



222789

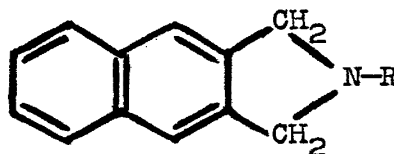
P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE ISO-INDOLINA Y DE SUS SALES", a favor de F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., SOCIETE ANONYME, de nacionalidad suiza, domiciliada en BASILEA, (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de benz[*f*]isoindolinas de fórmula general



5. en la cual R significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoílo, alcenilo, aralcoílo, o dialcoilamino-alcoílo,

222789



y de las sales de estas últimas.

El procedimiento según la invención para la preparación de las sustancias antes mencionadas se caracteriza porque se hace reaccionar 2,3-bis-bromometil-naftaleno con amoníaco o una amina primaria, en un disolvente orgánico, y

5. porque se transforma la base de benz[f]isoindolina formada, eventualmente en una de sus sales.

Disolventes orgánicos apropiados son, por ejemplo, metanol, éter, dioxano, tetracloruro de carbono, benceno, etc. Como aminas primarias se puede utilizar alcoilaminas, tales como metilamina, etilamina, o propilamina; alcenilaminas, tales como alilamina; aralcoilaminas, tales como la bencilamina, o dialcoilaminoalcoilaminas, tales como dimetilaminometilamina, dimetilaminoetilamina, dietilaminoetilamina, dimetilaminopropilamina, etc. Para efectuar la reacción es preferible utilizar 3 moles de amoníaco o de amina primaria por mol de 2,3-bis-bromometil-naftaleno, y se elegirá temperaturas reaccionales situadas entre 10 y 80°C aproximadamente, de preferencia entre 20 y 50°C.

10.

15.

Las sales cuaternarias de las bases formadas pueden ser preparadas por tratamiento de estas bases en un disolvente, por ejemplo metanol, con agentes cuaternizadores, tales como los halogenuros de alcoílo, o de aralcoílo, los alcoilésteres de ácidos benceno-sulfónicos, etc. Las sales simples pueden ser preparadas a partir de bases libres por reacción con ácidos fuertes, tales como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, o ácido fosfórico, en disolventes tales como éter o alcohol, etc.

20.

25.

Los compuestos de benz[f]isoindolina, preparados según la invención, y que presentan la fórmula antes indica-

30.



222739

da, así como sus sales, tienen una actividad farmacológica opuesta a la de la epinefrina o de la serotonina, y por este motivo pueden ser utilizados como agentes reguladores de la tensión sanguínea. Los compuestos preferidos a este efecto son la 2-metil-benz[*f*]isoindolina y sus sales, particularmente el clorhidrato, bromhidrato y fosfato de la 2-metil-benz[*f*]isoindolina, así como el yoduro del 2,2-dimetil-benz[*f*]isoindolinio.

5.

E J E M P L O 1.

10. 47 g de 2,3-dimetil-naftaleno, 107 g de N-bromosuccinimida y 0.4 g de peróxido de benzoílo son agitados y calentados al reflujo en 450 cc de tetracloruro de carbono. Al cabo de una hora se adiciona aún 0.4 g de peróxido de benzoílo y se sigue calentando al reflujo durante 1 hora todavía. Seguidamente se adiciona, una vez más, 0.4 g de peróxido de benzoílo y se calienta la mezcla al reflujo durante 4 horas. Se deja de agitar, y las sustancias sólidas van subiendo a la superficie. Se elimina la succinimida no disuelta, filtrando en caliente, seguidamente se evapora el filtrado a sequedad bajo presión reducida, siendo mantenida la temperatura del baño a 50°C. El residuo cristalizado es recubierto de 200 cc de benceno, agitado y filtrado. El 2,3-bis-bromometilnaftaleno bruto así obtenido, funde a 122-125°C. El producto bruto es disuelto en 4 partes en volumen de tetracloruro de carbono hirviente. Al enfriar se separa el 2,3-bis-bromometil-naftaleno puro bajo la forma de cristales amarillos que funden a 134-135°C.
- 15.
- 20.
- 25.

30. 8 g de 2,3-bis-bromometil-naftaleno son agitados a temperatura ambiente con 200 cc de metanol que contiene 10% de amoníaco. El compuesto se va disolviendo paulatinamente.



222789

- La cristalización comienza al cabo de aproximadamente una hora. Se sigue agitando durante 15 horas y entonces se filtra la mezcla. El filtrado es evaporado a sequedad y el residuo es agitado con aproximadamente 400 cc de ácido clorhídrico al 5%. Se eliminan las sustancias no disueltas por filtración, luego se alcaliniza mediante amoníaco en exceso. La base liberada, es decir la benz[*f*]isoindolina es extraída con éter. La solución etérea es lavada y secada, seguidamente neutralizada mediante ácido clorhídrico alcohólico. El clorhidrato de benz[*f*]isoindolina se precipita en el acto y es recristalizado en alcohol absoluto. Punto de fusión 273-274°C.

E J E M P L O 2.

- 31.4 g de 2,3-bis-bromometil-naftaleno son disueltos a temperatura ambiente en 200 cc de dioxano. La solución es adicionada al enfriarse a una solución de 14 g de monometilamina en 150 cc de benceno. Durante el reposo se forma un producto sólido. Se filtra al cabo de 24 horas. El filtrado es evaporado a sequedad al vacío. El residuo es sacudido con amoníaco y éter. La solución etérea es secada y evaporada, dejando como residuo la 2-metil-benz[*f*]isoindolina bruta bajo la forma de un sólido cristalizado amarillo. Se obtiene el compuesto puro por recristalización en una mezcla de éter y ligroína; punto de fusión 121-123°C.
- Una solución etérea de la base bruta obtenida anteriormente, es neutralizada mediante ácido bromhídrico alcohólico. El bromhidrato de 2-metil-benz[*f*]isoindolina cristaliza inmediatamente. Al recristalizar en alcohol, se obtiene el compuesto puro que funde a 231-233°C.
- Una solución etérea de la base libre es neutralizada



222789

mediante ácido clorhídrico alcohólico. El clorhidrato de 2-metil-benz[f]isoindolina cristaliza inmediatamente. Es recristalizado en alcohol y funde a 264-265°C.

18 g de la base libre son agitados con 50 cc de agua.

5. Se adiciona lentamente ácido fosfórico acuoso al 30% hasta que la mezcla presenta una reacción ácida al congo. Entonces la suspensión es calentada hasta que se haya formado una solución clara. La solución es sacudida con carbón animal y filtrada en caliente. Al enfriarse se cristaliza el fosfato.
10. Es separado por filtración, disuelto en caliente en 150 cc de agua que contiene 0,5 cc de ácido fosfórico al 85% y la solución filtrada es diluida con un volumen igual de alcohol. Al enfriar se obtiene el fosfato de 2-metil-benz[f]isoindolina puro, cristalizado, que funde a 236-237°C.

15. E J E M P L O 3.

- 1.5 g de la base libre obtenida en el ejemplo 2 son disueltos en una mezcla de 20 cc de metanol y 1 cc de yoduro de metilo. Al cabo de unos minutos, el compuesto cuaternario empieza a cristalizarse. La mezcla que contiene el producto de cristalización es filtrada después de haber sido dejada en reposo durante 24 horas. El compuesto cuaternario es recristalizado en alrededor de 50 cc de agua. El yoduro de 2,2-dimetil-benz[f]isoindolinio, así obtenido, funde a 277-279°C.

25. E J E M P L O 4.

- 4.35 g de 2,3-bis-bromometil-naftaleno son disueltos en 50 cc de benceno. La solución es introducida de una vez en una solución de 4 g de etilamina en 30 cc de benceno. La mezcla se vuelve turbia inmediatamente y la temperatura sube a 35°C. Después de haber dejado en reposo durante 24 horas,
- 30.



222789

la solución es filtrada. El filtrado es extraído varias veces mediante ácido clorhídrico acuoso. Los extractos ácidos reunidos, son filtrados y alcalinizados mediante amoníaco, después de lo cual se precipita la 2-etil-benz[f]isoindolina.

5. La base libre es extraída con éter. La solución etérea es neutralizada mediante ácido clorhídrico alcohólico, lo cual provoca la inmediata cristalización del bromhidrato de 2-etil-benz[f]isoindolina. Esta sal es recristalizada en isopropanol y funde a 213-214°C.

10. E J E M P L O 5.

2 g de hidrobromuro de 2-etil-benz[f]isoindolina, obtenido según el ejemplo 4, son convertidos en la base libre mediante un tratamiento con amoníaco. La 2-etil-benz[f]isoindolina es disuelta en éter, seguidamente se adiciona 1 cc de yoduro de metilo. Se deja reposar y se van separando cristales de yoduro de 2-metil-2-etil-benz[f]isoindolinio. Por recristalización en una mezcla de alcohol y éter, se obtiene el compuesto puro que funde a 212-213°C.

15.

E J E M P L O 6.

20. Se disuelve 6.3 g de 2,3-bis-bromometil-naftaleno en 200 cc de dioxano a temperatura ambiente y se adiciona, por porciones, una solución de 4 g de isopropilamina en 50 cc de dioxano. La temperatura sube de 28° a 45°C. Después de haberlo dejado en reposo a temperatura ambiente durante 24
25. horas, se adiciona 500 cc de agua. La mezcla es evaporada a sequedad y el residuo es agitado con agua y éter. La capa etérea es separada y extraída con ácido clorhídrico diluido. Se separa un producto sólido y la mezcla es filtrada. Se recristaliza en agua y se obtiene el clorhidrato de 2-isopropil-benz[f]isoindolina de punto de fusión 250-251°C. La
- 30.



222789

sal contiene 1 mol de agua de cristalización.

EJEMPLO 7.

5. Se disuelve 4 g de 2,3-bis-bromometil-naftaleno en 50 cc de tetracloruro de carbono y se añade 4 cc de alilamina. Después de haberla dejado en reposo durante 24 horas, la mezcla es extraída primero con agua y luego con ácido clorhídrico diluído. Los extractos ácidos son reunidos y alcalinizados mediante amoníaco en exceso. La base libre, o sea la 2-alil-benz[f]isoindolina es extraída mediante benceno.
10. Después de la eliminación del disolvente, el aceite residual es fraccionado al vacío. El punto de ebullición de la base libre es de 195-200<sup>o</sup>C/15-20 mm.

15. La base es neutralizada en solución etérea mediante ácido bromhídrico; se precipita el bromhidrato de 2-alil-benz[f]isoindolina. Después de recristalización en alcohol el bromhidrato funde a 227-228<sup>o</sup>C.

EJEMPLO 8.

20. Se disuelve 1 g de 2-alil-benz[f]isoindolina en 40 cc de éter y se adiciona 0.5 cc de yoduro de metilo a temperatura ambiente. Se forman cristales cuando se deja en reposo hasta el día siguiente. Después de recristalización en una mezcla de alcohol y éter, el yoduro de 2-alil-2-metil-benz[f]isoindolinio formado funde a 168-169<sup>o</sup>C.

EJEMPLO 9.

25. Se agita 17 g de 2,3-bis-bromometil-naftaleno a temperatura ambiente en 400 cc de benceno, seguidamente se adiciona paulatinamente una solución de 20 g de bencilamina en 100 cc de benceno. Se deja la mezcla en reposo durante 48 horas, seguidamente se separa por filtración el bromhidrato de bencilamina que se forma. El filtrado es evaporado al va-
- 30.



222789

- cío dejando como residuo la base bruta, o sea la 2-bencil-benz[f]isoindolina. El producto bruto es disuelto en caliente en 200 cc de ácido clorhídrico al 5%, seguidamente es filtrado. Al enfriarse se va formando el clorhidrato de 2-
5. -bencil-benz[f]isoindolina puro; funde a 224-225°C.

E J E M P L O 10.

- 6.3 g de 2,3-bis-bromometil-naftaleno son disueltos en 200 cc de dioxano. Se agrega seguidamente una solución de 5.5 g de 2-dimetilamino-etilamina, en 50 cc de dioxano. La
10. mezcla es calentada y se separa un aceite. Después de haberla dejado en reposo durante la noche, se evapora la mezcla a sequedad al vacío y se sacude el residuo con agua y éter. La capa etérea es separada y extraída repetidas veces mediante ácido clorhídrico diluído. Los extractos ácidos reunidos son
15. alcalinizados mediante amoníaco en exceso, precipitándose la base libre, o sea la 2-(2-dimetilaminoetil)-benz[f]isoindolina, bajo forma de una masa sólida.

- La base es disuelta en alcohol y neutralizada mediante ácido clorhídrico alcohólico. El diclorhidrato de 2-(2-
20. -dimetilaminoetil)-benz[f]isoindolina cristaliza y es purificado por recristalización en metanol; punto de fusión 248-250°C.

E J E M P L O 11.

- 9 g de 2,3-bis-bromometil-naftaleno y 9 g de 3-dimetilamino-propilamina son agitados en 100 cc de dioxano a
25. temperatura ambiente. La solución se recalienta y se separa un aceite amarillo. La mezcla es evaporada al vacío. El residuo es sacudido con agua y éter. La capa etérea es extraída repetidas veces con ácido clorhídrico diluído. Se libera
30. la base libre, o sea la 2-(3-dimetilaminopropil)-benz[f]-



222789

5. isoindolina, añadiendo amoníaco en exceso a los extractos ácidos reunidos. El producto obtenido es un aceite. La base libre es extraída con éter y la solución etérea es neutralizada con ácido clorhídrico alcohólico. Después de haber dejado en reposo durante 5 horas, se separa el diclorhidrato cristalizado por filtración. Por recristalización en alcohol, se obtiene el diclorhidrato de 2-(3-dimetilaminopropil)-benz[f]-isoindolina puro que funde a 256-258°C.

10. La invención en su esencialidad, puede desarrollarse en otras formas de realización que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo en la descripción. Podrá, pues, llevarse a la práctica con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.

= . =

N O T A

15. Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad estadounidense serial nº 440.537 del 30 de Junio de 1954.

20. 1. Procedimiento para la preparación de compuestos de isoindolina y de sus sales, caracterizado porque se hace reaccionar 2,3-bis-bromometil-naftaleno con amoníaco o una amina primaria, en un disolvente orgánico y porque se transforma la base de benz[f]-isoindolina formada, eventualmente en una de sus sales.

25. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa la reacción a una temperatura si-



222789

tuada entre aproximadamente 10 y 80°C.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se hace reaccionar 2,3-bis-bromometil-naftaleno con metilamina.
5. 4. Procedimiento para la preparación de compuestos de isoindolina y de sus sales.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de diez hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, para Madrid, a 28 de Junio de 1955.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie. S.A.

p.a.

J. H. **JAIMESERN**

