

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 A1
	21 442976	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	27 NOV. 1975	

RAN 4039/29-000

PATENTE DE INVENCION

20 PRIORIDADES:	22 FECHA	33 PAIS
21 NUMERO		
15795/74	28-11-74	Suiza
12342/75	23-9-75	Suiza

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ISOINDOL"

71 SOLICITANTE (S)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

BASILEA (Suiza)

72 INVENTOR (ES)

ROLAND JAUNIN

73 TITULAR (ES)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

74 REPRESENTANTE

D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

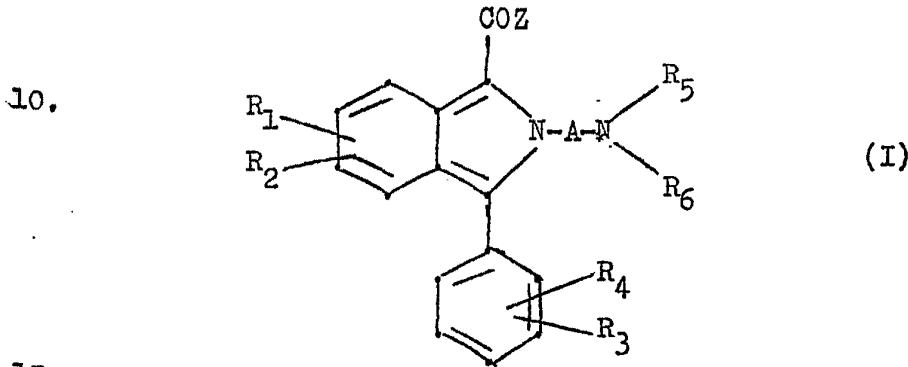
CONCEDIDA
22 DIC. 1976

POOR
QUALITY

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a derivados de isoindol. Más concretamente, el invento se refiere a derivados de isoindol, a un procedimiento para su preparación y a los preparados farmacéuticos que los contienen.

Los derivados de isoindol proporcionados por el presente invento son compuestos de la fórmula general



15.

en la que

A representa un grupo de alquileo que contiene de 2 a 10 átomos de carbono,

20.

Z representa el grupo $-OR$ o $-N$ $\begin{matrix} \nearrow R_7 \\ \searrow R_8 \end{matrix}$,

R representa un grupo de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxilalquilo, alilo o aralquilo,

25.

R_1 , R_2 , R_3 y R_4 representan cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno o de halógeno o un

grupo de alquilo, alcoxilo o trifluorometilo y

R_5 y R_6 representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxilalquilo, alilo o aralquilo o

= 3 =

- R_5 y R_6 juntos representan el grupo $-(CH_2)_n$, en donde n representa un número entero comprendido entre 2 y 7, o
5. R_5 y R_6 junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados representan un anillo heterocíclico pentagonal o hexagonal conteniendo un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno adicional que puede estar substituído por un grupo de alquilo o hidroxialquilo y
10. R_7 y R_8 representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo o aralquilo con la salvedad de que uno, por lo menos, de R_7 y R_8 tiene un significado distinto a un átomo de hidrógeno,
15. y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia.
- La expresión "alquilo", tal como se utiliza en esta descripción, sola o combinación tal como en "alcoxilo", se refiere a grupos hidrocarbúricos saturados de cadena lineal o ramificada que contiene 6 átomos de carbono a lo sumo, como los grupos de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y similares. La expresión "alquilenos" se refiere a grupos alquilénicos de cadena lineal o ramificada como los grupos de etileno, metil-etileno, trimetileno, tetrametileno y similares.
20. La expresión "cicloalquilo", sola o en combinación, comprende grupos de cicloalquilo de C_3-C_6 (o sea los grupos de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo). El anillo heterocíclico pentagonal o hexagonal se
- 25.

- deriva de un heterociclo saturado que contiene dos átomos de nitrógeno o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, tal como los grupos de morfolino, N-metil-piperacino, piperacino y similares. La expresión "halógeno" significa flúor, cloro, bromo y yodo. La expresión "arilo" se refiere a grupos aromáticos mononucleares o polinucleares en donde uno o más átomos de hidrógeno pueden substituirse por alquilo, alcoxilo o halógeno como fenilo, halofenilo, metoxifenilo y similares.
5. La expresión "átomo o grupo partiente" comprende un átomo de halógeno; un grupo de arilsulfoniloxilo tal como el grupo de tosiloxilo y un grupo de alquilsulfoniloxilo tal como el grupo de mesiloxilo. La expresión "grupo protector" comprende grupos de acilo como grupos de alcanilo (por ejemplo el grupo de acetilo), grupos de carbalcoxilo (por ejemplo el grupo de carbometoxilo), grupos de carbonilalcoxilo (por ejemplo el grupo de carbobenzoxilo) y el grupo de bencilo.
10. Ejemplo el grupo de acetilo), grupos de carbalcoxilo (por ejemplo el grupo de carbometoxilo), grupos de carbonilalcoxilo (por ejemplo el grupo de carbobenzoxilo) y el grupo de bencilo.
- 15.

- En una modalidad preferida del presente invento,
20. R_1 , R_2 , R_3 y R_4 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo de trifluorometilo. En una modalidad más preferida, R_4 representa un átomo de hidrógeno y R_1 representa un átomo de cloro o flúor o un grupo de trifluorometilo. De nuevo, en una modalidad más preferida, R_2 y R_3 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, cloro o flúor. Por otra parte se prefieren los compuestos de la fórmula I en donde R_5 y R_6 representan cada uno un grupo de alquilo, especialmente el grupo de etilo o isopropilo. En una ulterior modalidad preferida, A re-
- 25.

presenta el grupo de etileno o trimetileno. De nuevo, se prefieren los compuestos de la fórmula I en donde Z representa el grupo -OR o -NHR₇. R y R₇ representan, de preferencia, un grupo de alquilo, especialmente el grupo de etilo o isopropilo.

5.

Como resultará evidente de cuanto precede, se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula I en donde R₄ representa un átomo de hidrógeno, R₁ representa un átomo de cloro o flúor o un grupo de trifluorometilo, R₂ y R₃ representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, cloro o flúor, R₅ y R₆ representan, cada uno, el grupo de etilo o isopropilo, A representa el grupo de etileno o trimetileno, Z representa el grupo -OR o -NHR₇ y R y R₇ representan el grupo de etilo o isopropilo.

10.

15.

Los compuestos más especialmente preferidos de la fórmula I son:

éster etílico de ácido 5-cloro-2-[2-(dietilamino)etil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico,

20.

éster etílico de ácido 5-cloro-2-[3-(dietilamino)propil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico,

éster etílico de ácido 5-cloro-3-(p-clorofenil)-2-[2-(dietilamino)etil]-isoindol-1-carboxílico,

éster etílico de ácido 5,7-dicloro-2-[2-(dietilamino)etil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico y

25.

etilamida de ácido 5-cloro-2-[2-(dietilamino)etil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico.

Otros compuestos preferidos de la fórmula I son:

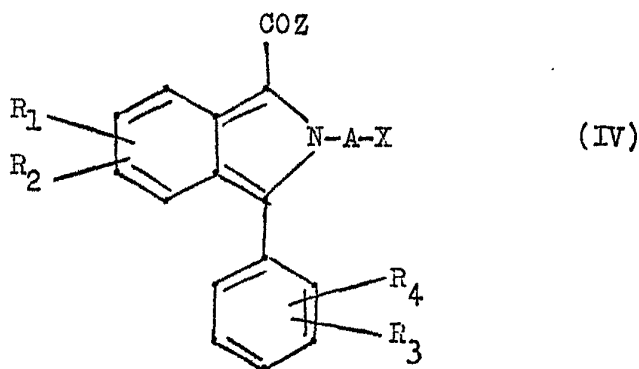
éster etílico de ácido 5-cloro-2-[2-(dibutilamino)etil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico,

- éster benéfico de ácido 5-cloro-2-[2-(dietilamino)etil]-
-3-fenilisoindol-1-carboxílico,
el éster isobutílico de ácido 5-cloro-2-[2-(dietilamino)
etil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico,
5. éster etílico de ácido 5-cloro-2-[2-(dietilamino)-etil]-3-
-fenilisoindol-1-carboxílico,
éster etílico de ácido 5-cloro-2-[2-(diisopropilamino)etil]-
-3-fenilisoindol-1-carboxílico,
éster isopropílico de ácido 5-cloro-2-[2-(dietilamino)
10. etil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico,
éster etílico de ácido 6-cloro-2-[2-(dietilamino)etil]-3-
-fenilisoindol-1-carboxílico,
éster etílico de ácido 5-cloro-2-[2-(dietilamino)etil]-3-
-(o-fluorofenil)-isoindol-1-carboxílico,
15. éster etílico de ácido 3-(p-clorofenil)-2-[2-(dietilamino)-
etil]-isoindol-1-carboxílico,
metilamida de ácido 5-cloro-2-[2-(dietilamino)etil]-3-
-fenilisoindol-1-carboxílico,
éster etílico de ácido 2-[3-(butilmetilamino)propil]-5-
20. -cloro-3-fenilisoindol-1-carboxílico,
éster etílico de ácido 2-[3-[bis(2-hidroxi)etil]amino]-pro-
pil]-5-cloro-3-fenilisoindol-1-carboxílico,
dimetilamida de ácido 5-cloro-2-[2-(dietilamino)etil]-3-
-fenilisoindol-1-carboxílico,
25. éster etílico de ácido 5-cloro-3-(3,4-diclorofenil)-2-[2-
-(dietilamino)-etil]-isoindol-1-carboxílico,
éster etílico de ácido 2-[2-(dietilamino)etil]-3-fenil-5-
-trifluorometil-isoindol-1-carboxílico,
éster etílico de ácido 2-[5-(butilmetilamino)-3,3-dimetil-

- pentil]-5-cloro-3-fenilisoindol-1-carboxílico,
éster etílico de ácido 5-cloro-2-[4-(isopropilamino)-pen-
til]-3-fenilisoindol-1-carboxílico,
éster etílico de ácido 5-cloro-2-[3-[bis(metoxietil)-ami-
no]propil]-3-fenil-isoindol-1-carboxílico,
5. éster etílico de ácido 2-[3-(ciclohexilamino)propil]-5-
-cloro-3-fenilisoindol-1-carboxílico y
éster etílico de ácido 5-cloro-2-[3-(N-metilanilino)-pro-
pil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico

10. Según el procedimiento proporcionado por el pre-
sente invento los derivados de isoindol antes citados (o
sea, los compuestos de la fórmula I y sus sales de adi-
ción de ácido aceptables en farmacia) se preparan haciendo
reaccionar un compuesto de la fórmula general

15.



20.

en la que

A, Z, R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen el significado antes
indicado y

25.

X representa un átomo o grupo partien-
te, con una amina de la fórmula general



en la que

R_5 y R_6 tienen el significado antes indicado, y si se desea, convirtiendo un compuesto de la fórmula I obtenido en una sal de adición de ácido aceptable en farmacia.

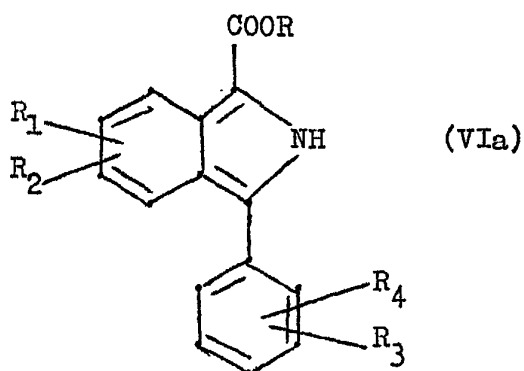
5. La reacción de un compuesto de la fórmula IV con una amina de la fórmula V se lleva a cabo según métodos de por sí conocidos, convenientemente en presencia de un exceso de la amina de la fórmula V. La reacción se
10. lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte tal como un hidrocarburo aromático (por ejemplo benceno o tolueno), un hidrocarburo clorado (por ejemplo cloruro de metileno), un éter (por ejemplo éter dietílico) y similares. La reacción se lleva a cabo, de preferencia, en presencia de un
15. agente aceptor de ácido. Las bases apropiadas para esta finalidad son, por ejemplo, carbonato potásico, carbonato sódico y similares. La temperatura y la presión no son críticas y la reacción se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y la
20. temperatura de reflujo de la mezcla reaccional. Cuando se utiliza una amina gaseosa de la fórmula V la reacción se lleva a cabo, convenientemente, bajo presión (por ejemplo a una presión de 1-100 atmósferas). Por otra parte, cuando se utiliza una amina líquida, la reacción se lleva
25. a cabo a la presión normal por razones de conveniencia. Cuando la reacción se lleva a cabo a la presión normal ésta se efectúa también de preferencia bajo condiciones de reflujo.

Los compuestos de la fórmula I son básicos y

5. pueden convertirse en sales de adición de ácido aceptables en farmacia. Estas sales son, por ejemplo, las formadas con ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido cítrico, ácido acético, ácido láctico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido salicílico y ácido tartárico y con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico.

Esquema reaccional I

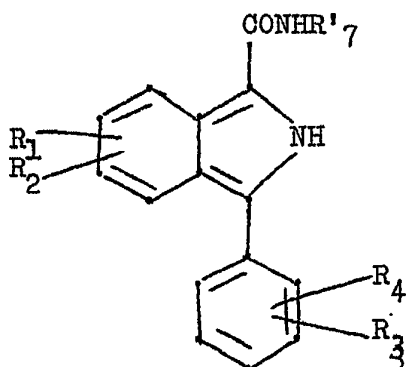
10.



15.

Esquema reaccional II

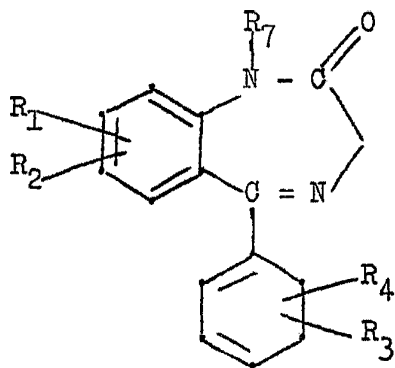
20.



Los compuestos de la fórmula VI en donde Z representa el grupo $-OR$ o $-NHR_7$, R y R_7 tienen el significado antes indicado, (o sea, los compuestos de las fórmulas

VIa y VIb) pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula general

5.



(XIX)

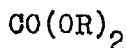
10.

en la que

R₁, R₂, R₃, R₄ y R₇ tienen el significado antes indicado,

15.

mediante reacción en un disolvente orgánico inerte tal como dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, triamida de ácido hexametilfosfórico o similares, si se desea en presencia de un éster de ácido carbónico de la fórmula general



20.

en la que

R tiene el significado antes indicado,

con una base fuerte tal como hidruro sódico, tercibutilato potásico o similares. La reacción se lleva a cabo, de preferencia, bajo nitrógeno a una temperatura comprendida

25.

entre alrededor de -20° C y 100° C, de preferencia alrededor de 50°-80° C. Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de un éster de ácido carbónico, se obtiene un compuesto de la fórmula VI en donde Z representa el grupo -OR. Por otra parte, cuando la reacción se lleva a cabo

en ausencia de un éster de ácido carbónico se obtiene una amida correspondiente, o sea, un compuesto de la fórmula VI en donde Z representa el grupo $-NHR_7$. Un compuesto de la fórmula VI no precisa aislarse antes de su ulterior

5. reacción, por ejemplo con un compuesto de la fórmula VII. Además, la ulterior reacción (con un compuesto de la fórmula VII) puede llevarse a cabo en el medio reaccional en donde se prepara el compuesto de la fórmula VI.

10. Los compuestos de la fórmula VI en donde Z representa el grupo $-N \begin{matrix} \nearrow R_7 \\ \searrow R_8 \end{matrix}$ donde R_7 y R_8 tiene un significado distinto a un átomo de hidrógeno pueden prepararse en forma de por sí conocida aminando reductivamente un compuesto N,N-disustituido correspondiente de la fórmula IIb con amoniaco. Convenientemente, el compuesto de la
15. fórmula IIb se amina reductivamente con formato amónico en ácido fórmico a la temperatura de reflujo de la mezcla.

Los compuestos de la fórmula IV pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula VI con un compuesto de la fórmula general

20. $X-A-X$

en la que

A tiene el significado antes indicado y cada X representa un átomo o grupo partiente.

25. La reacción se lleva a cabo, convenientemente, en presencia de un disolvente orgánico inerte (por ejemplo dimetilformamida, sulfoxido de dimetilo, triamida de ácido hexametilfosfórico, nitrometano, N-metilpirrolidona o similares) a la presión normal y a la temperatura del ambiente. Un compuesto de la fórmula VI se convierte pre-

viamente en un derivado 2-alcalinometálico correspondiente. Los derivados 2-alcalinometálicos, de los que se prefieren los derivados de 2-sodio, se preparan según métodos conocidos utilizando agentes que son usuales para esta finalidad tales como hidruro sódico, etilato sódico y similares.

5.

Los compuestos de la fórmula V, son conocidos o pueden prepararse de modo análogo al de los compuestos conocidos,

10.

Los nuevos materiales de partida forman también parte del presente invento.

Los derivados de isoindol proporcionados por este invento (o sea los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición aceptables en farmacia) pueden utilizarse como medicamentos. Por ejemplo, tienen marcada actividad anoréctica y son apropiados como supresores del apetito, especialmente, porque, al contrario que otros inhibidores del apetito, no presentan prácticamente ninguna actividad estimulante del sistema nervioso central. La

15.

20.

actividad anoréctica se demuestra administrando per os a grupos de 6 ratas machos cada uno, que en la prueba reciben alimento ad libitum durante 48 horas, el derivado de ensayo en cuatro dosis de 300 milimoles por kg, o menos, en goma arábiga al 5%. A las 24 horas y a las 48 horas de la primera administración se determina el consumo de alimento por pesada de los recipientes alimentarios y se le compara con el consumo de alimento de los animales testigos no tratados (100 %). Se designa con DE_{65} la dosis en mg/kg con la que el preparado reduce el consumo de ali-

25.

mento al 65 % del de los testigos. Así, por ejemplo, el éster etílico de ácido 5-cloro-2-[2-(dietilamino)-etil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico (derivado A) presenta una DE_{65} de 42 mg/kg; el éster etílico de ácido 5-cloro-2-[3-(dietilamino)-propil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico (derivado B) presenta una DE_{65} de 35 mg/kg; y el éster etílico de ácido 5-cloro-3-(p-clorofenil)-2-[2-(dietilamino)etil]-isoindol-1-carboxílico (derivado C) presenta una DE_{65} de 27 mg/kg. Los índices de toxicidad (DL_{50}) se determinaron en el ratón por métodos estandarizados y fueron para los derivados A y B de 1250 mg/kg y para el derivado C de 2500 mg/kg.

Los derivados de isoindol proporcionados por este invento pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en asociación con un material de vehículo farmacéutico compatible. Este material de vehículo puede ser un material de vehículo inerte, orgánico o inorgánico, apto para administración enteral o parenteral como, por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden adoptar forma sólida (por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo de soluciones, suspensiones o emulsiones). Los preparados farmacéuticos pueden esterilizarse y/o pueden contener coadyuvantes tales como conservadores, estabilizadores, agentes humectantes, emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Pueden contener, asimismo, otras

sustancias de valor terapéutico.

- Las formas de dosificación farmacéutica convenientes contienen alrededor de 1 a 30 mg de un compuesto de la fórmula I. La gama de dosificación oral apropiada
5. se encuentra entre alrededor de 0,1 mg/kg por día y alrededor de 0,5 mg/kg por día. Sin embargo, esta gama puede aumentarse o disminuirse según las exigencias del paciente y las instrucciones del facultativo que lo atiende.

- Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por el presente invento.
- 10.

EJEMPLO 1

- Se trata con 3,0 g de yoduro sódico y 1,6 g (0,022 moles) de dietilamina una solución de 8,7 g (0,02 moles) de éster etílico de ácido 2-(4-bromobutil)-5-cloro-3-fenilisoindol-1-carboxílico en 40 cc de acetona y se
15. la agita durante 20 horas en la obscuridad y a la temperatura del ambiente. Después de concentrarse bajo presión reducida, se trata el residuo, a 0°-2°C, con 40 cc de solución de hidróxido sódico 1-N y luego se extrae con éter.
20. El extracto etéreo se sacude inmediatamente con 40 cc de ácido clorhídrico 0,5 N y la fase ácidoacuosa se alcaliniza a 0°-2°C con solución de hidróxido sódico 1-N. Se extrae inmediatamente la mezcla con cloruro de metileno y se seca sobre sulfato sódico la fase orgánica, resguardada
25. de la luz diurna. Después de la concentración se disuelve en éter el aceite que queda y se le trata con ácido clorhídrico etéreo. Se separa por filtración el clorhidrato cristalizado y se le lava con éter. Se obtiene clorhidrato de éster etílico de ácido 5-cloro-2-[4-(dietilamino)]

butil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico, de punto de fusión 137°-140° C. La recristalización a partir de cloruro de metileno/éster no hace aumentar el punto de fusión.

El material de partida puede prepararse del mo-

5. do siguiente:
- Bajo nitrógeno y a -10° C se trata con 0,08 moles de hidruro sódico (3,5 g de una dispersión al 55 % en aceite mineral) una solución de 12,0 g (0,04 moles) de éster etílico de ácido 5-cloro-3-fenilisoindol-1-carboxílico en 240 cc de dimetilformamida y luego se la agita en un baño de hielo durante 30 minutos. A -10° C se le añaden de una vez 26,0 g (0,12 moles) de 1,4-dibromobutano; se agita luego la mezcla por 1 hora a la temperatura del ambiente y a continuación se calienta a 60° C durante 18 horas.
10. Después del enfriamiento se vierte la mezcla en 2 litros de agua helada, se añaden 100 g de cloruro sódico y se extrae inmediatamente con cloruro de metileno el producto oleoso que se ha segregado. La fase orgánica, resguardada de la luz del día, se lava con una solución de cloruro sódico,
15. cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad, bajo presión reducida. El aceite que queda se recoge en cloroformo y se cromatografía en 500 g de gel de sílice con cloroformo/n-heptano/etanol (10:10:1), como eluente, mientras se procura que el eluato quede res-
20. guardado de la luz del día. Se combinan las fracciones homogéneas y se evaporan. Se obtiene éster etílico del ácido 2-(4-bromobutil)-5-cloro-3-fenilisoindol-1-carboxílico, en forma de aceite, el cual debe utilizarse tan pronto como sea posible en la etapa siguiente.
- 25.

EJEMPLO 2

- Se trata una solución de 0,84 g (2 mmol) de éster etílico de ácido 5-cloro-2-[2-[(metil-sulfonil)-oxi]etil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico en 5 cc de sulfóxido de dimetilo con 5 cc de dietilamina y se hierve en reflujo durante 17 horas bajo exclusión de luz. Luego se evapora el exceso de dietilamina bajo presión reducida y se vierte la solución resultante en 50 cc de agua helada. Después de la adición de 3 g de cloruro sódico, se extrae el aceite espeso separado con cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo oleoso se disuelve en 15 cc de acetona, se trata con 10 cc de ácido clorhídrico 0,5-N y luego se sacude la mezcla a fondo. Después de enfriamiento en un baño de hielo se aísla el clorhidrato cristalizado y se purifica de modo análogo al expuesto en el ejemplo 1. Se obtiene clorhidrato de éster etílico de ácido 5-cloro-2-[2-(dietilamino)etil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico; punto de fusión 248°-250°C (descomposición).

El material de partida puede prepararse como sigue:

- Se trata una solución de 30,0 g (0,1 mol) del éster etílico de ácido 5-cloro-3-fenilisoindol-1-carboxílico en 300 cc de sulfóxido de dimetilo con 66,8 g (0,4 mol) de éster etílico de ácido bromoacético y 27,6 g (0,2 mol) de carbonato potásico seco finamente triturado y se agita de forma intensiva a la

- temperatura del ambiente durante 17 horas. Se vierte la mezcla en 750 cc de agua helada y el producto separado, después de la adición de 50 g de cloruro sódico, se separa por filtración bajo succión, se lava con
5. agua y luego se disuelve en cloruro de metileno. Se separa la fase acuosa, se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra hasta sequedad. El aceite resultante cristaliza mediante trituración con éter y pentano. Se obtiene el éster etílico de ácido 1-etoxicarbonil-5-cloro-3-fenil-isoindol-2-acético, de punto de fusión 100°-101° C. La recristalización en etanol aumenta el punto de fusión hasta 103°-104° C.
10. Se trata una suspensión de 19,5 g (0,05 mol)
15. de éster etílico de ácido 1-etoxicarbonil-5-cloro-3-fenil-isoindol-2-acético en 150 cc de etanol con 60 cc de hidróxido sódico, 1,0-N y se hierve en reflujo durante 30 minutos. Después de permanecer la mezcla durante 2 horas en un baño de hielo se separa por filtración bajo vacío la sal sódica cristalizada, se lava con etanol y luego se disuelve en una mezcla de 400 cc de etanol y 250 cc de agua. Se acidifica la solución obtenida con 160 cc de ácido clorhídrico 0,5-N al tiempo que se agita a 40°-45° C y luego se deja reposar en un baño de hielo durante 2 horas. Se separa por filtración bajo vacío el ácido separado, se lava con agua
20. y luego se disuelve en 750 cc de cloruro de metileno. Se separa la fase acuosa, se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se concentra hasta unos 200 cc.
- 25.

Luego se separa por filtración bajo succión el ácido incoloro cristalizado y se lava con una reducida cantidad de cloruro de metileno. Se obtiene ácido 1-etoxi-carbonil-5-cloro-3-fenilisoindol-2-acético; punto de fusión 217^o-220^o C (descomposición).

5.

Se instila bajo argón a 15^o-20^o C una solución de 10,8 g (0,03 mol) de ácido 1-etoxicarbonil-5-cloro-3-fenilisoindol-2-acético en 100 cc de tetrahidrofurano a 72 cc de una solución 1-M de borano en tetrahidrofurano. Después de agitarse a la temperatura del

10.

ambiente durante 60 horas, se trata la solución límpida a 15^o-20^o C con 30 cc de etanol y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. Se disuelve el residuo sólido en cloruro de metileno y se lava la solución obtenida con

15.

una solución de bicarbonato sódico al 5 % y luego con agua. Se seca la solución sobre sulfato sódico, se evapora y se cromatografía el producto bruto sólido obtenido en 700 g de gel de sílice con cloruro de metileno/acetato de etilo (4:1) en calidad de eluyente. Las fracciones

20.

uniformes dan éster etílico de ácido 5-cloro-2-(2-hidroxietil)-3-fenilisoindol-1-carboxílico; punto de fusión 114^o-116^o C. La recristalización en éter/pentano no aumenta el punto de fusión.

25.

Se trata a gotas, a 15^o-20^o C, una solución de 3,4 g (10 mmol) de éster etílico de ácido 5-cloro-2-(2-hidroxietil)-3-fenilisoindol-1-carboxílico y 3,4 cc (24 mmol) de trietilamina en 60 cc de cloruro de metileno con 1,6 cc (20 mmol) de sulfocloruro de metano. A continuación se deja reposar la mezcla durante 30 minutos a la tem-

- peratura del ambiente, luego se diluye con cloruro de metileno hasta tres veces el volumen. Se lava sucesivamente la solución con agua, ácido clorhídrico 0,5-N, la solución de bicarbonato sódico al 5% y de nuevo con agua. Después
5. de secarse sobre sulfato sódico y de evaporarse la solución se obtiene éster etílico de ácido 5-cloro-2- $\sqrt{2}$ -[(metil-sulfonil)oxi]etil $\sqrt{7}$ -3-fenilisoindol-1-carboxílico; punto de fusión 125^o-127^oC. La recristalización en cloruro de metileno/hexano no aumenta el punto de fusión.
10. EJEMPLO 3
- Se trata una solución de 4,36 g (10 mmol) de éster etílico de ácido 5-cloro-2- $\sqrt{3}$ -[(metilsulfonil)-oxi]propil $\sqrt{7}$ -3-fenilisoindol-1-carboxílico en 40 cc de acetona, con 10 cc de N-metilbutilamina y se hierve en reflujo durante 5 horas. Luego se concentra la mezcla hasta sequedad bajo presión reducida y se reparte el residuo entre 50 cc de agua y 50 cc de éter. Se trata la fase etérea con 30 cc de ácido clorhídrico 0,5-N y se sacude a fondo la mezcla. Después de enfriarse en un baño de hielo se
15. separa por filtración bajo vacío el clorhidrato cristalizado, se seca y se recristaliza en cloruro de metileno/éter, con lo que se obtiene el clorhidrato de éster etílico de ácido 2-[3-(butilmetilamino)propil]-5-cloro-3-fenilisoindol-1-carboxílico de punto de fusión 98-101^oC
20. (descomposición).
- 25.

El material de partida puede prepararse como sigue:

De modo análogo al expuesto en el ejemplo 14 se hacen reaccionar 15,0 g (0,05 mol) de éster etílico de

- ácido 5-cloro-3-fenilisoindol-1-carboxílico con 22,3 g (0,1 mol) de éster 3-bromopropil-tetrahidropiran-2-ílico. La reacción da un derivado de tetrahidropirano oleoso que, para hidrólisis, se hierve en reflujo con 600 cc de
5. etanol, 40 cc de agua y 10 cc de ácido clorhídrico concentrado durante 3 horas. Luego se evapora la mezcla hasta sequedad bajo presión reducida y se recoge el residuo en cloruro de metileno, se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. Después de la concentración se cromatografía el aceite resultante en 350 g de gel de sílice con cloruro de metileno/acetato de etilo (4:1) en calidad de eluyente. De las fracciones uniformes se obtiene el éster etílico de ácido 5-cloro-2-(3-hidroxipropil)-3-fenilisoindol-1-carboxílico; punto de fusión 94^o-96^oC. La recristalización en éster/hexano no aumenta el punto de fusión.
10. Se trata a gotas, a 15^o-20^oC, una solución de 10,8 g (30 mmol) de éster etílico de ácido 5-cloro-2-(3-hidroxipropil)-3-fenilisoindol-1-carboxílico y 10,2 cc (72 mmol) de trietilamina en 150 cc de cloruro de metileno con una solución de 4,8 cc (60 mmol) de sulfocloruro de metano en 30 cc de cloruro de metileno. A continuación se deja reposar la mezcla a la temperatura del ambiente durante 30 minutos, luego se diluye con cloruro de metileno hasta dos veces el volumen. La solución así
15. obtenida se lava sucesivamente con agua, ácido clorhídrico 0,5-N, solución de bicarbonato sódico al 5% y de nuevo con agua. Después del secado y evaporación de la solución se obtiene el éster etílico de ácido 5-cloro-2- β -[(metilsulfonil)oxi]-propil-3-fenilisoindol-1-carboxílico de
- 20.
- 25.

punto de fusión 89°-91° C; éste se utiliza en la etapa siguiente sin ulterior purificación. Una muestra para análisis se obtiene mediante cristalización en éter/hexano; punto de fusión 91-92° C.

5. De modo análogo al expuesto anteriormente pueden prepararse los derivados de isoindol siguientes:

	<u>Amina</u>	<u>Derivado de isoindol</u>
10.	Dietanolamina	Clorhidrato de éster etílico de ácido 2-[3-[bis(2-hidroxi-etil)-amino]propil]-5-cloro-3-fenilisoindol-1-carboxílico; punto de fusión 205°-207° C (descomposición).
15.	N-metilpiperidina	Diclorhidrato de éster etílico de ácido 5-cloro-2-[3-(4-metil-1-piperacínil)propil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico; punto de fusión 260°-265° C (descomposición).
20.	Etilamina	Clorhidrato de éster etílico de ácido 2-[3-(etilamino)-propil]-5-cloro-3-fenilisoindol-1-carboxílico; punto de fusión 182°-184° C (descomposición).

20. EJEMPLO 4

25. Se trata a la temperatura del ambiente una solución de 8,4 g (0,03 mol) de toluen-4-sulfonato de plata en 80 cc de acetonitrilo con 9,5 g (0,02 mol) de éster etílico de ácido 2-(5-bromo-3,3-dimetilpentil)-5-cloro-3-fenilisoindol-1-carboxílico y luego se calienta en reflujo bajo exclusión de luz durante 3 horas. Luego se concentra la mezcla hasta sequedad bajo presión reducida y se hierve el residuo durante 2-3 minutos con 200 cc de cloruro de etileno. Después de enfriamiento se separan por filtración las sales de plata y se evapora el filtrado hasta se-

- Se disuelve inmediatamente el tosilato oleoso resultante en 80 cc de acetona, se trata con 20 cc de N-butilmetilaminay se calienta en reflujo durante 17 horas bajo exclusión de luz. Luego se filtra la solución en caliente e inmediatamente se concentra hasta sequedad. Se reparte el residuo entre 150 cc de éter y 100 cc de agua, se trata la solución etérea separada con 60 cc de ácido clorhídrico 0,5-N y se sacude a fondo la mezcla.
- 5.
- Después de enfriamiento en un baño de hielo se separa por filtración bajo succión el clorhidrato cristalizado, se lava con agua y éter y luego se disuelve en 80 cc de cloruro de metileno. Se separa la capa acuosa, se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico, se filtra y se diluye con éter en porciones hasta cuatro veces el volumen; cristaliza el clorhidrato de éster etílico de ácido 2-(5-butilmetilamino-3,3-dimetilpentil)-5-cloro-3-fenilisoindol-1-carboxílico; su punto de fusión es de 197°-199° C (descomposición). La recrystalización en cloruro de metileno/éter dá cristales casi incoloros de punto de fusión 198°-200° C (descomposición).
- 10.
- 15.
- 20.

El material de partida puede prepararse como sigue:

- Se trata bajo argón, a -10° C, una solución de 24 g (0,08 mol) de éster etílico de ácido 5-cloro-3-fenilisoindol-1-carboxílico en 480 cc de dimetilformamida con 0,16 mol de hidruro sódico (7,0 g de una dispersión al 55% en aceite mineral) y luego se agita en un baño de hielo durante 15 minutos. A ello se adicionan de una vez, a -5° C, 62 g (0,24 mol) de 1,5-dibromo-3,3-dimetilpentano,
- 25.

- luego se agita la mezcla durante 1 hora a la temperatura del ambiente y a continuación se calienta durante 18 horas a 60°C. Después del enfriamiento se vierte la mezcla en 4 litros de agua helada, se adicionan 200 g de cloruro
5. sódico y se extrae inmediatamente el producto separado con cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica, protegida de la luz diurna, con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo oleoso resultante se cro-
10. matografía sobre 1000 g de gel de sílice con cloruro de metileno en calidad de eluyente, tomándose la precaución de que el eluato quede protegido de la luz diurna. Se combinan las fracciones homogéneas, se evaporan y el residuo sólido se reprecipita en etanol. Se obtiene éster etílico
15. de ácido 2-(5-bromo-3,3-dimetilpentil)-5-cloro-3-fenilisoindol-1-carboxílico de punto de fusión 87°-88°C.

EJEMPLO 5

- Se trata una solución de 4,36 g (10 mmol) de éster
20. etílico de ácido 5-cloro-2- β [(metilsulfonyl)-oxi]propil-3-fenilisoindol-1-carboxílico en 40 cc de acetona con 10 cc de bis(2-metoxietil)amina y se hierve en reflujo durante 17 horas. Luego se concentra la mezcla hasta sequedad bajo presión reducida y se recoge el residuo en éter. Después de la acidificación con ácido clorhídrico etéreo
25. se separa por filtración bajo vacío el clorhidrato cristalizado, se seca y se reprecipita en cloruro de metileno/éter. Se obtiene clorhidrato de éster etílico de ácido 5-cloro-2- β -[bis(metoxietil)amino]propil-3-fenilisoindol-1-carboxílico; punto de fusión 120°-122°C.

- De modo análogo al expuesto en cuanto antecede, a partir de 4,36 g (10 mmol) de éster etílico de ácido 5-cloro-2- $\sqrt{3}$ -[(metilsulfonil)oxi]-propil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico y 10 cc de ciclohexilamina se obtiene un
5. clorhidrato bruto que, después de cristalización en etanol, da clorhidrato de éster etílico de ácido 2-[3-(ciclohexil-amino)propil]-5-cloro-3-fenil-isoindol-1-carboxílico de punto de fusión 212°-214° C (descomposición).

EJEMPLO 6

10. Se trata una solución de 4,36 g (10 mmol) de éster etílico de ácido 5-cloro-2- $\sqrt{3}$ -[(metilsulfonil)-oxi]-propil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico en 25 cc de triamida de ácido hexametilfosfórico con 25 cc de N-metilanilina y se calienta a 80° C durante 24 horas. Luego se evapora la
15. mezcla hasta sequedad bajo presión reducida y se trata el residuo con 250 cc de agua helada. Se recoge el precipitado oleoso en cloruro de metileno y se lava el extracto con una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta sequedad. El aceite
20. resultante se purifica mediante cromatografía sobre 150 g de óxido de aluminio (neutro: actividad Brockmann I). La elución con cloruro de metileno y la evaporación del disolvente da éster etílico de ácido 5-cloro-2-[3-N-metilanilino)-propil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico; punto de fusión 108°-110° C. La cristalización en éter/hexano da cristales casi incoloros con el mismo punto de fusión.
- 25.

Los ejemplos que siguen ilustran los preparados farmacéuticos que contienen los derivados de isoindol proporcionados por el presente invento:

EJEMPLO A

Se preparan pastillas de la composición siguiente:

	<u>Por pastilla</u>
5. Clorhidrato de éster etílico de ácido 5-cloro-2-[2-(dietilamino)-etil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico	5,46 mg
Lactosa	57,54 mg
10. Almidón de maíz	54,00 mg
Talco	2,70 mg
Estearato de magnesio	<u>0,30 mg</u>
	120,00 mg

Se mezcla cuidadosamente el derivado de isoindol con la lactosa y se tamiza una porción del almidón de maíz. Se prepara una pasta con el almidón de maíz restante y se elabora con la mezcla en polvo hasta obtener, de forma conocida, un granulado. Luego se seca el granulado. Después de adicionar los ingredientes residuales se comprimen pastillas con un peso total de 120,0 mg.

EJEMPLO B

Se preparan cápsulas de la composición siguiente:

	<u>Por cápsula</u>
25. Clorhidrato de éster etílico de ácido 5-cloro-2-[2-(dietilamino)-etil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico	5,46 mg
Lactosa	104,54 mg

Almidón de maíz	20,00 mg
Talco	9,00 mg
Estearato de magnesio	<u>1,00 mg</u>
Peso total	140,00 mg

5. Para el llenado de unas 10.000 cápsulas se prepara una cantidad de los ingredientes antes citados 10.000 veces superior. Se mezclan de forma homogénea 54,6 g del derivado de isoindol con la misma cantidad de lactosa. Esta mezcla se diluye luego adicionalmente con 109,2 g de
10. lactosa y se mezcla de nuevo de forma homogénea. Se prosigue este procedimiento de dilución hasta que se consume toda la lactosa. Luego se adiciona el almidón de maíz, el talco y el estearato de magnesio y se distribuye de forma homogénea en una máquina mezcladora apropiada. Con una
15. máquina encapsuladora se envasa la mezcla acabada en cápsulas cada una de 140 mg.

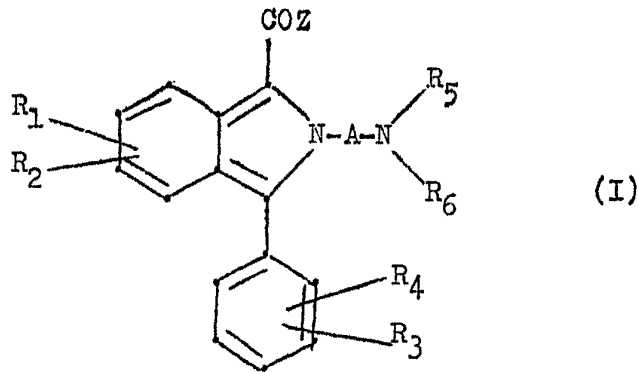
= . =

REIVINDICACIONES

20. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes suizas núm. 15795/74 del 28 -11-74 y 12342/75 del 23.9.75.

25. 1.- Un procedimiento para la preparación de derivados de isoindol, de la fórmula general
-

5.



(I)

en la que

10.

A representa un grupo de alquileo que contiene de 2 a 10 átomos de carbono,

Z representa el grupo $-OR$ o $-N \begin{matrix} R_7 \\ R_8 \end{matrix}$,

R representa un grupo de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, alilo o aralquilo,

15.

R₁, R₂, R₃ y R₄ representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo de alquilo, alcoxialquilo o trifluorometilo y

20.

R₅ y R₆ representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilo o aralquilo o

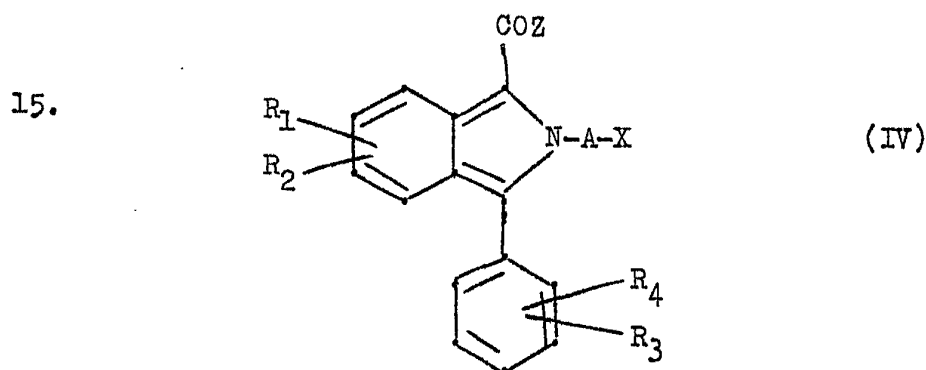
25.

R₅ y R₆ juntos representan el grupo $-(CH_2)_n$, en donde n representa un número entero comprendido entre 2 y 7, o

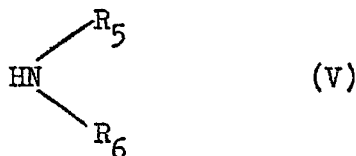
R₅ y R₆ junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados representan un anillo heterocíclico pentagonal o hexagonal conteniendo un átomo

de oxígeno o un átomo de nitrógeno adicional que puede estar substituido por un grupo de alquilo o hidroxialquilo y

5. R_7 y R_8 representan, cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo o aralquilo con la salvedad de que uno, por lo menos, de R_7 y R_8 tiene un significado distinto a un átomo de hidrógeno,
10. y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia, caracterizado porque en su realización comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general



20. en la que
A, Z, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado antes indicado y
X representa un átomo o grupo partiente,
25. con una amina de la fórmula general



en la que

R_5 y R_6 tienen el significado antes indicado, y si se desea, convertir un compuesto de la fórmula I obtenido en una sal de adición de ácido aceptable en farmacia.

5. 2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza, en calidad de material de partida, un compuesto de la fórmula IV, en donde Z representa el grupo -OR o $-N \begin{matrix} \nearrow R_7 \\ \searrow R_8 \end{matrix}$, R tiene el significado expuesto en la reivindicación 1, con la excepción de alilo y R_7 y R_8 tienen el significado expuesto en la reivindicación 1, con la salvedad de que uno de R_7 y R_8 representa un átomo de hidrógeno.

10. 3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque R_1 , R_2 , R_3 y R_4 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo de trifluorometilo.

15. 4.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque R_4 representa un átomo de hidrógeno, R_1 representa un átomo de cloro o de flúor o un grupo de trifluorometilo y R_2 y R_3 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, cloro o flúor.

20. 5.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R_5 y R_6 representan, cada uno, un grupo de alquilo, preferentemente el grupo de etilo o isopropilo.

25. 6.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque A representa el grupo de etileno o trimetileno.

7.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque Z re-

presenta el grupo -OR o -NHR₇.

8.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque R y R₇ representan, cada uno, un grupo de alquilo.

5. 9.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque R y R₇ representan cada uno el grupo de etilo o isopropilo.

10. 10.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque en una forma de realización preferente, R₄ representa un átomo de hidrógeno, R₁ representa un átomo de cloro o de flúor o un grupo de trifluorometilo, R₂ y R₃ representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, cloro o flúor, R₅ y R₆ representan, cada uno, el grupo de etilo o isopropilo, A representa el grupo de etileno o trimetileno, Z representa el grupo -OR o -NHR₇ y R y R₇ representan, cada uno, el grupo de etilo o isopropilo.

15. 11.- Un procedimiento para la preparación de derivados de isoindol.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 30 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 27 Noviembre 1975

p.a.

~~JAME ISERN~~

~~Firmado: JOSE F. NIETO~~

mpc.