



(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: 2003/09/30

(85) Entrée phase nationale/National Entry: 1994/01/06

(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 1992/000666

(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 1993/001187

(30) Priorité/Priority: 1991/07/12 (91 08830) FR

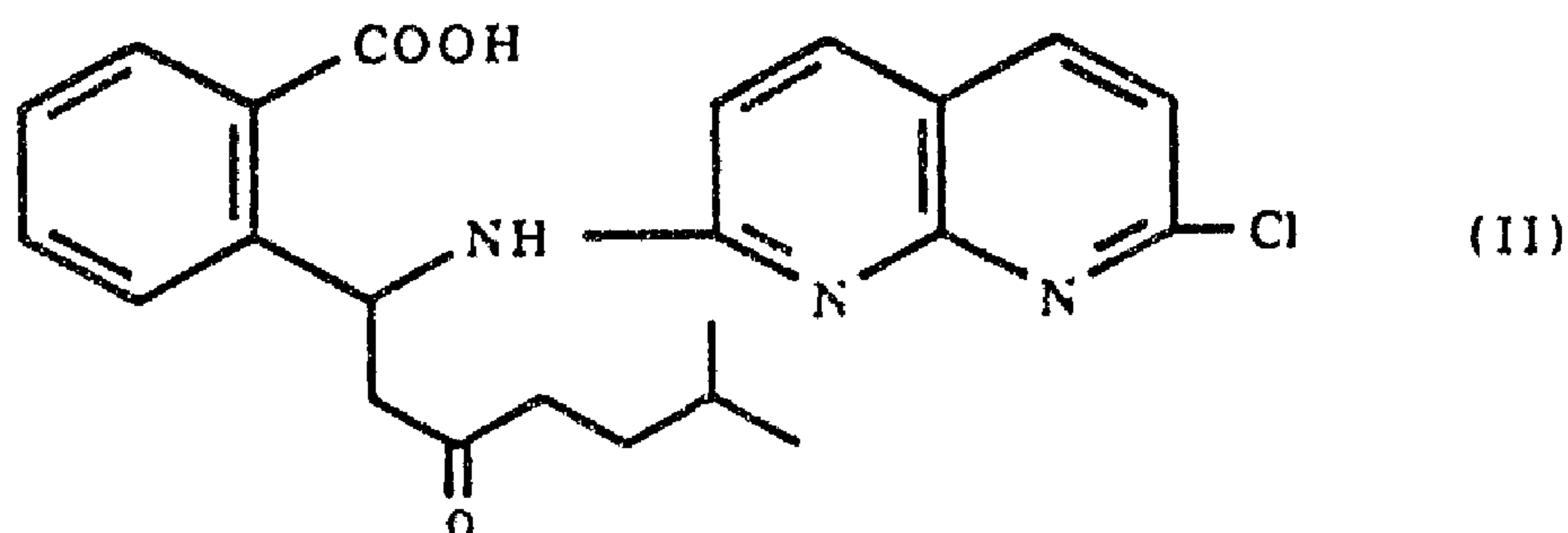
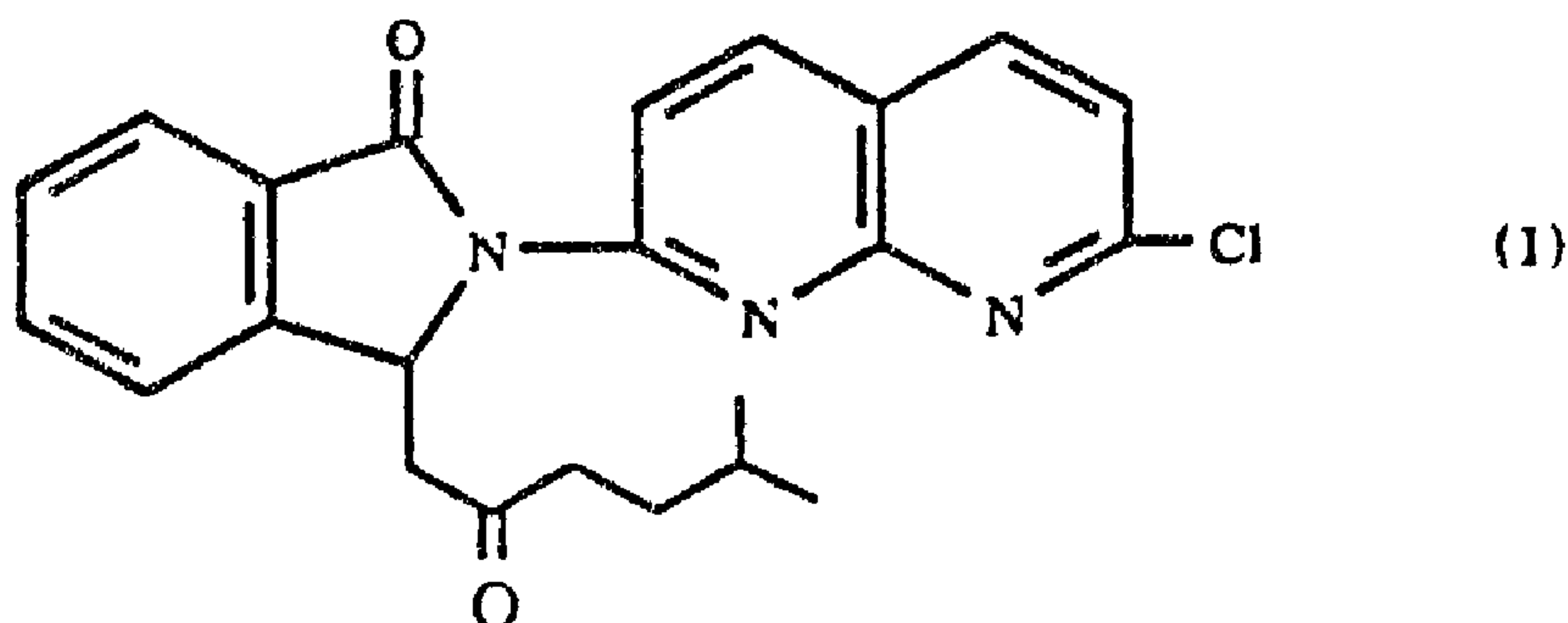
(51) Cl.Int.⁵/Int.Cl.⁵ C07D 471/04

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

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

(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : PROCÉDE DE PREPARATION DE L'ISOMERE DEXTROGYRE D'UN DERIVE DE L'ISOINDOLINONE
(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF THE DEXTROGYRAL ISOMER OF A ISOINDOLINONE
DERIVATIVE



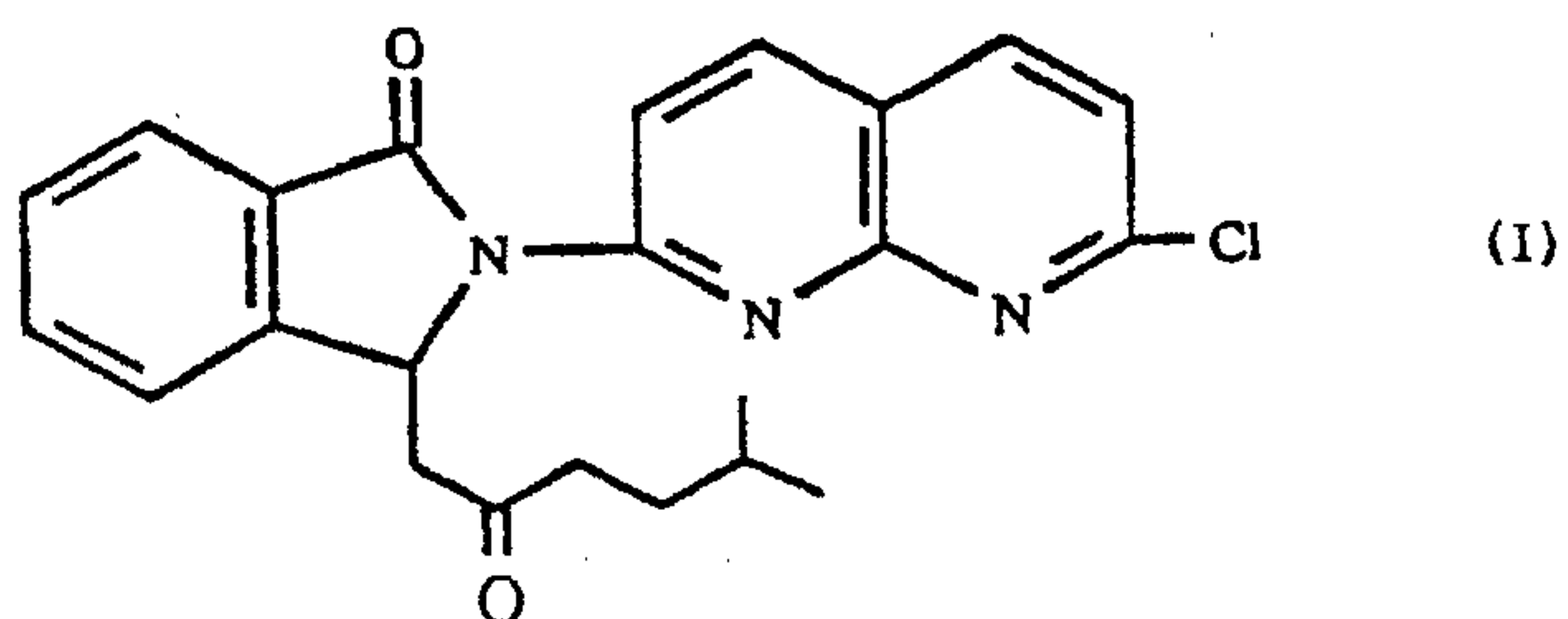
(57) Abrégé/Abstract:

Procédé de préparation de l'isomère dextrogyre du produit de formule (I): (voir formule I) par cyclisation du produit de formule (II): (voir formule II).

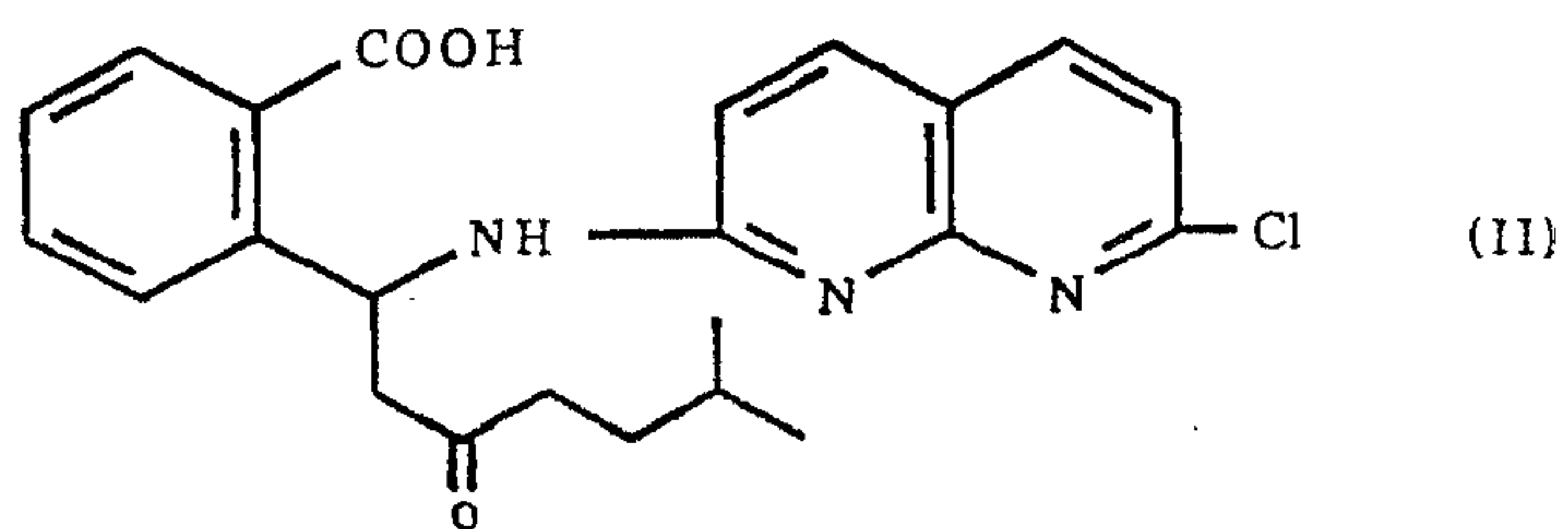


ABRÉGÉ

Procédé de préparation de l'isomère dextrogyre du produit de formule (I) :

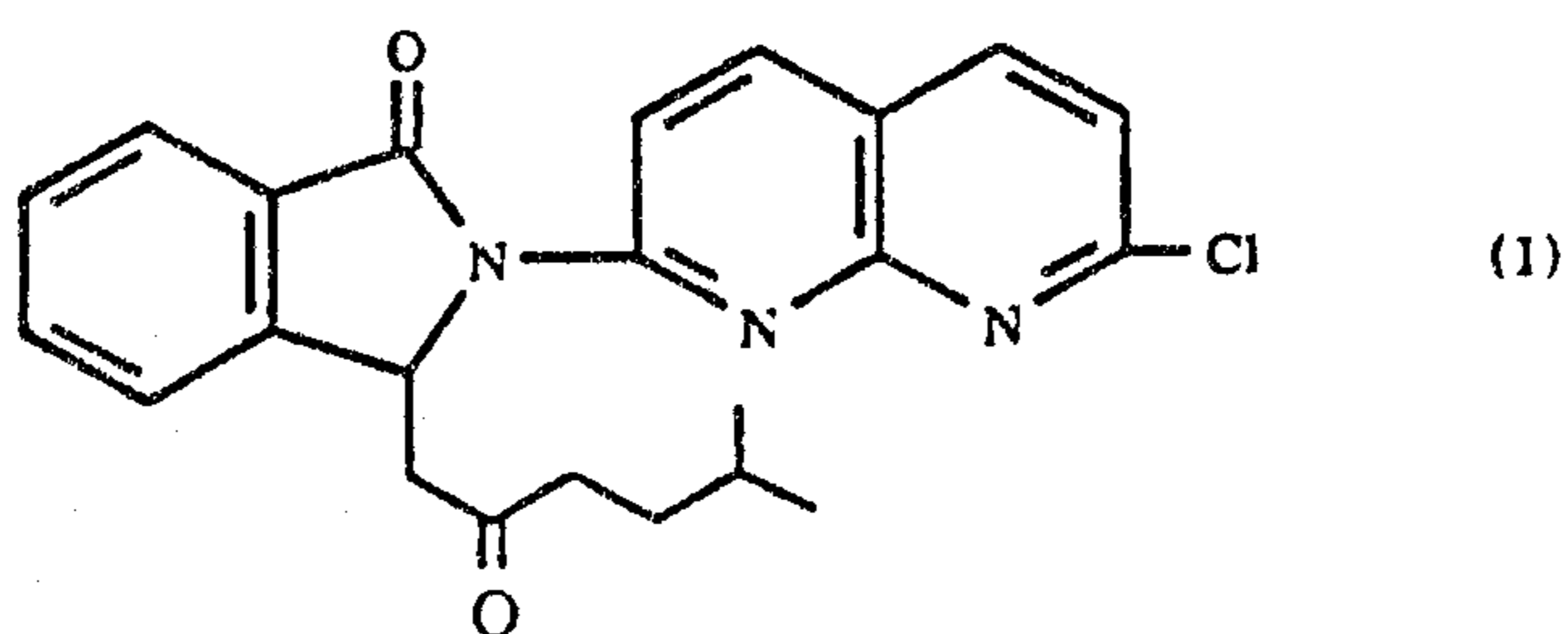


par cyclisation du produit de formule (II) :



PROCEDE DE PREPARATION DE L'ISOMERE DEXTROGYRE
D'UN DERIVE DE L'ISOINDOLINONE

La présente invention concerne un procédé de préparation de l'isomère dextrogyre du dérivé de l'isoindolinone de formule :



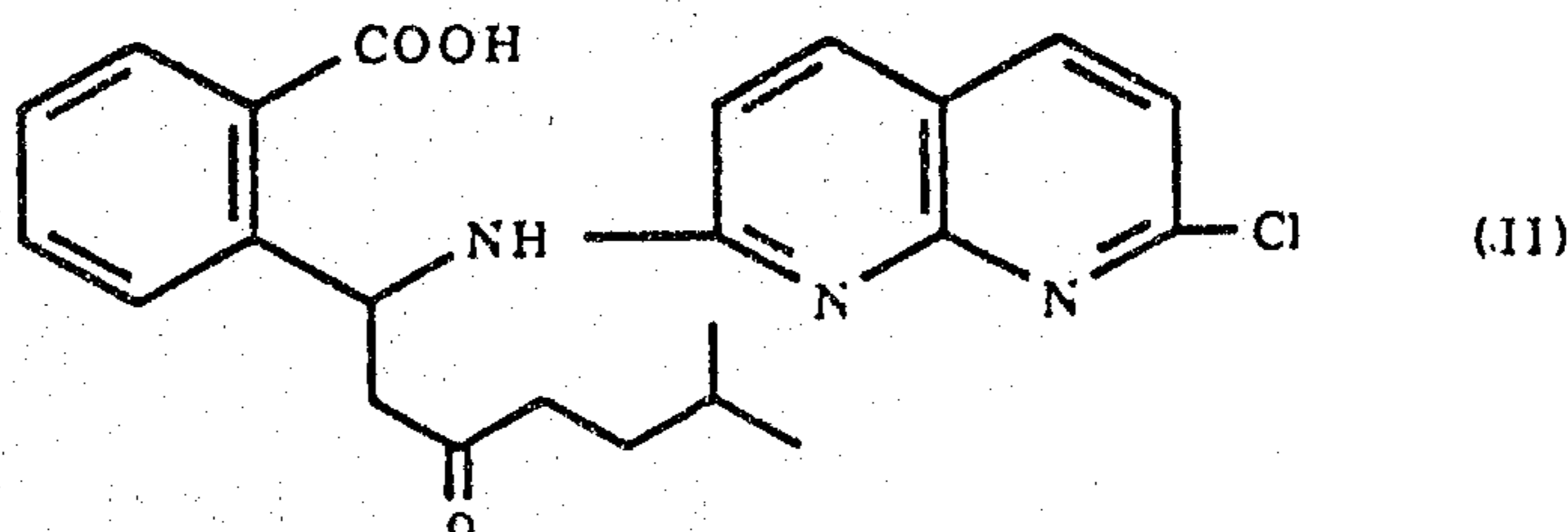
5

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

Selon le brevet américain US 4 960 779, le produit de formule (I) dextrogyre peut être obtenu à partir du racémique correspondant par chromatographie sur phase chirale. Cependant l'application industrielle de ce procédé n'est pas toujours de réalisation commode.

10

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que l'isomère dextrogyre du produit de formule (I) peut être obtenu par cyclisation de l'isomère dextrogyre du produit de formule :



15

Généralement la cyclisation est effectuée 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.

Le procédé selon l'invention peut aussi être mis en oeuvre sur le produit de formule (II) préparé in situ.

20

L'isomère dextrogyre du produit de formule (II) peut être obtenu par dédoublement du racémique correspondant au moyen d'une base chirale. A cet effet, il est particulièrement avantageux d'effectuer la succession des opérations suivantes :

25

- 1) formation d'un sel avec une base chirale ou un acide chiral,
- 2) précipitation d'un des isomères optiques, puis

3) libération de l'isomère optique dextrogyre du produit de formule (II), soit à partir du sel précipité soit à partir des eaux-mères de filtration du sel précipité après formation éventuelle d'un autre sel avec une base chirale ou un acide chiral appropriés.

5 Ainsi, il est possible de former un sel du produit de formule (II) racémique avec la (+)-éphédrine en opérant dans un solvant organique approprié tel que l'éthanol. Le sel du produit de formule (II) dextrogyre est déplacé de son sel au moyen d'un acide fort tel que l'acide chlorhydrique.

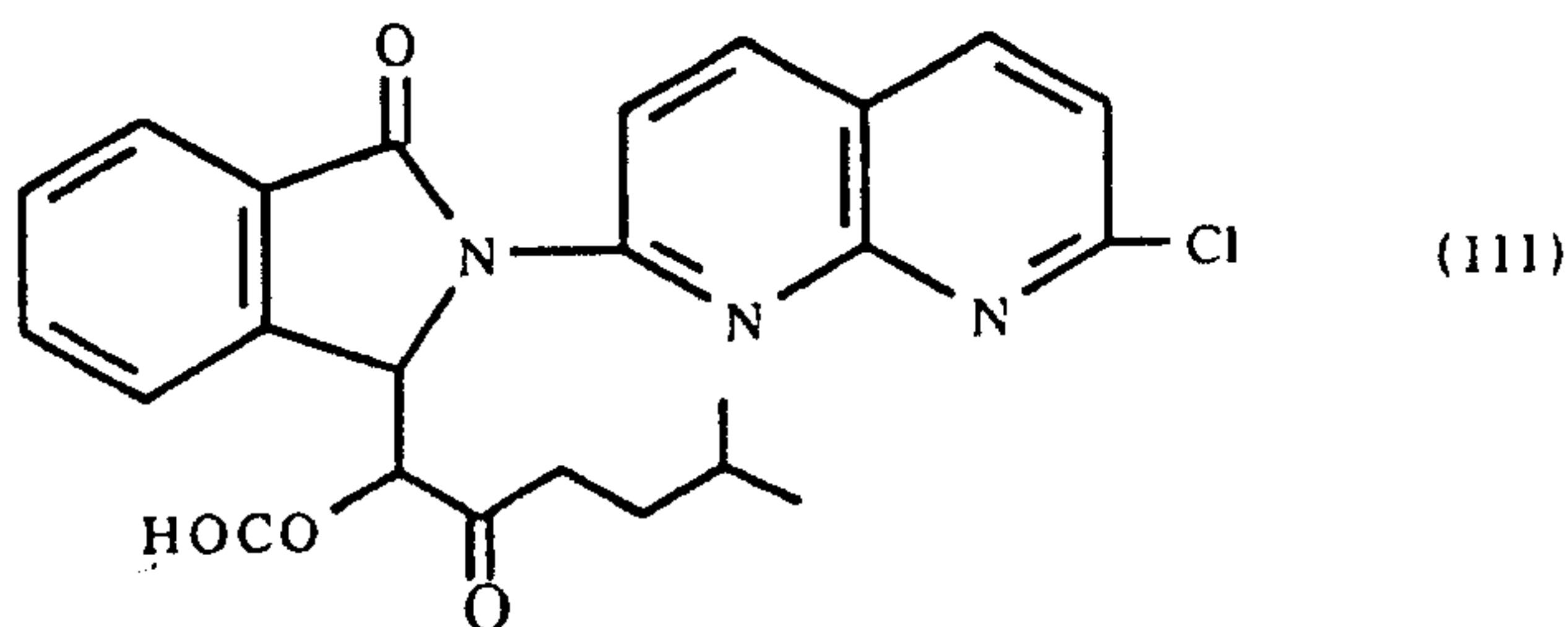
10 Il est également possible de préparer un sel du produit de formule (II) avec la cinchonine dans un solvant approprié tel que l'éthanol. Le sel du produit de formule (II) lévogyre avec la cinchonine précipite. Après déplacement de son sel avec la cinchonine, l'isomère dextrogyre du produit de formule (II), qui se trouve majoritairement dans les eaux-mères de filtration du sel lévogyre, est transformé en sel insoluble avec la cinchonidine. L'isomère dextrogyre du produit de formule (II)
15 est déplacé de son sel au moyen d'un acide fort tel que l'acide chlorhydrique.

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

20 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.

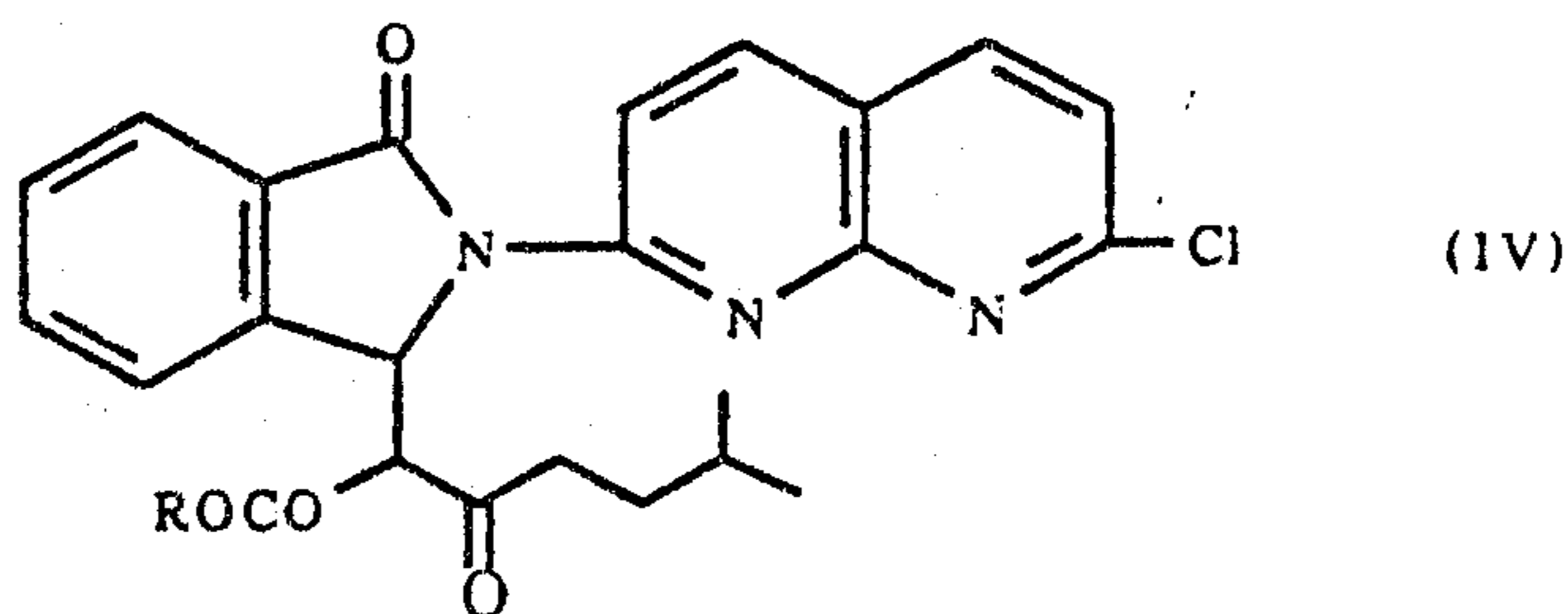
25 Généralement, le procédé est mis en oeuvre en agitant une solution hydro-organique du produit de formule (I) en présence d'un excès de base minérale choisie parmi les hydroxydes et les carbonates ou bicarbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux. Il est particulièrement avantageux d'utiliser 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 (II) peut aussi être obtenu par action d'une base minérale sur le produit de formule :



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.

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



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 1 litre, on introduit 20 g de l'isomère dextrogyre de l'acide {[chloro-7 naphtyridine-1,8 yl-2 amino]-1 méthyl-6 oxo-3 heptyl}-2 benzoïque 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

2112980

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 : $[\alpha]^{20}_D = +132^\circ$ (c = 1 ; chlorure de méthylène)

5 - titre énantiomérique : 98,8 %.

L'isomère dextrogyre de 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 1450 cm³ d'éthanol à 10 95 % (v/v), 100 g de cinchonine et 145 g d'acide {[(chloro-7 naphtyridine-1,8 yl-2 amino)-1 méthyl-6 oxo-3 heptyl]-2 benzoïque}. La suspension est chauffée à 40°C puis refroidie, en 3 heures 30 minutes, à 10°C. La suspension obtenue est filtrée. Le précipité est lavé par 2 fois 50 cm³ d'éthanol à 10°C puis séché à 60°C pendant 16 heures sous pression réduite (15 mm de mercure ; 2,0 kPa). On obtient ainsi 99,3 g de 15 sel de cinchonine 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 : $[\alpha]^{20}_D = +192,6^\circ$ (c = 1 ; chlorure de méthylène)

- titre énantiomérique : 98,5 %

20 Dans un réacteur de 2 litres, on introduit 1274,3 g de liqueurs éthanoliques (correspondant au filtrat de sel de cinchonine obtenu précédemment par addition du lavage éthanolique). A 20°C, on ajoute 260 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique N. Après 15 minutes d'agitation, on ajoute 650 cm³ d'eau distillée. La solution est concentrée sous pression réduite (25 mm de mercure ; 3,3 kPa) à une 25 température inférieure à 30°C pour éliminer l'éthanol. La suspension est ensuite filtrée. Le précipité est lavé par 6 fois 100 cm³ d'eau puis séché à 60°C pendant 16 heures sous pression réduite (15 mm de mercure ; 2,0 kPa).

On obtient ainsi 79,6 g d'un produit blanc constitué majoritairement de l'isomère dextrogyre de l'acide {[(chloro-7 naphtyridine-1,8 yl-2 amino)-1 méthyl-6 30 oxo-3 heptyl]-2 benzoïque} dont les caractéristiques sont les suivantes :

- pouvoir rotatoire : $[\alpha]^{20}_D = +160^\circ$ (c = 1 ; chlorure de méthylène)

- titre énantiomérique : 73,2 %

Dans un réacteur de 1 litre, on introduit 78,5 g du produit obtenu précédemment, 54,3 g de cinchonidine et 700 cm³ d'éthanol à 95 % (v/v). La solution est 35 chauffée à reflux puis refroidie en 3 heures à une température de 10°C. Un produit

crystallise. La suspension est filtrée. Le précipité est lavé avec 2 fois 50 cm³ d'éthanol à 95 % puis séché à 60°C pendant 16 heures sous pression réduite (15 mm de mercure ; 2,0 kPa).

On obtient ainsi 92,8 g de sel de cinchonidine de l'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 : $[\alpha]_{D}^{20} = -137,7^{\circ}$ (c = 1 ; chlorure de méthylène)

- titre énantiomérique : 100 %

Dans un réacteur de 1 litre, on dissout 50 g du sel de cinchonidine obtenu précédemment dans 250 cm³ de N-méthylpyrrolidone. On ajoute, en 30 minutes, 90 cm³ d'acide chlorhydrique N en maintenant la température inférieure à 20°C. Après 15 minutes d'agitation à 20°C, on ajoute, en 1 heure, 600 cm³ d'eau distillée. La suspension obtenue est filtrée. Le précipité obtenu est lavé par 5 fois 100 cm³ d'eau distillée puis séché à 60°C pendant 16 heures sous pression réduite (15 mm de mercure ; 2,0 kPa).

On obtient ainsi 29,7 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 : $[\alpha]_{D}^{20} = 222,8^{\circ}$ (c = 1 ; chlorure de méthylène)

- titre énantiomérique : 100 %

2 - 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 : $[\alpha]_{D}^{20} = -64^{\circ}$ (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 : $[\alpha]^{20}_D = +222,8^\circ$ (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 :

10 A - 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.

15 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.

25 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 ^{*}Ö.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.

30 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.

* (marque de commerce)

B - 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 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 ; 2,0 kPa) 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.

C - 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 précipité 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.

2112980

Le [(chloro-7 naphtyridine-1,8 yl-2)-2 oxo-3 isoindoliny-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

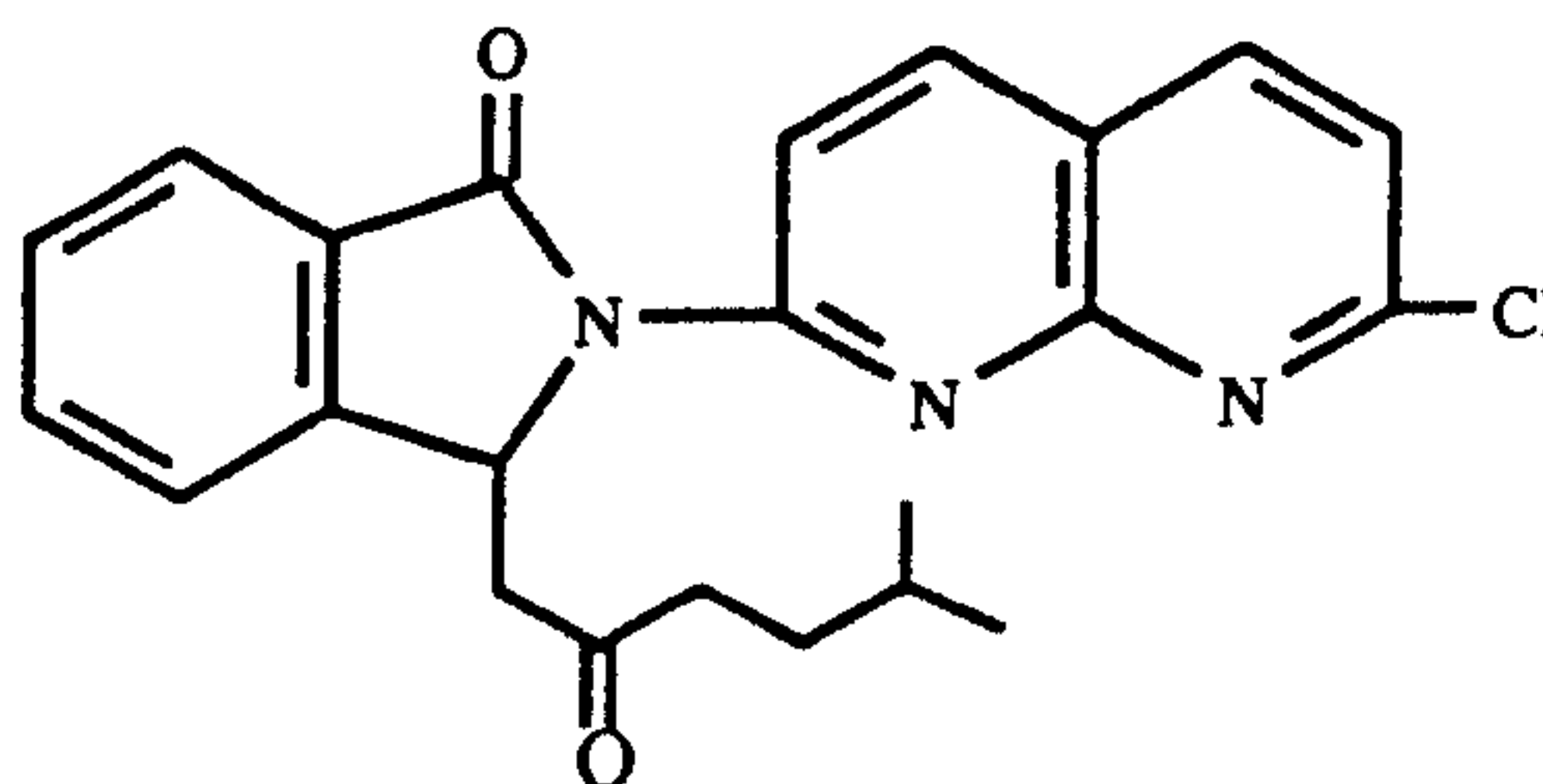
5 Dans un réacteur de 2,5 litres, on introduit 118,3 g de sel de (+)-éphédrine et d'acide {[(chloro-7 naphtyridine-1,8 yl-2) amino]-1 méthyl-6 oxo-3 heptyl}-2 benzoïque et 1700 cm³ de chlorure de méthylène. La solution organique est lavée, à 20°C, par 400 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 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 10 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 15 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 20 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. 25 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 :

30 - pouvoir rotatoire : $[\alpha]_{D}^{20} = +132^{\circ}$ (c = 1 ; chlorure de méthylène)

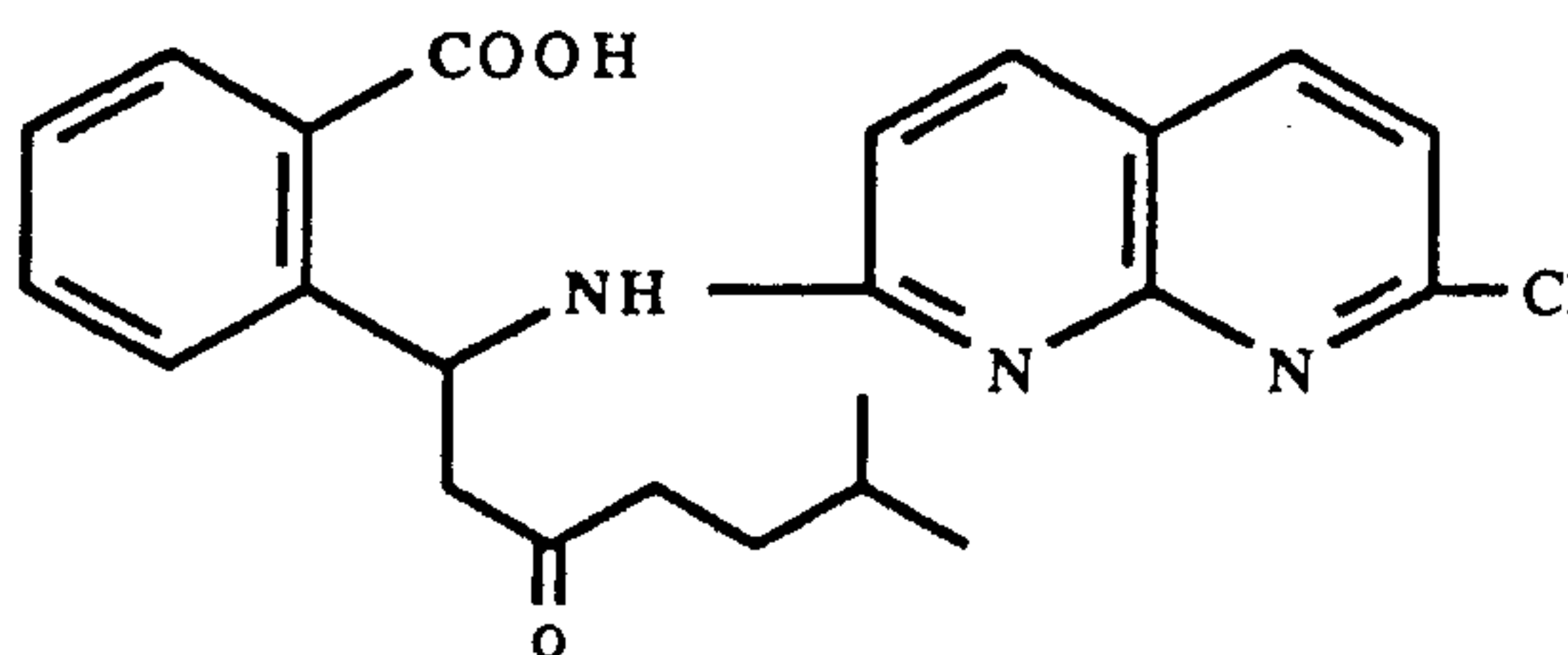
- titre énantiomérique : 100 %.

CLAIMS

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



10 caractérisé en ce que l'on cyclise l'isomère dextrogyre du produit de formule:

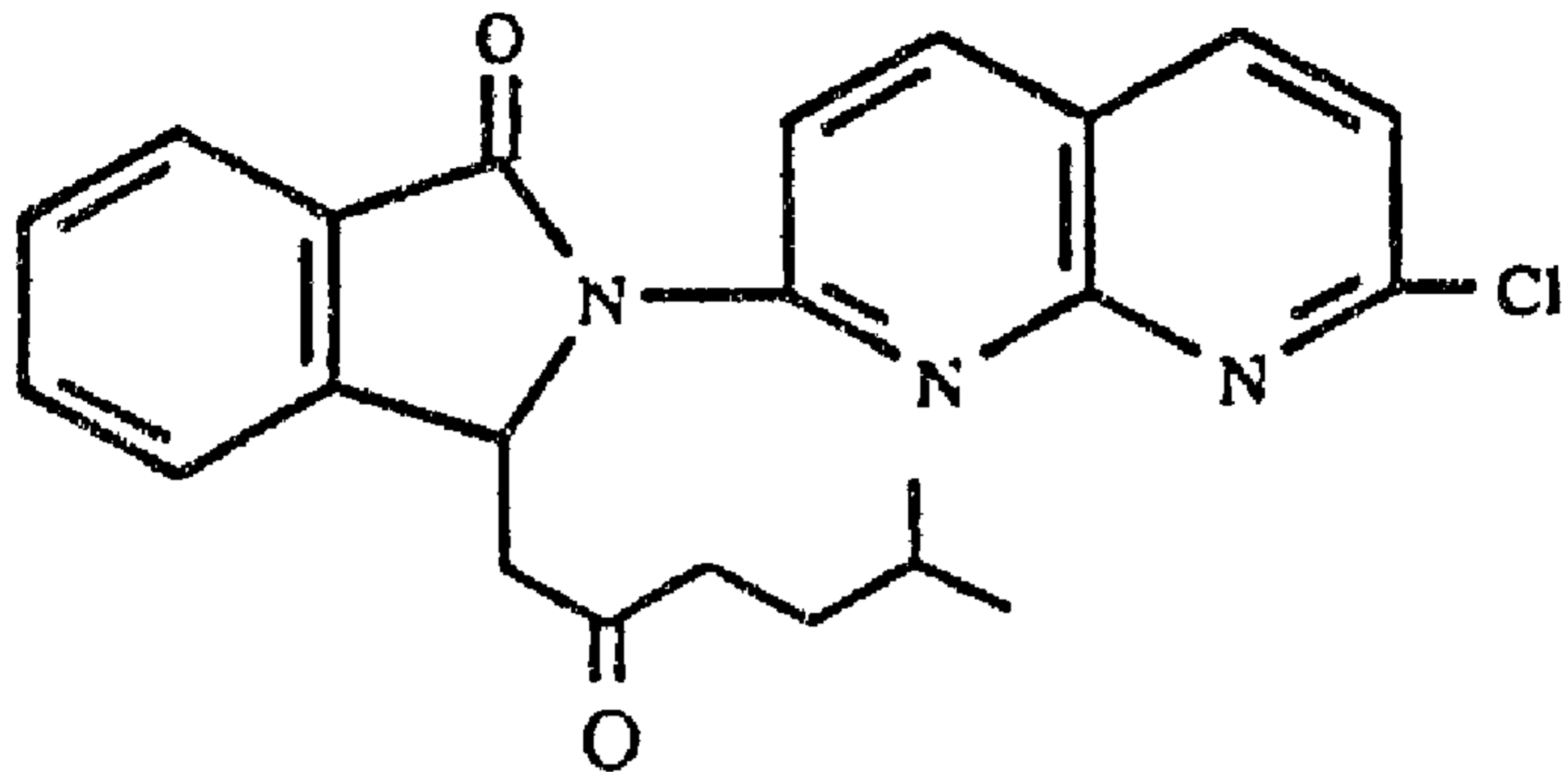


20 au moyen de chlorure de thionyle en présence d'un agent de condensation.

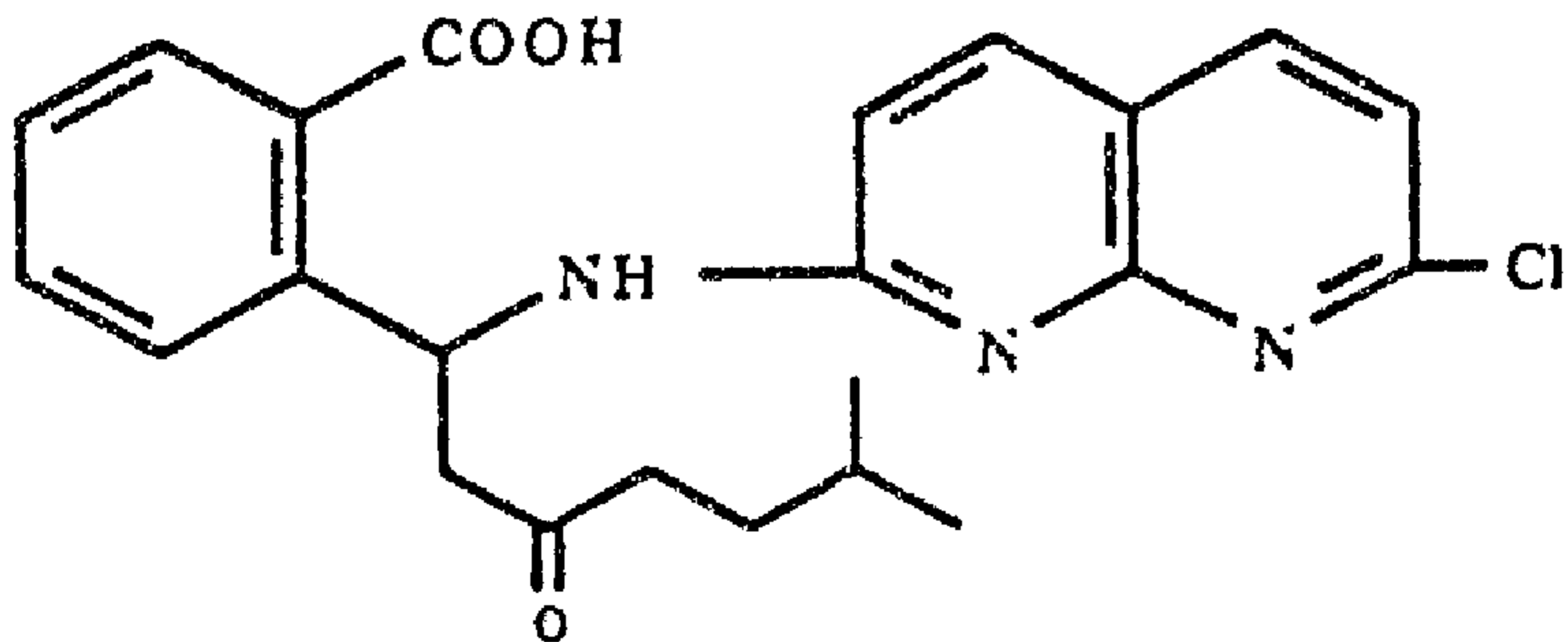
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'agent de condensation est l'imidazole ou la pyridine.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que la cyclisation est effectuée dans un solvant organique.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le solvant organique est le chlorure de méthylène.



(I)



(II)