

335434
Clarke, Modet & Cia

Agencia General de Patentes y Marcas

Alcalá, núm. 59 -- Teléf. 225 24 22 10
Madrid (14) España



PATENTE DE INVENCION

Case 6075. 37/KU/MK.

335434

Memoria Descriptiva

sobre

"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DEL ISOINDOL".

Solicitante: SANDOZ, A.G. entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.



PATENTE DE INVENCION

Case 6075. 37/KU/MK.

335434

Memoria Descriptiva

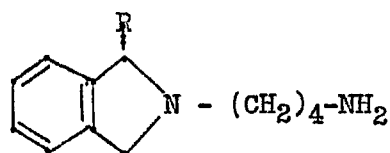
sobre:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DEL ISOINDOL".

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

La presente invención se relaciona con nuevos derivados del isoindol y con un procedimiento para su producción.

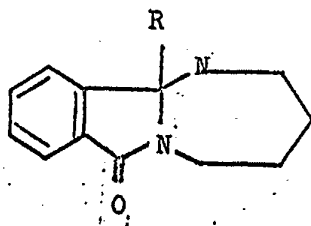
La presente invención proporciona compuestos de
5. fórmula general I,





en la que R significa un radical fenilo o p-clorofenilo, y sus sales de adición de ácido.

La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de los compuestos de fórmula general I y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se reduce un compuesto de
5 fórmula general II,



II

en la que R tiene el significado arriba indicado, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, con un hidruro de aluminio complejo, y luego se convierte opcionalmente
10 el compuesto resultante de fórmula general I en sus sales de adición de ácido mediante reacción con un ácido orgánico o inorgánico adecuado.

Son hidruros complejos de aluminio adecuados, por ejemplo, el hidruro de butilo-aluminio o el hidruro de triisobutilo-aluminio, preferentemente, sin embargo, el hidruro de litio-aluminio. Puede
15 usarse como disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción un éter de cadena abierta, por ejemplo éter dietílico o éter dibutílico, o un éter cíclico, por ejemplo tetrahidrofurano. La reacción se efectúa a una temperatura entre la temperatura ambiente (20°C) y el punto de ebullición de la solución de la reacción
20 correspondiente, preferentemente, sin embargo, al punto de ebullición. La reacción tiene una duración de 2 a 48 horas dependiendo de la temperatura.

335434 - 3 -



6075

Un método preferido para efectuar el procedimiento del
invento consiste en que se calienta hasta ebullición una mezcla de
reacción de un compuesto de fórmula general II, éter dietílico anhidro
e hidruro de litio-aluminio en un condensador al reflujo mientras se
5 agita durante 48 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de
haberse completado la reacción, se enfría, se descompone el exceso de
agente de reducción añadiendo a la solución de éter, por ejemplo, una
solución acuosa de hidróxido sódico 2 N y agua, y se separa la
precipitación resultante por filtración. Seguidamente se aísla el
10 compuesto de fórmula general I presente en la solución de éter en
forma de por sí conocida, por ejemplo concentrando la solución
mediante evaporación y cromatografía, y se purifica, por ejemplo
mediante recristalización. Luego puede convertirse opcionalmente el
compuesto resultante de fórmula general I en sus sales de adición de
15 ácido mediante reacción con un ácido orgánico o inorgánico adecuado.

Los compuestos I son compuestos aceitosos o cristalinos a
la temperatura ambiente; con ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados
pueden ser convertidos en sus sales de adición de ácido. Los siguientes
son ejemplos de ácidos para la formación de sales de adición de ácido
20 con los compuestos I: ácido metanosulfónico, succínico, cítrico,
acético, maleico, fumárico, salicílico, bencenosulfónico, clorhídrico,
bromhídrico, sulfúrico y fosfórico.

Los compuestos I y sus sales fisiológicamente toleradas con
ácidos orgánicos o inorgánicos exhiben un efecto anestético local y un
25 efecto estimulante sobre el sistema nervioso central; además exhiben
las propiedades características de los antihipertensivos, es decir un
efecto hipotensivo y un antagonismo hacia la tiramina.

Una dosificación diaria adecuada es de 20 a 200 mg.



Los compuestos del invento y sus sales pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en la forma de preparaciones medicinales adecuadas para aplicarse, por ejemplo en forma oral o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con adyuvantes orgánicos o inorgánicos que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;
para jarabes : soluciones de azúcar de caña, azúcar invertido y glucosa;
para soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales.

Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

Cada uno de los compuestos farmacológicamente efectivos arriba indicados puede usarse, por ejemplo, para aplicación oral en la forma de una tableta con la composición siguiente:
1 - 3 % de material aglutinante (por ejemplo tragacanto), 3 - 10 % de almidón, 2 - 10 % de talco, 0.25 - 1 % de estearato magnésico, la cantidad correspondiente de material activo y material de relleno, por ejemplo lactosa, hasta completar el 100 %.

La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa aquí designa métodos en uso o descritos en la literatura sobre el asunto.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son corregidas.

335434

- 5 -



1967

6075

EJEMPLO 1: 1-p-clorofenil-2-(4'-aminobutil-1')-1,3-dihidro-isoindol.

Se colocan 6.1 g (0.16 moléculas-gramo) de hidruro de litio-aluminio y 100 cc de éter dietílico absoluto en un matraz provisto de agitador, embudo gotero, condensador al reflujo, aparato de extracción (aparato Soxhlet) y un tubo de entrada de gas, y se colocan 20 g (0.064 moléculas-gramo) de 11b-clorofenil-2,3,4,5,7,11b-hexahidro-1H-[1,3]diazepino[2,1-a]isoindol-7-ona en el aparato Soxhlet. Después de enjuagar el aparato con nitrógeno se calienta el material presente en el matraz en un condensador al reflujo mientras se agita durante 48 horas. Seguidamente se enfría el contenido del matraz en un baño de hielo y se añaden al mismo 12.1 cc de una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N y 18.3 cc de agua. Se añade sulfato sódico anhidro a la mezcla de sal bruta resultante en cantidad suficiente para absorber cualquier agua restante, y seguidamente se separa la sal por filtración. Se separa el disolvente de la solución de éter presente en el filtrado en un evaporador rotatorio al vacío. Después de recrystalizar de pentano el 1-p-clorofenil-2-(4'-aminobutil-1')-1,3-dihidro-isoindol] resultante tiene un P.F. de 210-215°.

Diclorhidrato: El diclorhidrato se produce disolviendo el 1-p-clorofenil-2-(4'-aminobutil-1')-1,3-dihidro-isoindol en éter dietílico anhidro, enfriando la solución resultante en un baño de hielo y pasando gas de cloruro de hidrógeno a través de la solución enfriada. Se separa la precipitación resultante por filtración y se recrystaliza de metanol/isopropanol (1:1). El diclorhidrato de 1-p-clorofenil-2-(4'-aminobutil-1')-1,3-dihidro-isoindol resultante tiene un P.F. de 284-288°.

355434 - 6 -



6075

EJEMPLO 2: Descripción de una composición de tabletas.

	Diclorhidrato de 1-p-clorofenil-2-(4'-aminobutil-1')- 1,3-dihidro-isoindol	30 g
	Tragacanto	2 g
5	Lactosa	59.5 g
	Almidón de maíz	5 g
	Talco	3 g
	Estearato magnésico	0.5 g
	Alcohol SD-30)) las cantidades necesarias	
10	Agua destilada)	

El peso de las tabletas producidas depende de la dosificación de compuesto activo que se ha de administrar.

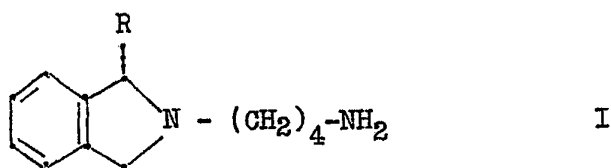
NOTA

335434

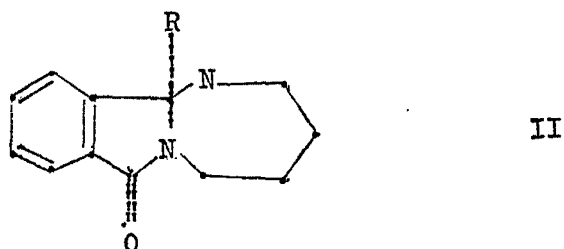


5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Norteamérica con fecha y número siguientes: 12 de enero de 1966, nº 520.058,
10. acogíendose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, 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 LA PRODUCCION DE DERIVADOS DEL ISOINDOL"; caracterizándose por lo siguiente:
- 15.

1.- Procedimiento para la producción de derivados del isoindol de fórmula general I,



- en la que R significa un radical fenilo o p-clorofenilo, caracterizado porque se reduce un compuesto de
20. fórmula general II,



33543410 ENE



en la que R tiene el significado arriba indicado, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, con un hidruro de aluminio complejo.

5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el hidruro de aluminio complejo es hidruro de litio-aluminio.

10. 3.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se efectúa la reacción a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición de la solución de la reacción.

4.- Procedimiento para la producción de derivados del isoindol; tal y como queda descrito sustancialmente en la presente Memoria.

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

Madrid, 10 ENE. 1967
SANDOZ, A.G.

J. GOMEZ ASO Y MODÉI
F. Hernández Rutá