

405984

29



P.- 51.596
Hoe 71/F 223

MEMORIA DESCRIPTIVA para solicitar

PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA

por VEINTE años

A nombre de FARBERWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT VORMALS MEISTER

LUCIUS & BRUNING

ANULADO

entidad alemana:

**PROHIBIDA: LA CONSULTA
Y LA EXPEDICION DE
COPIAS Y CERTIFICACIONES**

establecida en Frankfurt/Main, República Federal Alemana.

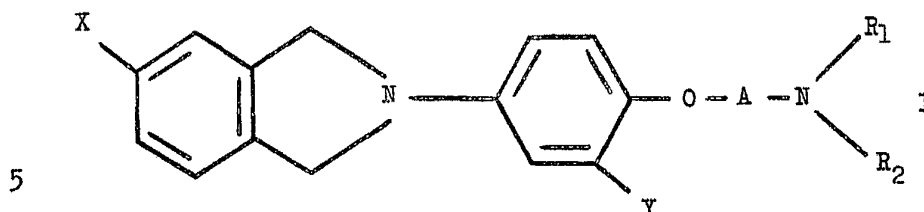
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE FENILISOINDOLINAS

BASICAMENTE SUSTITUIDAS"

(Clase Internacional CO7d)



Objeto del invento son fenilisoindolinas básicamente sustituidas de la fórmula I



en donde X significa hidrógeno o halógeno, Y significa hidrógeno, halógeno, un grupo alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono y A significa un radical alcoholeno con 2 a 3 átomos de carbono, y en donde R₁ y R₂ significan radicales alcoholo iguales o diferentes con 1 a 4 átomos de carbono, o en donde R₁ y R₂, juntamente con el átomo de nitrógeno, significan un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros, que eventualmente puede estar interrumpido por otro átomo de nitrógeno, eventualmente sustituido por grupos alcoholo inferior o hidroxialcoholo.

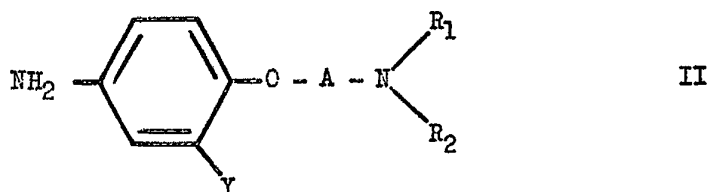
Se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula I en los que X significa hidrógeno, flúor, cloro o bromo, Y significa hidrógeno, cloro, bromo, metilo, etilo, metoxi o etoxi, A significa alcoholeno con 2 a 3 átomos de carbono, y R₁ y R₂ significan metilo o etilo, o conjuntamente con el átomo de nitrógeno, piperidina,



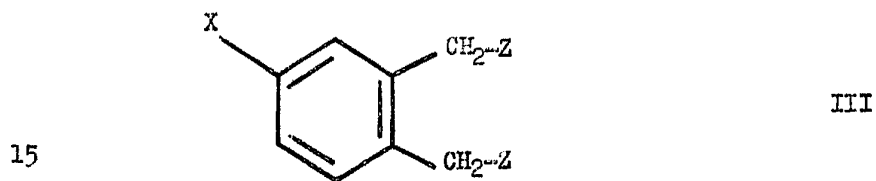
4-metilpiperazina o 4-(beta-hidroxietil)-piperazina.

Objeto del invento es además un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula I, el cual está caracterizado porque

- 5 a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II

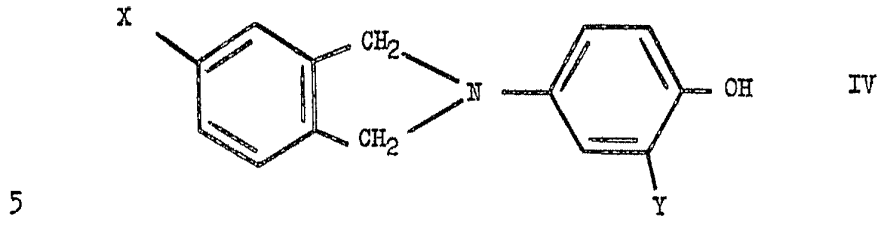


en donde A, Y, R₁ y R₂ tienen los significados anteriores, con un ortoxileno sustituido de la fórmula III

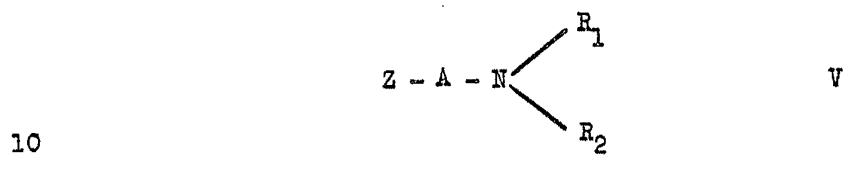


en donde X tiene los significados anteriores y Z significa un radical éster capaz de reaccionar; o

- b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV



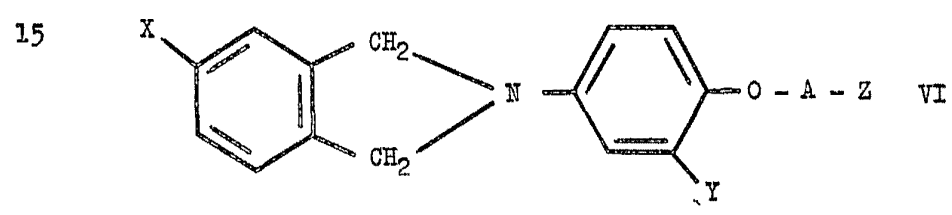
en donde X e Y tienen los significados anteriores, con un compuesto de la fórmula V



en donde Z, A, R₁ y R₂ tienen los significados anteriores;

o

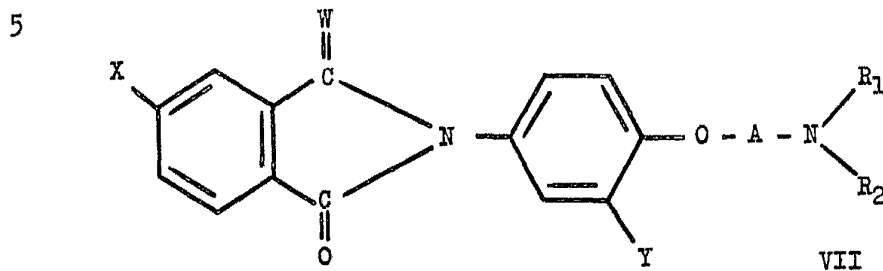
c) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula VI





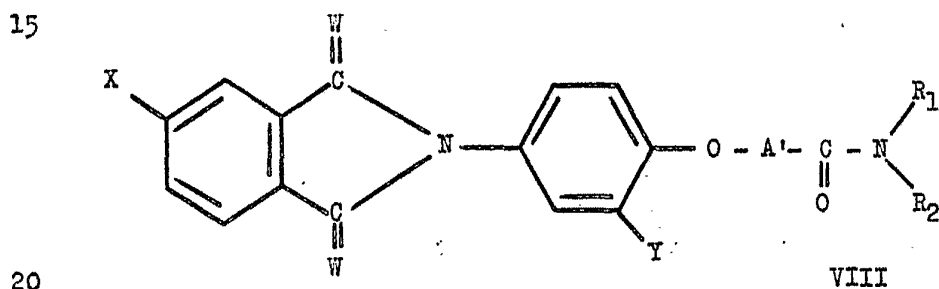
en donde X, Y, A y Z tienen los significados anteriores,
con una amina de la fórmula NHR_1R_2 ; o

d) se reduce un compuesto de la fórmula VII



10 en donde X, A, Y, R_1 y R_2 tienen los significados anteriores y W representa un átomo de oxígeno o dos átomos de hidrógeno; o

e) se reduce un compuesto de la fórmula VIII



en donde X, W, Y, R_1 y R_2 tienen los significados anteriores y A' significa $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.



Como sustancias de partida de la fórmula II para el modo de procedimiento a) entran en consideración, por ejemplo:

beta-piperidinoetoxi-2-cloro-4-aminobenceno,
 5 beta-pirrolidinoetoxi-2-bromo-4-aminobenceno, beta-(N-metil-piperazino)-N'-etoxi-2-cloro-4-aminobenceno, beta-(N-oxetil-piperazino)-N'-etoxi-2-bromo-4-aminobenceno.

La preparación de estos compuestos se efectúa por ejemplo haciendo reaccionar un correspondiente para-(halo
 10 genalcoksi)-acetaminobenceno con una amina NHR_1R_2 , y por subsiguiente hidrólisis del radical acetilo.

Como orto-xileno de la fórmula III se utilizan ésteres capaces de reaccionar de 1,2-bis-(hidroximetil)-ben-
 ceno, que en posición 4 puede estar sustituido por halóge-
 15 no, preferiblemente flúor, cloro o bromo. En calidad de ésteres capaces de reaccionar entran en consideración, por ejemplo, ésteres de ácido sulfónico tales como ácido metan-
 sulfónico, bencenosulfónico o toluensulfónico, así como ésteres de los ácidos halohídricos. Preferiblemente se emplean
 20 ésteres de ácido clorhídrico o bromhídrico, que se pueden preparar por ejemplo a partir del correspondiente xileno por halogenación con cloro o con bromo.

Como ejemplos de orto-xilenos de la fórmula III pueden citarse: 1,2-bis-(clorometil)-benceno, 1,2-bis-(bromo-
 25 metil)-benceno, 1,2-bis-(metansulfonil-hidroximetil)-benceno, 4-

29 / 3



-cloro-1,2-bis-(bromometil)-benceno, 4-fluor-1,2-bis-
-(bromometil)-benceno, 4-bromo-1,2-bis-(bromometil)-ben
ceno.

Los compuestos de las fórmulas II y
5 III son reunidos en un disolvente inerte tal como cloro-
formo en presencia de dietilamina a aproximadamente 25°C
y son dejados en reposo por si solos durante largo tiempo
(varias horas). El tratamiento de la mezcla de reacción se
efectúa de manera usual. Por ejemplo, después de separarse
10 por destilación el disolvente orgánico, se extrae con agua
el residuo y a continuación se le recristaliza.

Como sustancias de partida de la fór-
mula IV para el modo de procedimiento b) entran en consi-
deración por ejemplo N-(4-hidroxifenil)-isoindolina, N-
15 -(4-hidroxifenil)-5-cloroisoindolina, N-(4-hidroxifenil)-
-5-fluoroisoindolina, N-(4-hidroxifenil)-5-bromoisoindoli-
na, N-(3-cloro-4-hidroxifenil)-isoindolina, N-(4-hidroxi-
-3-metilfenil)-isoindolina, N-(3-etil-4-hidroxifenil)-isoind
dolina, N-(4-hidroxi-3-propilfenil)-isoindolina, N-(3-bu-
20 til-4-hidroxifenil)-isoindolina, N-(3-fluor-4-hidroxifenil)-
-isoindolina, N-(3-bromo-4-hidroxifenil)-isoindolina, N-
-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-isoindolina, N-(3-etoxi-4-hidro
xifenil)-isoindolina, N-(3-butoxi-4-hidroxifenil)-isoindo-
lina. Se obtienen estos compuestos haciendo reaccionar,
25 por ejemplo, 4-aminofenoles adecuados con 1,2-bis-(halo-



genometil)-bencenos de manera de por sí conocida.

La esterificación del grupo OH fenólico de un compuesto de la fórmula IV se lleva a cabo con ayuda de un éster capaz de reaccionar de un alcohol básicamente sustituido de la fórmula V. En calidad de ésteres 5 capaz de reaccionar se utilizan por ejemplo ésteres de los ácidos halohídricos, especialmente del ácido clorhídrico, así como ésteres del ácido sulfúrico o de ácidos sulfónicos, por ejemplo ácido metansulfónico, bencenosulfónico o 10 toluensulfónico. Ejemplos de compuestos de la fórmula V son cloruro de beta-dimetilaminoetilo, bromuro de beta-piperidinoetilo, cloruro de beta-(N-metil-piperazino)-etilo, cloruro de beta-pirrolidinopropilo, cloruro de beta-N-(2-hidroxi-etil)-piperazino-7-etilo, cloruro de gamma-dietilamino- 15 propilo, éster (beta-piperidinoetilico) de los ácidos metansulfónico, bencenosulfónico o para-toluensulfónico.

Como sustancias de partida de la fórmula VI para el modo de procedimiento c) entran en consideración, por ejemplo, N-7-para-(2-bromoetoxi)-fenil-7-isoindolina, N-7-para-(2-cloroetoxi)-fenil-7-isoindolina, N-7-para-(2-yodoetoxi)-fenil-7-isoindolina, N-7-para-(3-bromopropoxi)-fenil-7-isoindolina, N-7-para-(2-bromopropoxi)-fenil-7-isoindolina, N-7-para-(2-bromoetoxi)-meta-clorofenil-7-isoindolina, N-7-para-(2-bromoetoxi)-fenil-7-5-cloroisoindolina, 25 N-7-para-(2-bromoetoxi)-meta-etilfenil-7-5-bromoisoindolina.



Tales compuestos se pueden obtener por ejemplo mediante la reacción de un compuesto de la fórmula IV con un 1,2- o 1,3-dihalógenoalcano en presencia de etilato de sodio.

El modo de procedimiento c) está íntimamente relacionado con el modo de procedimiento b). En aquel, ya está esterificado el grupo OH fenólico, y el radical amino $-NR_1R_2$ puede ser introducido con facilidad de manera usual mediante intercambio con el radical Z capaz de reaccionar (por ejemplo halógeno) que está presente; para la fijación del halogenuro de hidrógeno se utilizan o bien cantidades en exceso de amina NHR_1R_2 , o bien bases orgánicas terciarias tales como trietilamina, piridina y similares, o bien carbonatos de metal alcalino o alcalino-térreo. En el caso de ausencia de un agente aceptador de halogenuro de hidrógeno los productos de reacción pueden presentarse en forma de las correspondientes sales.

Como sustancias de partida de la fórmula VII para el modo de procedimiento d) entran en consideración por ejemplo N- $\left[\text{para}-(2\text{-piperidinoetoxi})\text{-fenil} \right]$ -ftalimida, N- $\left[\text{para}-(2\text{-pirrolidinoetoxi})\text{-fenil} \right]$ -ftalimidina, N- $\left[\text{para}-(3\text{-dimetilaminopropoxi})\text{-fenil} \right]$ -ftalimida o -ftalimidina, N- $\left[\text{para}-(2\text{-dietilaminopropoxi})\text{-fenil} \right]$ -ftalimida o -ftalimidina, N-(parabeta- $\left[N'-(2\text{-hidroxietil})\text{-piperazino} \right]$ -etoxi-fenil)-ftalimida o -ftalimidina, N- $\left[\text{para}-(2\text{-piperidinoetoxi})\text{-meta-propoxifenil} \right]$ -ftalimida o



-ftalimidina, N-[para-(2-piperidinoetoxi)-meta-cloro-fenil]-
-5-cloroftalimidina, etc.

Las ftalimidias de la fórmula VII, en donde W significa oxígeno, se obtienen por ejemplo por reacción de un compuesto de la fórmula II con un anhídrido de ácido ftálico eventualmente sustituido con halógeno en posición 3, con separación de agua. Las ftalimidinas de la fórmula VII, en donde W significa dos átomos de hidrógeno, pueden ser preparadas por ejemplo a partir de las correspondientes ftalimidias por calentamiento con estaño y ácido clorhídrico.

La reducción del grupo CO se lleva a cabo con hidruros metálicos complejos, preferiblemente con hidruros de litio y aluminio, trabajándose en disolventes anhidros inertes y tratándose a continuación de modo usual.

En calidad de sustancias de partida de la fórmula VIII para el modo de procedimiento e) entran en consideración por ejemplo: piperidina, pirrolidina, N-metilpiperazida, N-(beta-hidroxi-etil)-piperazida, dimetilamida y dietilamida de ácido para-[isocindolinil-(2)]-fenoxiacético así como las correspondientes amidas de los ácidos para-[5]-cloroisocindolinil-(2)]-fenoxiacético o para-[5]-cloroisocindolinil-(2)]-fenoxipropiónico, de los ácidos para-[5]-fluoroisocindolinil-(2)]-orto-metilfenoxiacético o para-[5]-fluoroisocindolinil-(2)]-orto-metilfenoxipropiónico, de los ácidos para-[5]-bromoisocindolinil-(2)]-orto-clorofe



noxiacético o para-5-bromoisoindolinil-(2)-7-orto-
-clorofenoxipropiónico así como correspondientes amidas
análogas de ácido ftalimidofenoxicarboxílico o de ácido
ftalimidinofenoxicarboxílico. En calidad de derivados de
5 ácido fenoxipropiónico entran en consideración los corres-
pondientes derivados de ácido alfafenoxipropiónico y de áci-
do beta-fenoxipropiónico.

La reducción del grupo CO o de los gru-
pos CO se lleva a cabo preferiblemente con un hidruro metá-
10 lico complejo, por ejemplo con hidruro de litio y aluminio
y se corresponde en cuanto a la realización experimental
con el modo de procedimiento d).

Las isoindolinas sustituidas de acuer-
do con el invento pueden ser utilizadas tanto en forma de ba-
15 ses libres como también en forma de sales con ácidos fisioló-
gicamente compatibles. Ácidos que entran en consideración
para la formación de sales son, por ejemplo, ácido clorhí-
drico, bromhídrico y yodhídrico, ácido fosfórico, ácido sul-
fúrico, ácido amidosulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido ni-
20 trico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido
succínico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido malónico,
ácido fumárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido múico,
ácido benzoico, ácido salicílico, ácido acetúrico, ácido em-
bónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido ascórbico, áci-
25 do hidroxietansulfónico, ácido bencenosulfónico o también re-



sinas sintéticas, que contienen grupos ácidos. Un ácido preferido es el ácido maleico.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con el invento se caracterizan por actividad antiinflamatoria y/o diurética junto con una pequeña toxicidad. Pueden
5 provocar también un efecto de disminución del azúcar en la sangre. Por ejemplo, la N-para-(beta-piperidinoetoxi)-fenil-isindolina no ha producido ningún síntoma tóxico en el ratón en una dosis de 400 mg/kg, administrada por vía oral
10 y parenteral. Este compuesto manifiesta una actividad anti-flogística muy intensa en el edema de la pata de la rata con Aerosil, la cual actividad, con un valor de 150 mg/kg, es más intensa que la de la fenilbutazona.

Los compuestos de la fórmula I pueden
15 ser administrados en dosis individuales entre 25 y 250 mg; estas dosis, dependiendo de la gravedad del caso, pueden ser administradas varias veces por día.

Los productos del procedimiento, eventualmente en mezcla con otras sustancias activas, pueden ser trans
20 formados a la forma de los preparados galénicos usuales, con excipientes, disolventes u otros constituyentes usuales. Para la administración por vía oral o rectal se prefieren tabletas, cápsulas y grageas o supositorios. Además de ello son posibles la inyección en disolventes fisiológicamente inocuos y la ad-
25 ministración por vía local en forma de soluciones, pomadas o



o polvos. En calidad de otras sustancias activas entran en consideración por ejemplos agentes analgésicos, espasmolíticos, relajadores de los músculos, hipnóticos, psicofármacos, antiepilépticos, analépticos, diuréticos, corticoes-
 5 teroides y vitaminas.

Ejemplo 1.

N- \int para-(beta-piperidinoetoxi)-fenil \int -isoindolina.

En una suspensión de 10 g de hidruro de litio y aluminio en 150 ml de tetrahidrofurano se añade
 10 gota a gota, con agitación, a 45°C una solución caliente de 49 g de N- \int para-(beta-piperidinoetoxi)-fenil \int -ftalimidi-
 na en 400 ml de tetrahidrofurano. A continuación se pone en ebullición a reflujo durante una hora. El exceso de hidruro de litio y aluminio es destruido por acetato de etilo y agua.
 15 El precipitado de hidróxido es separado por filtración y el producto filtrado es mezclado con agua. Los cristales obtenidos son separados por filtración, son disueltos en 50 ml de cloroformo y esta solución, después de filtrar, es mezclada con etanol. Los cristales son separados nuevamente por
 20 filtración, lavados con etanol y secados. Se obtiene un rendimiento de 21,6 g con el punto de fusión 170,5-172°C. El maleato de este compuesto funde a 198°C (con descomposición).

Ejemplo 2.

Dimaleato de N- \langle para- $\left\{ \begin{array}{l} \text{beta-} \int \text{N'-(beta'-hidroxietil)-piperazino } \int \\ \text{-etoxi } \end{array} \right\} \text{-fenil } \rangle \text{-isoindolina.}$
 25



31,8 g de N-para-(beta-bromoetoxi)-fenil-isoindolina son incorporados con agitación a 100°C, en porciones, en 150 ml de betahidroxietilpiperazina. La mezcla es calentada a 110°C durante 30 minutos, es vertida en agua y filtrada. El residuo de filtración todavía húmedo es recristalizado en 250 ml de dimetilformamida. Después de disolver y precipitar de nuevo dos veces en cloroformo-etanol se obtienen 21,4 g de base con el punto de fusión 180,5-181,5°C. La base y 11,2 g de ácido maleico son disueltos en caliente en una mezcla de 350 ml de dimetilformamida y 175 ml de etanol. La solución es filtrada en caliente, enfriada y filtrada de nuevo. Después de secar bajo presión reducida sobre ácido sulfúrico concentrado se obtienen 26,9 g de maleato con el punto de fusión 198-199°C (con descomposición).

Ejemplo 3.

N-para-(beta-piperidinoetoxi)-meta-metil-fenil-isoindolina

69 g de para-(beta-piperidinoetoxi)-meta-metil-anilina y 102 ml de trietilamina son disueltos en 750 ml de cloroformo. A 25°C se añade con agitación, gota a gota, la solución de 78 g de 1,2-bis-(bromometil)-benceno en 300 ml de cloroformo. Con enfriamiento intermitente se agita posteriormente durante una hora. Después de reposar durante la noche se elimina el cloroformo bajo presión



- reducida, se mezcla, agitando el residuo con agua, se separa por filtración y se lava con agua. El residuo, todavía en estado húmedo, es recristalizado en 3 litros de etanol. Se obtienen 54 g de base con el punto de fusión 129-130°C.
- 5 El maleato funde a 184°C (con descomposición).

Ejemplos 4 a 7.

Análogamente al Ejemplo 3 se preparan:

- 4) N-para-(beta-piperidinoetoxi)-meta-metoxi-fenil 7-
-isoindolina. Punto de fusión 99,5-101°C; maleato, punto
10 de fusión 180°C (con descomposición).
- 5) N-para-(beta-piperidinoetoxi)meta-clorofenil 7-isoindolina. Punto de fusión 108,5-109°C.; maleato, punto de fusión 156-157°C (con descomposición).
- 6) 5-cloro-N-para-(beta-piperidinoetoxi)-fenil 7-isoindolina. Punto de fusión 165-166°C.; maleato, punto de fusión 181°C (con descomposición).
- 15 7) N-para-(gamma-piperidinopropoxi)-fenil 7-isoindolina. Punto de fusión 175-176°C.

Ejemplo 8.

- 20 N-para-(beta-dimetilaminoetoxi)-fenil 7-isoindolina.

A una solución de 15 g de N-(4-hidroxifenil)-isoindolina en 150 ml de solución etanólica de etilato de sodio (a partir de 2 g de Na) se añaden gota a gota, con agitación, 10 g de cloruro de dimetilaminoetilo. La mezcla de
25 reacción es agitada a la temperatura ambiente durante 3 horas

29 AGO



y es calentada a reflujo durante 1 hora. La solución es concentrada hasta la mitad de volumen y es mezclada con agua. Después de enfriar se separan por filtración los cristales y se recristalizan en etanol. Se obtienen 16,3 g de punto de fusión 180-181°C. El clorhidrato funde a 236-240°C.

Ejemplo 9.

De modo correspondiente al Ejemplo 8 se preparó N-para-(betadimetilaminopropoxi)-fenil 7-isoindolina:

10 Punto de fusión: 175-177°C.

La misma sustancia puede obtenerse también del siguiente modo:

A una solución de 30 g de N-para-(beta-dimetilamino-propoxi)-fenil 7-isoindolin-1,3-diona se añaden gota a gota, con enfriamiento, 0,3 moles de LiAlH_4 en éter y la mezcla es calentada a reflujo durante 5 horas. El tratamiento se efectúa de modo análogo al Ejemplo 1.

Rendimiento: 24 g de punto de fusión 174-177°C.

20 Ejemplo 10.

N-para-(beta-piperidinoetoxi)-fenil 7-isoindolina.

La solución de 6,7 g de piperidida de ácido para-isoindolinil-(2) 7-fenoxiacético de punto de fusión 173-176°C (preparada por reacción de N-(4-hidroxifenil)-isoindolina con etilato de sodio y piperidida de ácido



cloroacético en dimetilformamida) en 80 ml de tetrahidrofurano es incorporada gota a gota, con agitación en una suspensión de 1,4 g de hidruro de litio y aluminio en 25 ml de tetrahidrofurano. A continuación la mezcla de reacción es ca-
5 lentada a ebullición durante 2 horas, después de esto es tratada de modo usual y el producto es extraído con cloroformo. Se obtienen 2,7 g de N-para-(beta-piperidinoetoxi)-fenil 7-isoindolina de punto de fusión 170,5-172°C. El maleato funde a 198°C (con descomposición).

10 La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 25 de Agosto de 1.971, bajo el número P 21 42 563.8, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial.

15

REIVINDICACIONES

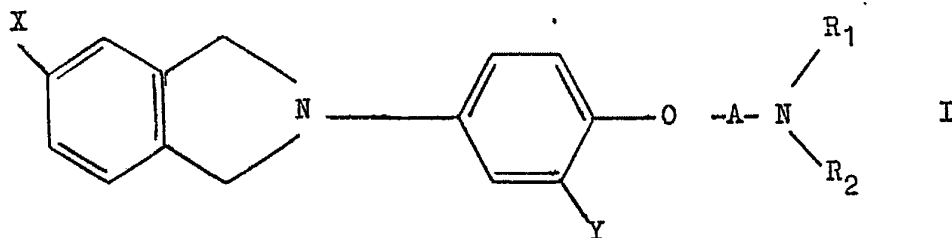
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solici-

30.7.72
FC

17 MAR 1975

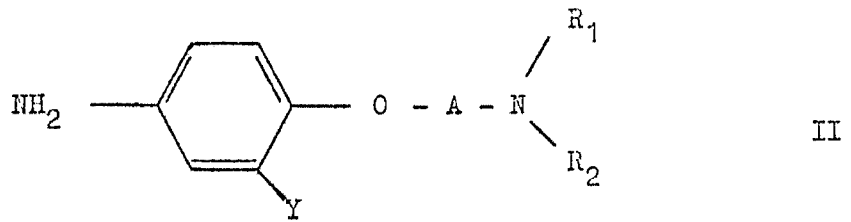
tud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de fenilisoindolinas básicamente sustituidas de la fórmula I

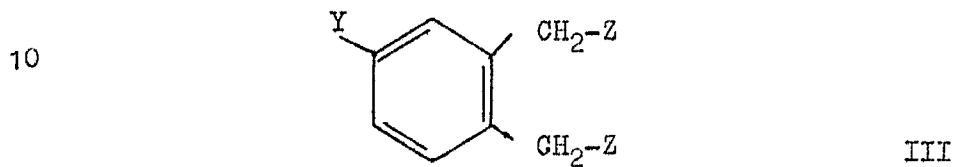


en donde X significa hidrógeno o halógeno, Y significa hidrógeno, halógeno, un grupo alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono y A significa un radical alcoholeno con 2 a 3 átomos de carbono, y en donde R₁ y R₂ significan radicales alcoholo iguales o diferentes con 1 a 4 átomos de carbono, o en donde R₁ y R₂, conjuntamente con el átomo de nitrógeno, significan un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros, que eventualmente puede estar interrumpido por otro átomo de nitrógeno eventualmente sustituido por grupos alcoholo inferior o hidroxialcoholo, caracterizado porque a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II

17 MAR 1975

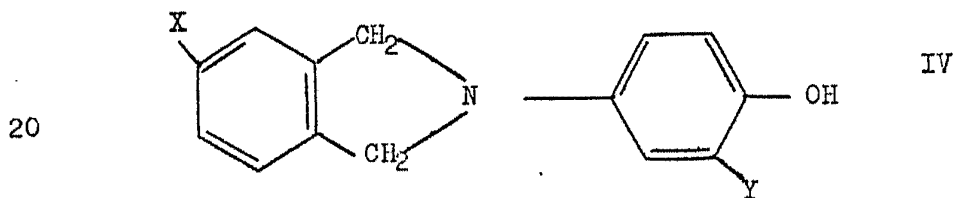


en donde A, Y, R₁ y R₂ tienen los significados anteriores, con un ortoxileno sustituido de la fórmula III



15

en donde X tiene los significados anteriores y Z significa un radical éster capaz de reaccionar, o b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV



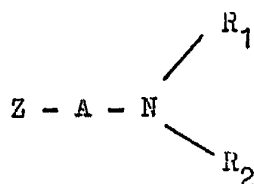
en donde X e Y tienen los significados anteriores, con un compuesto de la fórmula V

25

13-3-75



17 MAR. 1975

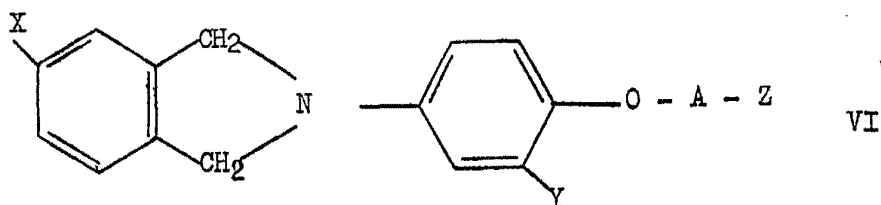


V

en donde Z, A, R₁ y R₂ tienen los significados anteriores; o c) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula

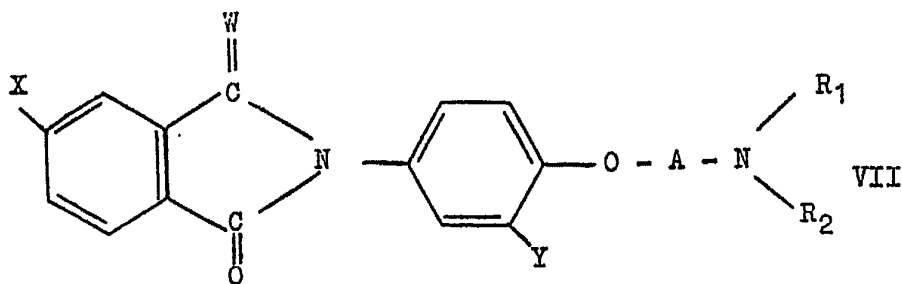
5

VI



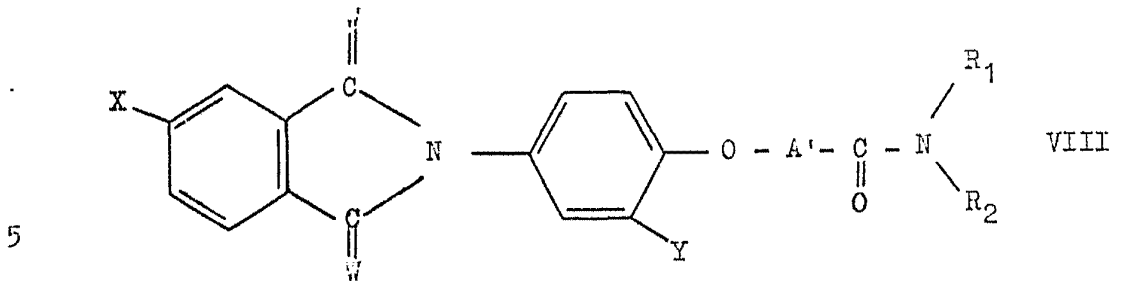
en donde X, A, y Z tienen los significados anteriores, con una amina de la fórmula NHR₁R₂, o d) se reduce un compuesto de la fórmula VII

15



en donde X, Y, R₁ y R₂ tienen los significados anteriores y W representa un átomo de oxígeno o dos átomos de hidrógeno; o e) se reduce un compuesto de la fórmula VIII

25



en donde X, W, Y, R₁ y R₂ tienen los significados anteriores y A' significa -CH₂-, -CH- ó -CH₂-CH₂-.



10 2ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE FE
NILISOINDOLINAS BASICAMENTE SUSTITUIDAS.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid,
P.A. **Alberio de Elizaburu**
Por Poder
Alberio de Elizaburu
17 MAR. 1975

13-3-75
jul