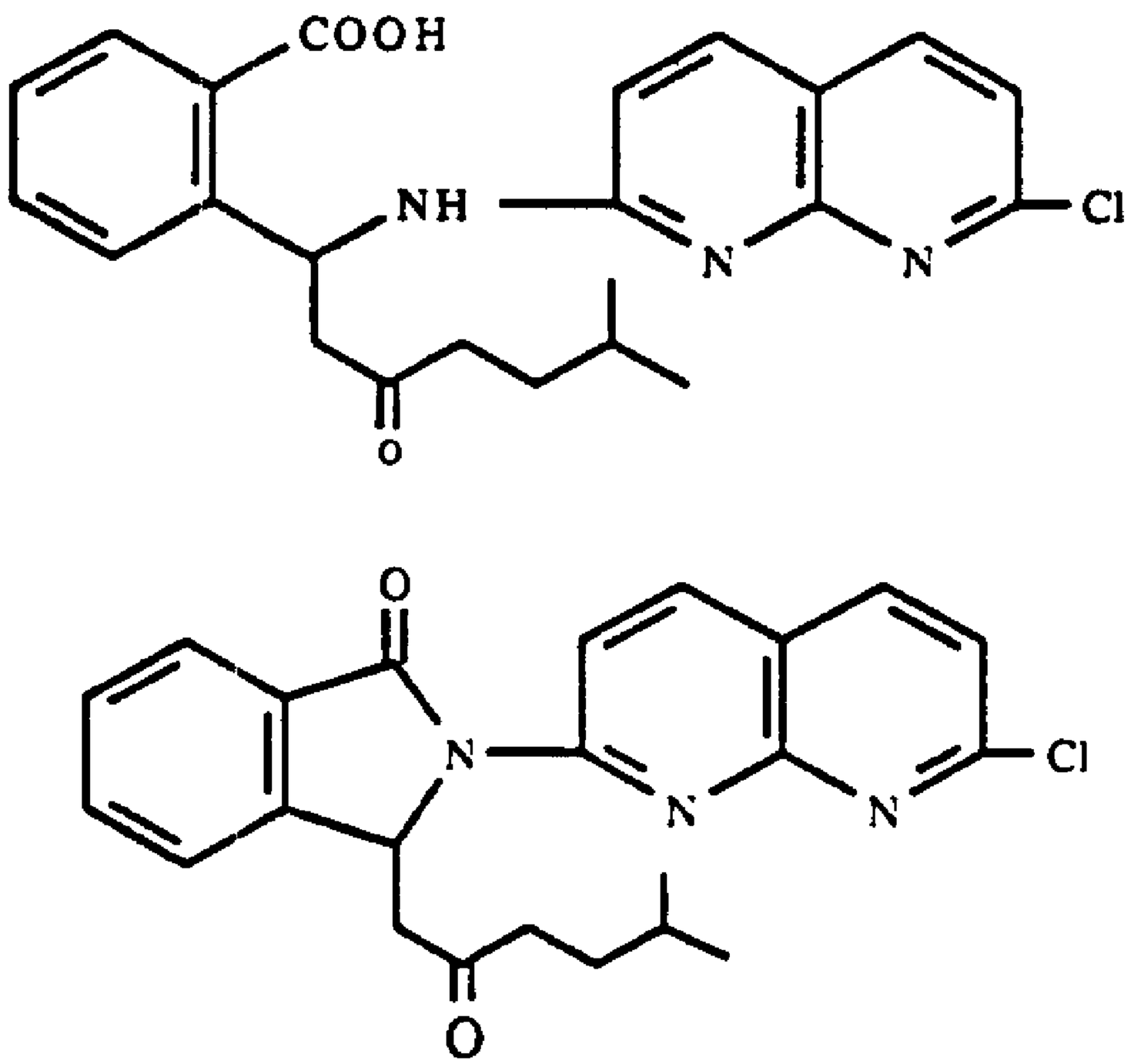
(51) Cl.Int.^{5}/Int.Cl.^{5} C07D 471/04

(72) Inventeur/Inventor:
DAVID-COMTE, MARIE-THERESE, FR

(73) Propriétaire/Owner:
AVENTIS PHARMA S.A., FR

(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : PROCEDE DE PREPARATION DES ISOMERES OPTIQUES D'UN DERIVE DE L'AMINO-2 NAPHTYRIDINE
(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF OPTICAL ISOMERS OF A AMINO-2 NAPTHTHYRIDINE DERIVATIVE



(I)

(II)

(57) Abrégé/Abstract:
Procédé de préparation de l'isomère dextrogyre du produit de formule (I) à partir du sel du produit racémique correspondant avec la (+)-éphédrine. Utilisation de l'isomère dextrogyre ainsi obtenu pour la préparation de l'isomère dextrogyre du produit de formule (II).

PCT ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 5 :
C07D 471/04 // (C07D 471/04 C07D 221:00, 221:00)

A1

(11) Numéro de publication internationale: WO 93/01189

(43) Date de publication internationale: 21 janvier 1993 (21.01.93)

2112981

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR92/00668

(22) Date de dépôt international: 10 juillet 1992 (10.07.92)

(30) Données relatives à la priorité:
91/08828 12 juillet 1991 (12.07.91) FR

(71) Déposant *(pour tous les Etats désignés sauf US):* RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeur; et
(75) Inventeur/Déposant *(US seulement) :* DAVID-COMTE, Marie-Thérèse [FR/FR]; 1, allée Costes-et-Bellonte, F-94500 Chevilly-Larue (FR).

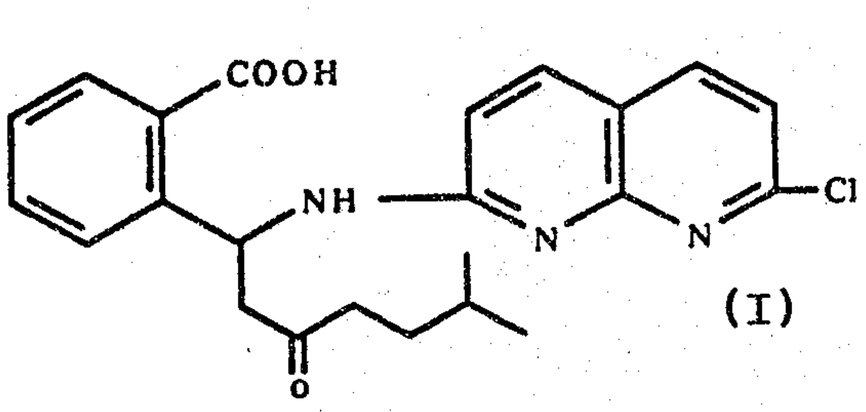
(74) Mandataire: PILARD, Jacques; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).

(81) Etats désignés: AU, CA, FI, HU, JP, KR, NO, RU, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, MC, NL, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, SN, TD, TG).

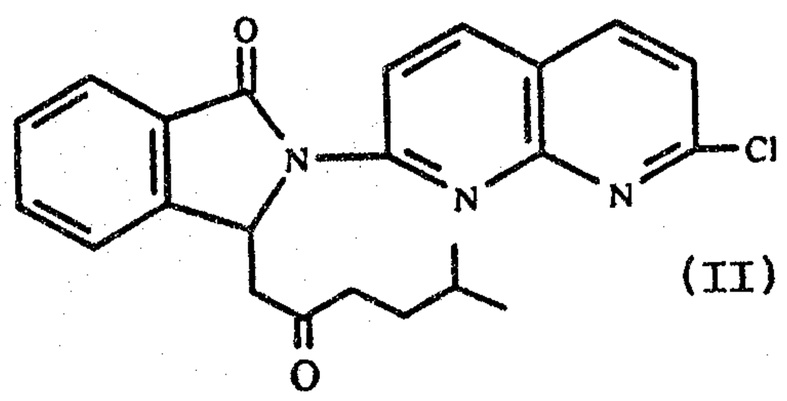
Publiée
Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: METHOD FOR PREPARATING OPTICAL ISOMERS OF A 2-AMINO NAPHTHYRIDINE DERIVATIVE

(54) Titre: PROCEDE DE PREPARATION DES ISOMERES OPTIQUES D'UN DERIVE DE L'AMINO-2 NAPHTYRIDINE



(I)



(II)

(57) Abstract

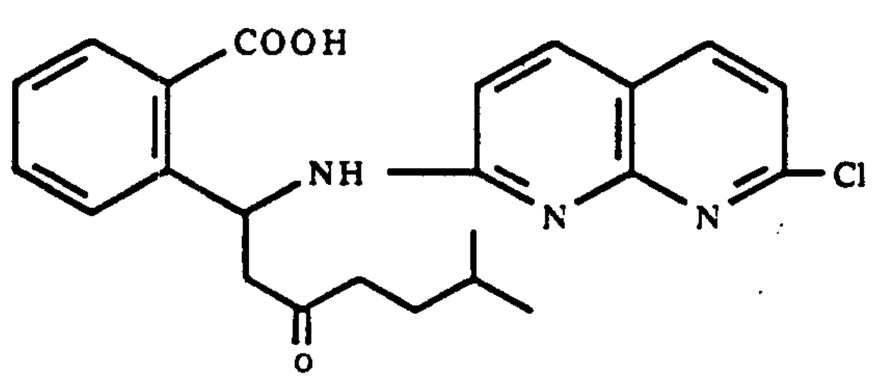
A method for preparing the dextrorotatory isomer of the product of formula (I) from the salt of the corresponding racemic product with (+)-ephedrine. The use of the resulting dextrorotatory isomer for preparing the dextrorotatory isomer of the product of formula (II) is also described.

(57) Abrégé

Procédé de préparation de l'isomère dextrogyre du produit de formule (I) à partir du sel du produit racémique correspondant avec la (+)-éphédrine. Utilisation de l'isomère dextrogyre ainsi obtenu pour la préparation de l'isomère dextrogyre du produit de formule (II).

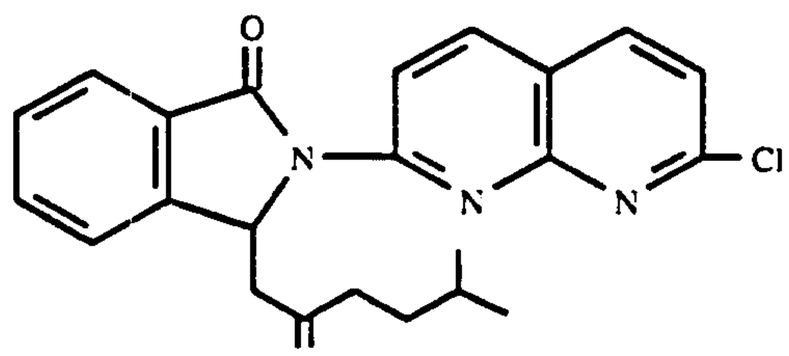
PROCEDE DE PREPARATION DES ISOMERES OPTIQUES D'UN DERIVE DE L'AMINO-2 NAPHTYRIDINE

La présente invention concerne un procédé de préparation des isomères optiques du dérivé de l'amino-2 naphtyridine de formule :



(I)

Plus particulièrement, la présente invention concerne la préparation de l'isomère dextrogyre du produit de formule (I) qui est utile pour préparer l'isomère dextrogyre du produit de formule :



(II)

qui présente des propriétés anxiolytiques, hypnotiques, anticonvulsivantes, antiépileptiques et myorelaxantes remarquables.

Il a été montré que, pour le produit de formule (II) qui, avec des produits analogues, fait l'objet du brevet américain US 4 960 779, l'entité active ou eutomère est l'isomère dextrogyre (+).

Selon le brevet américain US 4 960 779, la séparation des isomères optiques du produit de formule (II) peut être effectuée par chromatographie sur phase chirale. Cependant l'application industrielle de ce procédé n'est pas toujours de réalisation commode.

Selon l'invention, l'isomère dextrogyre du produit de formule (I) peut être obtenu par formation d'un sel du produit de formule (I) racémique avec la (+)-éphédrine suivie de la libération de l'isomère dextrogyre du produit de formule (I) de son sel.

L'isomère dextrogyre du produit de formule (I) est ensuite transformé en isomère dextrogyre du produit de formule (II) par cyclisation.

Selon l'invention, la formation du sel de produit de formule (I) racémique avec la (+)-éphédrine est effectuée en opérant dans un solvant organique approprié tel que l'éthanol. Le sel du produit de formule (I) dextrogyre et de la (+)-éphédrine précipite. L'isomère dextrogyre pur du produit de formule (I) est déplacé de son sel au moyen d'un acide fort tel que l'acide chlorhydrique.

L'isomère dextrogyre du produit de formule (I) est cyclisé en eutomère du produit de formule (II) au moyen de chlorure de thionyle en opérant éventuellement en présence d'un agent de condensation tel que l'imidazole ou la pyridine dans un solvant organique tel que le chlorure de méthylène.

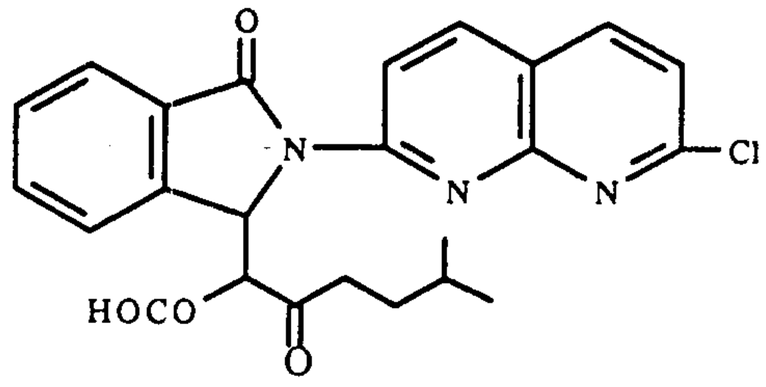
Il n'est pas nécessaire d'isoler l'isomère dextrogyre du produit de formule (I) préalablement à la cyclisation en produit de formule (II) dextrogyre.

Le produit de formule (I) peut être obtenu par ouverture du cycle pyrrolinone d'un produit de formule (II) racémique en milieu basique.

Généralement, l'ouverture du cycle pyrrolinone est effectuée au moyen d'une base minérale à une température comprise entre 0 et 50°C et, de préférence, comprise entre 0 et 30°C.

Généralement, le procédé est mis en oeuvre en agitant une solution hydro-organique du produit de formule (II) en présence d'un excès de base minérale choisie parmie les hydroxydes et les carbonates ou bicarbonates de métaux alcalins ou alcalino-tereux. Il est particulièrement avantageux d'utiliser la soude comme base minérale et d'opérer dans un mélange eau-pyridine. Il est aussi possible d'effectuer la réaction en utilisant un mélange eau-dioxanne comme solvant.

Le produit de formule (I) peut aussi être obtenu par action d'une base minérale sur le produit de formule :

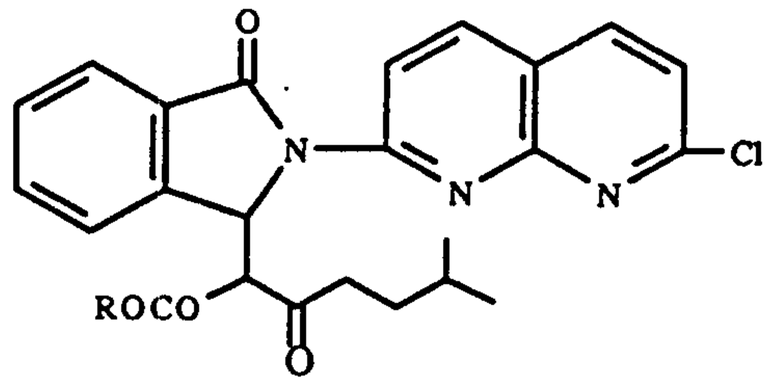


(III)

Généralement, on fait agir au moins deux équivalents de la base minérale choisie, de préférence, parmi la soude, la potasse, le carbonate de sodium ou le carbonate de potassium en opérant dans l'eau ou dans un milieu hydro-organique à une température comprise entre 0 et 50°C, de préférence, entre 0 et 30°C. Comme milieu hydro-organique, on utilise de préférence un mélange dioxanne-eau.

FEUILLE DE REMPLACEMENT

Le produit de formule (III) peut être obtenu par hydrolyse en milieu acide d'un produit de formule générale :



(IV)

dans laquelle R représente un radical alkyle contenant 1 à 10 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée.

Généralement, l'hydrolyse est effectuée au moyen d'un acide minéral fort tel que l'acide sulfurique concentré en opérant à une température comprise entre 0 et 50°C, de préférence voisine de 20°C.

Les produits de formule (III) et (IV) peuvent être obtenus dans les conditions décrites dans le brevet américain US 4 960 779.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

EXEMPLE 1

Dans un réacteur de 2 litres, on introduit, à une température voisine de 20°C, 250 g d'acide (±)-{[(chloro-7 naphtyridine-1,8 yl-2) amino]-1 méthyl-6 oxo-3 heptyl}-2 benzoïque, 97 g de (+)-éphédrine et 875 cm3 d'éthanol à 95 % (v/v). Après dissolution de la suspension à 40°C, on refroidit le mélange réactionnel au voisinage de 2°C. Le précipité obtenu est séparé par filtration, lavé par 2 fois 125 cm3 d'éthanol à 95 % (v/v) à 2°C puis séché pendant 16 heures à 60°C sous pression réduite (15 mm de mercure ; 2,0 kPa). On obtient ainsi 156,6 g de sel de (+)-éphédrine et d'acide (±)-{[(chloro-7 naphtyridine-1,8 yl-2) amino]-1 méthyl-6 oxo-3 heptyl}-2 benzoïque sous forme d'un produit blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D$ = -64° (c = 1 ; chlorure de méthylène)
- titre énantiomérique : 100 %.

Dans un ballon de 50 cm3 on introduit 2,75 g du sel obtenu précédemment et 5 cm3 de N-méthylpyrrolidone. La température étant maintenue à 20°C, on ajoute 1,2 cm3 d'acide chlorhydrique concentré puis ensuite, en 10 minutes, 15 cm3 d'eau distillée. La suspension obtenue est filtrée. Le précipité est lavé par 5 fois 10 cm3 d'eau distillée puis séché pendant 16 heures à 60°C sous pression réduite (15 mm de mercure ; 2,0 kPa).

On obtient ainsi 1,97 g d'acide (±)-{[(chloro-7 naphtyridine-1,8 yl-2) amino]-1 méthyl-6 oxo-3 heptyl}-2 benzoïque sous forme d'un produit blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D$ = +222,8° (c = 1 ; chlorure de méthylène)
- titre énantiomérique : 100 %

L'acide (±)-{[(chloro-7 naphtyridine-1,8 yl-2) amino]-1 méthyl-6 oxo-3 heptyl}-2 benzoïque peut être préparé selon l'une des méthodes suivantes :

1) Dans un réacteur agité de 2 litres, on introduit à une température voisine de 20°C, 1400 cm3 de dioxanne et 20 g de (±)-(chloro-7 naphtyridine-1,8 yl-2)-2 (méthyl-5 oxo-2 hexyl)-3 isoindolinone-1. On additionne en 5 minutes 244 cm3 d'une solution aqueuse de soude N. On laisse réagir pendant 4 jours à une température inférieure à 30°C.

Le dioxanne est éliminé par distillation sous pression réduite (40 mm de mercure ; 5,3 kPa) à une température inférieure à 30°C. Pendant la distillation, on ajoute 100 cm3 d'eau distillée.

On élimine un produit insoluble par filtration à 20°C. Ce produit est lavé par 3 fois 50 cm3 d'eau distillée et est éliminé. Les phases aqueuses réunies sont acidifiées par addition, en 3 heures, de 48 cm3 d'acide chlorhydrique 5N à une température de 20°C. Le pH de la suspension est alors voisin de 3,5.

Après filtration de la suspension, le précipité est lavé par 6 fois 100 cm3 d'eau distillée puis séché sous pression réduite (15 mm de mercure ; 2,0 kPa) à 60°C pendant 16 heures.

On obtient ainsi 14,3 g d'acide (±)-{[(chloro-7 naphtyridine-1,8 yl-2) amino]-1 méthyl-6 oxo-3 heptyl}-2 benzoïque sous forme d'un produit blanc dont le temps de rétention est de 4,8 minutes par chromatographie liquide à haute performance en utilisant une colonne de 25 cm de longueur et de 0,46 cm de diamètre avec comme phase stationnaire du "Lichrospher* O.D.S. 5 µm" et comme phase mobile un mélange de 200 cm3 de tampon phosphate pH 3 25 mM, de 560 cm3 d'acétonitrile et de 240 cm3 de méthanol au débit de 0,8 cm3/minute.

La (±)-(chloro-7 naphtyridine-1,8 yl-2)-2 (méthyl-5 oxo-2 hexyl)-3 isoindolinone-1 peut être préparé selon la méthode décrite dans le brevet américain US 4 960 779.

2) Dans un réacteur agité de 1 litre, on introduit à une température voisine de 20°C, 20 g de (±)-(chloro-7 naphtyridine-1,8 yl-2)-2 (méthyl-5 oxo-2 hexyl)-3

* (marque de commerce)

isoindolinone-1, 400 cm3 de pyridine et 60 cm3 d'une solution aqueuse de soude 2N. On laisse réagir pendant 23 heures puis on distille la pyridine sous pression réduite (15 mm de mercure) à une température inférieure à 20°C. On ajoute 500 cm3 d'eau distillée. Un insoluble est séparé par filtration. La phase aqueuse est acidifiée à pH = 3,8 par addition de 40 cm3 d'acide chlorhydrique 4N. La suspension est filtrée, le précipité est lavé par 5 fois 140 cm3 d'eau distillée puis séché pendant 16 heures sous pression réduite (15 mm de mercure ; 2,0 kPa) à 60°C.

On obtient ainsi 19,2 g d'acide (±)-{[(chloro-7 naphtyridine-1,8 yl-2) amino]-1 méthyl-6 oxo-3 heptyl}-2 benzoïque sous forme d'un produit blanc dont le temps de rétention par chromatographie liquide à haute performance est de 4,8 minutes dans les conditions décrites précédemment.

3) Une suspension de 30 mg d'acide (±)-[(chloro-7 naphtyridine-1,8 yl-2)-2 oxo-3 isoindolinyl-1]-2 méthyl-6 oxo-3 heptanoïque dans 4,7 cm3 d'eau distillée et 1,32 cm3 d'une solution aqueuse de soude 0,1N est agitée à une température voisine de 20°C pendant 72 heures. On élimine un produit insoluble par filtration et le filtrat est acidifié jusqu'à pH=2 par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,1N. Le précité obtenu est séparé par filtration, lavé à l'eau et séché à l'air. On obtient ainsi 10 mg d'acide (±){[chloro-7 naphtyridine-1,8 yl-2) amino]-1 méthyl-6 oxo-3 heptyl}-2 benzoïque dont les caractéristiques sont identiques à celles du produit obtenu précédemment.

L'acide (±)-[(chloro-7 naphtyridine-1,8 yl-2)-2 oxo-3 isoindolinyl-1]-2 méthyl-6 oxo-3 heptanoïque peut être préparé de la façon suivante:

Une solution de 23 g de (±)-[(chloro-7 naphtyridine-1,8 yl-2)-2 oxo-3 isoindolinyl-1]-2 méthyl-6 oxo-3 heptanoate d'éthyle dans 235 cm3 d'acide sulfurique à 98%, est agitée pendant 20 heures à une température voisine de 20°C puis versée dans 1,5 kg de glace. Le précipité obtenu

est séparé par filtration, lavé à l'eau jusqu'à pH=6 et séché à l'air. Le solide obtenu est repris par 3,8 litres d'eau distillée et 480 cm3 d'une solution aqueuse de soude 0,1N. Le produit insoluble est séparé par filtration, le filtrat est acidifié jusqu'à pH=3 par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,1N. Le précipité obtenu est séparé par filtration, lavé à l'eau distillée puis à l'oxyde d'isopropyle et séché à 20°C sous pression réduite (0,07 kPa). On obtient ainsi 9,2 g d'acide (±)-[(chloro-7 naphtyridine-1,8 yl-2)-2 oxo-3 isoindolinyl-1]-2 méthyl-6 oxo-3 heptanoïque fondant à 176°C.

Le (±)-[(chloro-7 naphtyridine-1,8 yl-2)-2 oxo-3 isoindolinyl-1]-2 méthyl-6 oxo-3 heptanoate d'éthyle peut être obtenu par la méthode décrite dans le brevet américain US 4 960 779.

EXEMPLE 2

Dans un réacteur de 1 litre, on dissout 20 g de l'acide dextrogyre obtenu dans les conditions décrites précédemment et 21,8 g d'imidazole dans 400 cm3 de chlorure de méthylène. A une température de 20°C, on introduit, à l'aide d'une seringue, 7 cm3 de chlorure de thionyle. La suspension est chauffée au reflux pendant 30 minutes, est ensuite refroidie à 20°C puis lavée 2 fois par 200 cm3 d'eau distillée. La solution est concentrée, sous pression atmosphérique, à la moitié de son volume puis on ajoute 450 cm3 d'éthanol absolu. La distillation du chlorure de méthylène est poursuivie jusqu'à ce que la température des vapeurs atteigne 78°C. On ajoute alors 1 g de noir décolorant puis laisse une heure à 78°C. La suspension est filtrée. Le précipité est lavé par 50 cm3 d'éthanol absolu à 75°C. Le filtrat et les lavages sont réunis puis refroidis à 15°C en 2 heures. La suspension est filtrée. Le précipité est lavé par 3 fois 35 cm3 d'éthanol absolu à 15°C puis séché à 60°C pendant 16 heures sous pression réduite (15 mm de mercure ; 2,0 kPa). On obtient ainsi 16,8 g de (+)-(chloro-7 naphtyridine-1,8 yl)-2 (méthyl-5 oxo-2 hexyl)-3 isoindolinone-1 sous forme d'un produit cotonneux blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D = +132°$ (c = 1 ; chlorure de méthylène)
- titre énantiomérique : 98,8 %.

EXEMPLE 3

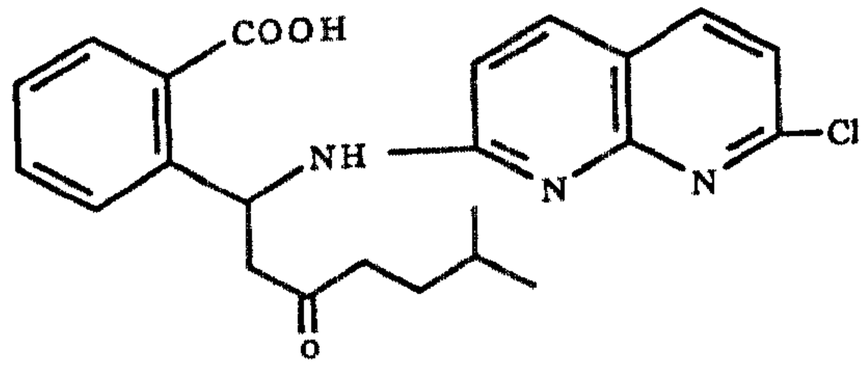
Dans un réacteur de 2,5 litres, on introduit 118,3 g de sel de (+)-éphédrine et d'acide (+)-{[(chloro-7 naphtyridine-1,8 yl-2)amino]-1 méthyl-6 oxo-3 heptyl}-2 benzoïque et 1700 cm3 de chlorure de méthylène. La solution organique est lavée, à 20°C, par 400 cm3 d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,5N puis par 400 cm3 d'eau distillée. La phase organique est déshydratée par distillation azéotropique à 20°C sous pression réduite (250 mm de mercure; 33,3 kPa). Le volume de la phase organique est ajusté à 1700 cm3 par addition de chlorure de méthylène sec puis on ajoute 95,2 g d'imidazole puis, en 10 minutes, 25 cm3 de chlorure de thionyle. La suspension est chauffée à 40°C pendant 30 minutes puis refroidie à 20°C et lavée par 2 fois 700 cm3 d'eau distillée. Le chlorure de méthylène est éliminé par distillation sous pression atmosphérique tout en ajoutant, à volume constant, 2500 cm3 d'éthanol absolu. Lorsque la température des vapeurs atteint 78°C, la distillation est arrêtée,

puis on ajoute 4 g de noir décolorant en suspension dans 20 cm3 d'éthanol absolu. On laisse pendant 30 minutes à 78°C puis on filtre à chaud. Le noir décolorant est rincé par 200 cm3 d'éthanol à 77°C. Le lavage et le filtrat sont réunis puis refroidis, à la vitesse de 20°C/heure, à une température de 10°C. La suspension est filtrée. Le précipité est lavé par 3 fois 140 cm3 d'éthanol absolu à 10°C puis séché à 60°C pendant 16 heures sous pression réduite (15 mm de mercure ; 2,0 kPa). Le produit obtenu (68,9 g) légèrement jaune est recristallisé dans 1400 cm3 d'éthanol au reflux. Après refroidissement à 10°C, la suspension est filtrée. Le précipité est lavé par 3 fois 100 cm3 d'éthanol absolu à 10°C puis séché à 60°C pendant 16 heures sous pression réduite (15 mm de mercure ;2,0 kPa). On obtient ainsi 65,1 g de (+)-(chloro-7 naphtyridine-1,8 yl-2)-2 (méthyl-5 oxo-2 hexyl)-3 isoindolinone-1 sous forme d'un produit blanc cotonneux dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D = +132°$ (c = 1 ; chlorure de méthylène)
- titre énantiomérique : 100 %.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation de l'isomère dextrogyre du produit de formule:

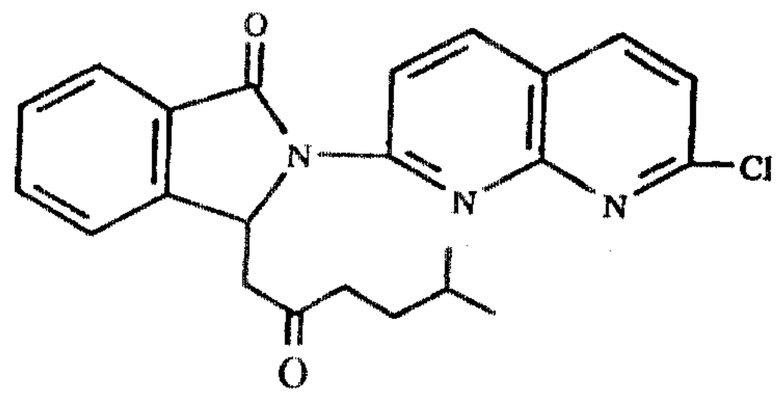


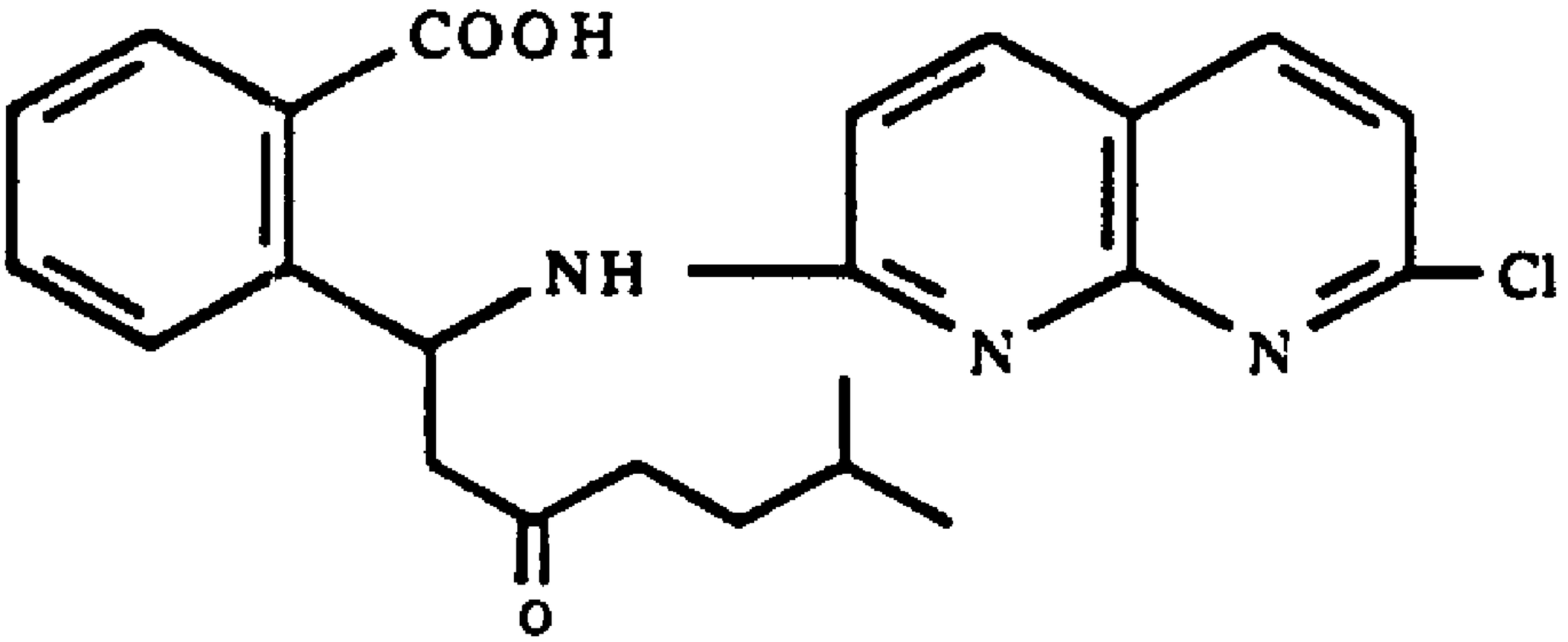
caractérisé en ce que l'on forme un sel du produit racémique correspondant avec la (+)-éphédrine dans un solvant organique où seul le sel de l'isomère dextrogyre précipite, on le sépare par filtration puis on libère l'isomère dextrogyre de son sel au moyen d'un acide fort.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le solvant organique utilisé pour la précipitation est l'éthanol.

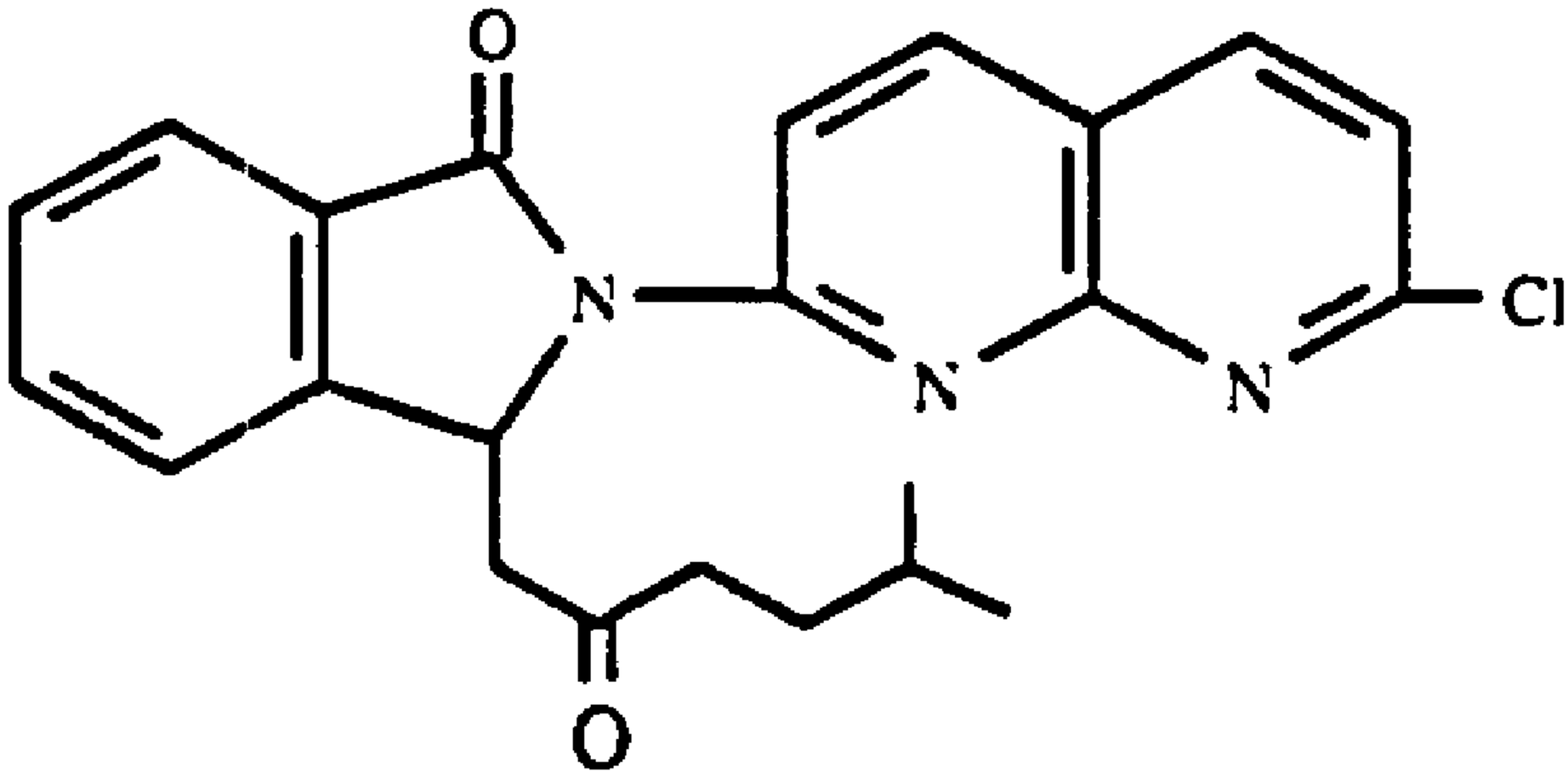
3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'acide fort utilisé est l'acide chlorhydrique.

4. Utilisation du produit obtenu par le procédé de la revendication 1, 2 ou 3, pour la préparation de l'isomère dextrogyre du produit de formule:


O
N
N
N
Cl
O



(I)



(II)