



345.784

345784

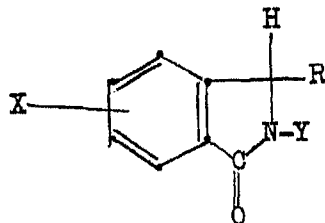
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-OXO-ISOINDOLINAS 3-SUSTITUIDAS Y 1-OXO-ISOINDOLINAS 2,3-SUSTITUIDAS",
a favor de la firma italiana CARLO ERBA, S.p.A. residente
en Via Imbonati 24, MILAN (Italia).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El objeto de la presente invención es la preparación de nuevas 1-oxo-isoindolinas 3-substituidas y 1-oxo-isoindolinas 2,3-substituidas, que tienen la siguiente fórmula general (I):



(I)

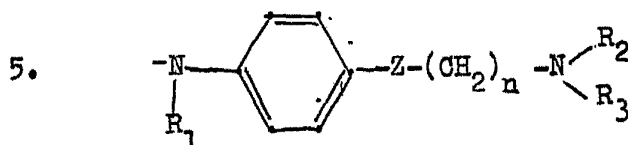
- 2 - 345784



donde X = H, Cl, O-alquilo, CH₃, OH

donde Y = H, alquilo ramificado o no (C₁ - C₆), arilalqui
lo, alquilocicloalquilo, alquilo heterocíclico

y donde R =



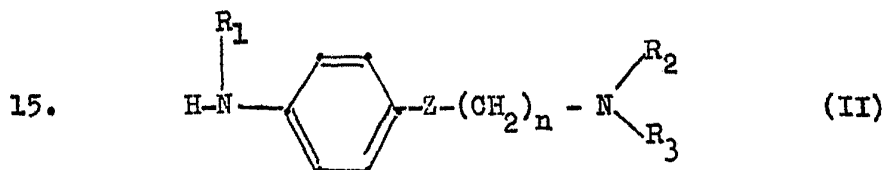
con n = 2 - 6

R₁ = H, alquilo ramificado o no

R₂ = o diferente de R₃ y alquilo ramificado o no
igual o que pertenece a un anillo heterocíclico

10. Z = O, S.

Estos productos se preparan en condiciones reaccio-
nales apropiadas mediante condensación de la 3-hidroxi-fta-
limidina substituida o no substituida, con aminas de acuer-
do con la fórmula (II):



donde Z, n, R₁, R₂, R₃ tienen las significaciones arriba
mencionadas.

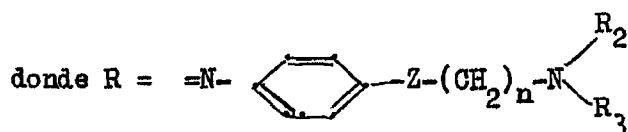
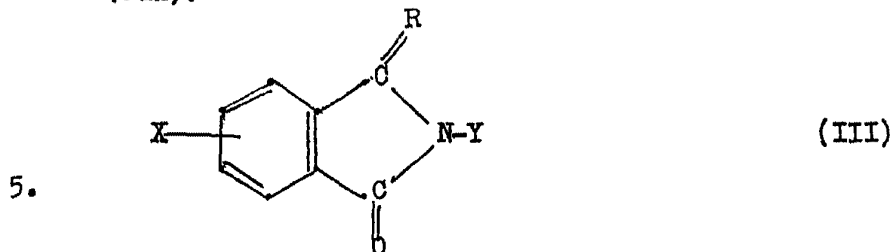
Mediante alquilación en posición 2 se obtienen los
productos en los que Y tiene la significación arriba men-
cionada.

20.



En la reacción de alquilación, cuando $R_1 = H$, se obtienen productos con la siguiente fórmula general

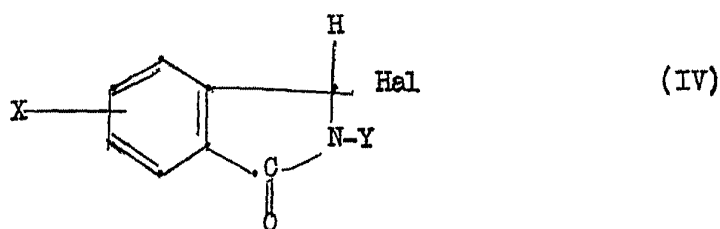
(III):



y X e Y tienen las significaciones arriba mencionadas.

Después de la reducción, se obtienen productos con la fórmula general (I).

10. En caso de que Y no es = H, pero tiene las significaciones arriba mencionadas, los productos que tienen la fórmula general (I) se obtienen en forma más provechosa al reaccionar compuestos que tienen la fórmula general (IV):



donde X, Y tienen las significaciones arriba mencionadas y Hal = haluro.



con aminos de acuerdo con la fórmula (II).

- Mediante salificación de estos productos con ácidos orgánicos e inorgánicos (por ejemplo ácido clorhídrico, sulfúrico, cítrico, tartárico, etc.) se obtienen las
5. correspondientes sales acuosolubles.

Varios de estos productos muestran propiedades interesantes farmacológicamente y por consiguiente son útiles en terapia, como espasmolíticos, analgésicos, antitusigenos, etc.

10. Los ejemplos siguientes aclaran, pero no limitan la presente invención.

EJEMPLO 1

1-oxo-3-(aminofenil-p-etoxi-piperidino)-isoindolina

- 5 gramos de 3-hidroxi-ftalimidina (0,033 moles) se
15. disuelven en 50 cc de N-N-dimetil-formamida; la solución así obtenida se adiciona con 10 gramos (0,045 moles) de p-aminofenil-etoxi-piperidina, y se refluxe durante 5 horas; luego se enfría, y se adiciona un poco de hielo. El precipitado así obtenido cristaliza en etanol (99,9 %),
20. resultando 1-oxo-3-(aminofenil-p-etoxi-piperidino)-isoindolina (punto de fusión 180-181° C).



345784

EJEMPLO 2

1-oxo-3-(aminofenil-p-etoximorfolino)-isoindolina

- 2 gramos (0,0134 moles) de 3-hidroxi-*is*ftalimidina se disuelven en 50 cc de N-N-dimetil-formamida. La solución así obtenida, se adiciona con 5,96 gramos (0,0268 moles) de p-aminofenil-etoxi-morfolina, y se refluxe durante 5 horas; luego se enfría, y se adiciona un poco de hielo. El precipitado así obtenido cristaliza en etanol (99,9 %), resultando la 1-oxo-3-(aminofenil-p-etoxi-morfolino)-isoindolina (punto de fusión 130-131° C).

EJEMPLO 3

1-oxo-3-(aminofenil-p-etoxi-piperidino)-6-cloro-isoindolina

- 1,3 gramos (0,078 moles) de 6-cloro-3-hidroxi-*is*ftalimidina se disuelven en 50 cc de N-N-dimetilformamida. La solución así obtenida se adiciona con 3,11 gramos (0,0156 moles) de p-aminofenil-etoxi-piperidina, y se refluxe durante 5 horas, luego se enfría, y se adiciona un poco de hielo. El precipitado así obtenido, cristaliza en etanol (50 %), resultando la 1-oxo-3-(aminofenil-p-etoxi-piperidino)-6-cloro-isoindolina (punto de fusión 160-161° C).

En una forma similar pueden obtenerse los compuestos siguientes :



345784

- la 1-oxo-3-(aminofenil-p-etoxipiperidino)-7-cloro-isoin-
dolina,
- la 1-oxo-3-(aminofenil-p-etoxipiperidino)-7-metil-isoin-
dolina,
5. la 1-oxo-3-(aminofenil-p-etoxipiperidino)-6-metoxi-isoin-
dolina,
- la 1-oxo-3-(aminofenil-p-etoxipiperidino)-7-metoxi-isoindo-
lina,
- la 1-oxo-3-(aminofenil-p-etoxipiperidino)-6-hidroxi-isoin-
10. dolina,
- la 1-oxo-3-(aminofenil-p-etoxipiperidino)-7-hidroxi-isoin-
dolina.

- Mediante salificación con ácidos orgánicos e inor-
gánicos (por ejemplo ácido clorhídrico, sulfúrico, cítrico,
15. tartárico, etc.), se obtienen las correspondientes sales
acuosolubles.

EJEMPLO 4

1-oxo-2-metil-3-(aminofenil-p-etoxipiperidino)-isoindolina

- 5 gramos (0,014 moles) de 1-oxo-3-(aminofenil-p-eto-
20. xipiperidino)-isoindolina se disuelven en 50 cc de N-N-di-
metil-formamida anhidra. La solución así obtenida, se adi-
ciona con 900 mg (0,018 moles) de NaH y 1,095 cc (0,017 mo-
les) de CH_3I , calentado a 70° C durante 1 hora, luego se
vierte en agua.
25. Así se obtiene la 1-oxo-2-metil-3-(aminofenil-p-
etoxipiperidino)-isoindolina (punto de fusión 115-116° C).

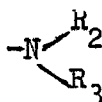
345784



Al propio tiempo se obtiene la 1-oxo-2-metil-3-(iminofenil-p-etoxipiperidino)-isoindolina (punto de fusión 106-108°C. Tras reducción de este producto, se obtiene la 1-oxo-2-metil-3-(aminofenil-p-etoxipiperidino)-ispindolina.

5. EJEMPLO 5

- 31,3 gramos (0,0892 moles) de 1-oxo-3-(aminofenil-p-etoxipiperidino)-isoindolina se disuelven en 500 cc de N-N-dimetilformamida anhidra. La solución así obtenida, se adiciona con 5,75 gramos (0,105 moles) de NaH y 7,24 cc (0,0945 moles) de $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$, calentado a 70°C durante una hora, luego se vierte en agua. Al cristalizar el ligroina se obtiene la 1-oxo-2-etil-3-(aminofenil-p-etoxipiperidino)-isoindolina (punto de fusión 106-107°C). Al propio tiempo se obtiene la 1-oxo-2-etil-3-(iminofenil-p-etoxipiperidino)-isoindolina (punto de fusión 103-104°C). Tras reducción de este último producto, se obtiene la 1-oxo-2-etil-3-(aminofenil-p-etoxipiperidina)-isoindolina. En una forma similar se obtiene los derivados, en los que



20. puede ser morfolina, piperidina, dietilamina, isoquimuelidina, etc.

Mediante alquilación con haluros propílico, isopropílico, butílico o con haluros benzílicos o con haluros alquilciclohexanílicos o con haluros alquilfuranonílicos, se obtienen los correspondientes productos 2-substituidos.

7 8 - 345784



EJEMPLO 6

1-oxo-2-metil-3-(aminofenil-p-etoxipiperidino)-isoindolina.-

5. 10 gramos (0,061 moles) de 2-metil-3-hidroxi-ftalimidina se disuelven en 500 cc. (0,061 moles) de CHCl_3 anhidro. La solución así obtenida se adiciona con 4,45 cc. de SOCl_2 , y se agita durante 48 horas. Luego se adicionan 5,9 cc (0,061 moles) de alfa-picolina y 13,6 gramos (0,061 moles) de p-aminofenil-etoxipiperidina, y la mezcla se agita de nuevo durante 10 horas. Al precipitar con éter de petróleo, se obtiene la 1-oxo-2-metil-3-(aminofenil-p-etoxipiperidino)-isoindolina, HCl. Tras reacción con NaOH, se obtiene la base (punto de fusión 115-116°).

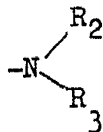
EJEMPLO 7.

15. 1-oxo-2-etil-3-(aminofenil-p-etoxipiperidino)-isoindolina

20. 10 gramos (0,056 moles) de 2-etil-3-hidroxi-ftalimidina se disuelven en 50 cc de CHCl_3 anhidro. La solución así obtenida, se adiciona con 4,12 cc (0,056 moles) de SOCl_2 . La mezcla se agita durante 48 horas, luego se adicionan 5,4 cc (0,056 moles) de alfa-picolina y 12,5 gramos (0,056 moles) de p-aminofenil-etoxipiperidina. La mezcla se agita de nuevo durante 10 horas. Luego, por precipitación con éter de petróleo se obtiene la 1-oxo-2-etil-3-(aminofenil-p-etoxipiperidino)-isoindolina.HCl. Tras reacción con NaOH, se obtiene la base.



En una forma similar se obtienen los derivados en los que



puede ser morfolina, piperacina, dietilamina, isoquinuclidina, etc.

Mediante salificación con ácidos inorgánicos y orgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, sulfúrico, cítrico, tartárico, etc.), se obtienen las sales correspondientes acuo-solubles.

En una forma similar, se sintetizan los compuestos en los que Z es igual a S.

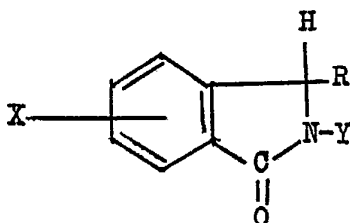


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes italianas num. 22.771/ A/66 del 23.9.66 y 31.818 A/66 del 13.12.66, existiendo en ellas unidad de invención.

1. Procedimiento para la preparación de 1-oxo-isoindolinas 3-sustituidas y 1-oxo-isoindolinas 2,3-sustituidas, que tienen la siguiente fórmula (I) y de sus sales con ácidos orgánicos e inorgánicos apropiados fisiológicamente:

10.



15.

en la que

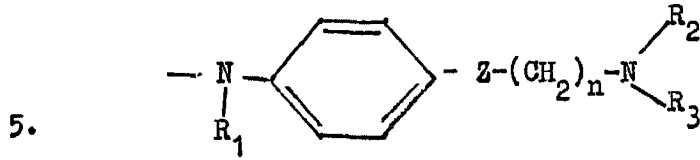
X = H, Cl, O, alquilo, CH₃, OH

Y = H, alquilo ramificado o no (C₁ - C₆), arilalquilo, alquilcicloalquilo, alquilo heterocíclico

345784



R =



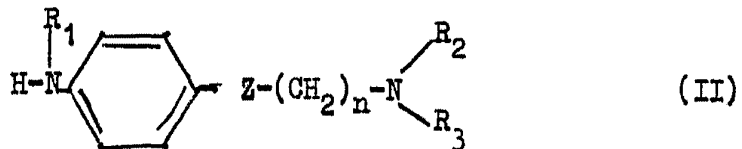
con $n = 2 - 6$

$R_1 = H$, alquilo ramificado o no

10. $R_2 =$ o diferente de R_3 y alquilo igual ramificado o no o perteneciente a un anillo hetsrocíclico

$Z = O, S$

15. caracterizado por el hecho de que la 3-hidroxiftalimida sustituida o no, se condensa con aminas de acuerdo con la fórmula (II):



en la que

R_1, R_2, R_3 y Z tienen las significaciones arriba mencionadas,

y se alquilan eventualmente los productos así obtenidos.

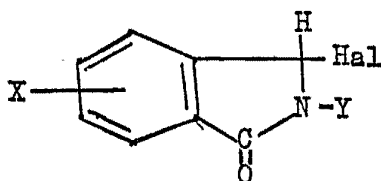
25. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, para

345784



la preparación de compuestos que tienen la fórmula general (I), en la que Y no es H, pero tiene las significaciones de la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que los compuestos que tienen la fórmula general (III)

5.



(III)

en la que

10.

X e Y tienen la significación de la reivindicación 1

y

Hal significa un haluro,

reaccionan con aminas de acuerdo con la fórmula (II).

15.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de compuestos que tienen la fórmula general (I), caracterizado por el hecho de que estos productos se salifican con ácidos inorgánicos y orgánicos tales como, ácido clorhídrico, sulfúrico, tartárico, cítrico, etc.), con

20.

objeto de obtener las correspondientes sales acuo-solubles.

4. Procedimiento para la preparación de 1-oxo-isoindolinas 3-sustituidas y 1-oxo-isoindolinas 2,3-sustituidas.

Según se describe y reivindica en la presente memo-



345784

ria descriptiva, que consta de 13 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Marcelona para Madrid a 22 de Septiembre de 1967

p.a.

Firmado: JOSE RODRIGUEZ