



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	451295	20 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION		

RAN 4039/29-002

PATENTE DE INVENCION

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

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 442.976
------------------------	---	---

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.

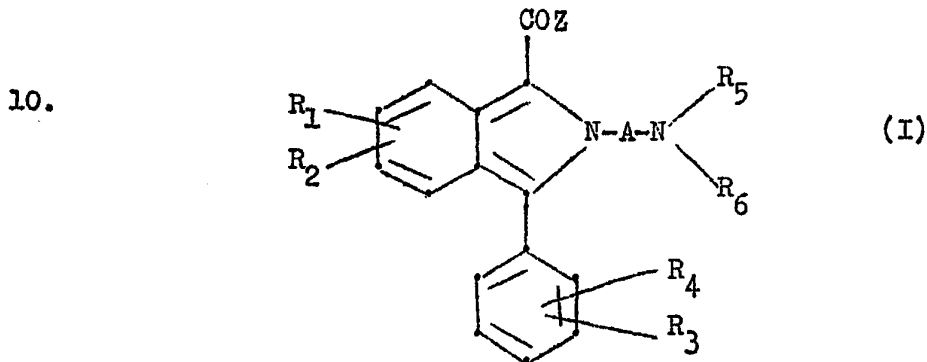
74 REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

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.

5.

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,

Z representa el grupo -OR,

20.

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

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  representan cada uno, independientemente un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo de alquilo, alcoxilo o trifluorometilo y

25.

$R_5$  y  $R_6$  representan cada uno, independientemente, un grupo de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxilalquilo, arilo o aralquilo o

$R_5$  y  $R_6$  juntos representan el grupo  $-(CH_2)_n$ , en donde

n representa un número entero comprendido entre 2 y 7, o

$R_5$  y  $R_6$  junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados representen un anillo heterocíclico

5. pentagonal o hexagonal conteniendo un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno adicional que está substituído por un grupo de alquilo, y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia.

La expresión "alquilo", tal como se utiliza

10. 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
15. "alquilenos" se refiere a grupos alquilénicos de cadena lineal o ramificada como los grupos de etileno, metil-etileno, trimetileno, tetrametileno y similares. La expresión "cicloalquilo", sola o en combinación, comprende grupos de cicloalquilo de  $C_3-C_6$  (o sea los grupos
20. de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo). El anillo heterocíclico pentagonal o hexagonal se 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, y similares. La expresión "halógeno" significa flúor,
25. 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, me-

toxifenilo y similares. 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.

5. La expresión "grupo protector" comprende grupos de acilo como grupos de alcenoilo (por ejemplo el grupo de acetilo), grupos de carbalcoxilo (por ejemplo el grupo de carbometoxilo), grupos de carbofenilalcóxilo (por ejemplo el grupo de carbobenzoxilo) y el grupo de benoilo.
10. En una modalidad preferida del presente invento,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  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 fluor o un grupo de trifluorometilo.
15. De nuevo, en una modalidad más preferida,  $R_2$  y  $R_3$  representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, cloro o fluor. 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.
20. En una ulterior modalidad preferida, A representa el grupo de etileno o trimetileno. R representa, de preferencia, un grupo de alquilo, especialmente el grupo de etilo o isopropilo.

- Como resultará evidente de cuanto precede, se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula I en donde  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno,  $R_1$  representa un átomo de cloro o fluor o un grupo de trifluorometilo,  $R_2$  y  $R_3$  representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, cloro o fluor,  $R_5$  y  $R_6$  representan, cada uno, el

grupo de etilo o isopropilo, A representa el grupo de etileno o trimetileno, y R representa el grupo de etilo o isopropilo.

Los compuestos más especialmente preferidos de

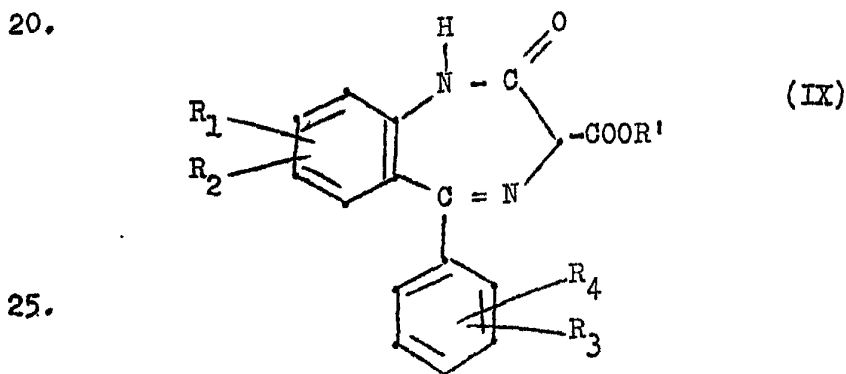
5. la fórmula I son:
- éster etílico de ácido 5-cloro-2-[2-(dietilamino)etil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico,
- éster etílico de ácido 5-cloro-2-[3-(dietilamino)propil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico,
10. éster etílico de ácido 5-cloro-3-(p-clorofenil)-2-[2-(dietilamino)etil]-isoindol-1-carboxílico,
- éster etílico de ácido 5,7-dicloro-2-[2-(dietilamino)etil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico,

Otros compuestos preferidos de la fórmula I son:

15. éster etílico de ácido 5-cloro-2-[2-(dibutilamino)etil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico,
- éster bencílico 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,
20. éster etílico de ácido 5-cloro-2-[2-(diisopropilamino)etil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico,
- éster isopropílico de ácido 5-cloro-2-[2-(dietilamino)etil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico,
25. 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,
- éster etílico de ácido 3-(p-clorofenil)-2-[2-(dietilamino)

- etil]-isoindol-1-carboxílico,  
éster etílico de ácido 2-[3-(butilmetilamino)propil]-5-  
-cloro-3-fenilisoindol-1-carboxílico,  
éster etílico de ácido 5-cloro-3-(3,4-diclorofenil)-2-[2-  
5. -(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,  
10. éster etílico de ácido 5-cloro-2-[3-[bis(metoxietil)-ami-  
no]propil]-3-fenil-isoindol-1-carboxílico, y  
éster etílico de ácido 5-cloro-2-[3-(N-metilanilino)-pro-  
pil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico.

- Según el procedimiento proporcionado por el pre-  
15. 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 derivado de benzodiazepina de la fórmula  
general



en la que

R', R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el significado antes indicado,

con una base fuerte y un compuesto de la fórmula VII



5. en la que

$\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ , A y X 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.

10. La reacción de un derivado de benzodiazepina de la fórmula IX con una base fuerte y un compuesto de la fórmula VII se lleva a cabo según métodos de por sí conocidos en presencia de un disolvente orgánico inerte tal como dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, triamida de ácido hexametilfosfórico y similares. El disolvente preferido es
15. la dimetilformamida. La reacción se lleva a cabo en una atmósfera de gas inerte, de preferencia bajo nitrógeno, a una temperatura comprendida entre unos  $-20^{\circ}\text{C}$  y  $100^{\circ}\text{C}$ , de preferencia entre unos  $50^{\circ}\text{C}$  y  $80^{\circ}\text{C}$ . Las bases fuertes apropiadas para esta reacción incluyen el hidruro sódico, tercibutilato potásico y similares.
- 20.

Los compuestos de la fórmula I son básicos y 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.

25.

- 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 actividad anoréctica se demuestra administrando per os
5. 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 arábica 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<sub>65</sub> la dosis en mg/kg con la que el preparado reduce el consumo de alimento al 65 % del de los testigos. Así, por ejemplo, el
10. éster etílico de ácido 5-cloro-2-[2-(dietilamino)-etil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico (derivado A) presenta una DE<sub>65</sub> de 42 mg/kg; el éster etílico de ácido 5-cloro-2-[3-(dietilamino)-propil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico (derivado B) presenta una DE<sub>65</sub> 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<sub>65</sub> de 27 mg/kg. Los índices de toxicidad (DL<sub>50</sub>) se determinaron en el ratón por métodos estandarizados y fueron para los derivados A y B de 1250 mg/kg y para el deri-
- 15.
- 20.
- 25.

vado 0 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,
5. 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
10. 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.
15. 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 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
20. 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.

EJEMPLO 1

Bajo nitrógeno y a  $-10^{\circ}\text{C}$ , se trata con 0,25 moles de hidruro sódico (11,0 g de una dispersión al 55% en aceite mineral) una solución de 28,5 g (0,1 mol) de 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fonil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 400 cc de dimetilformamida y se la agita durante 15 minutos a la misma temperatura. Luego, a temperatura entre  $-10^{\circ}\text{C}$  y  $-5^{\circ}\text{C}$  se trata la suspensión con una solución de 35,5 g (0,3 moles) de carbonato de dietilo en 50 cc de dimetilformamida. Se agita la mezcla, primeramente a  $20^{\circ}\text{C}$  durante una hora y luego a  $60^{\circ}\text{C}$  durante cuatro horas, y se la deja reposar durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno, a la temperatura del ambiente.

En un segundo matraz se disuelven 2,3 g de sodio en 80 cc de etanol y a  $0^{\circ}\text{C}$  se trata la solución con 34,5 g (0,2 moles) de clorhidrato de cloruro de 2-dietilaminoetilo; después de diluir con 50 cc de dimetilformamida y de agitar durante 30 minutos en un baño de hielo, se instila la suspensión final así obtenida, a  $0^{\circ}-2^{\circ}\text{C}$  y en el curso de 15 a 20 minutos, en la mezcla reaccional preparada según el párrafo precedente. A continuación se agita la mezcla durante 30 minutos a  $20^{\circ}\text{C}$ , se calienta durante 3 horas a  $60^{\circ}\text{C}$  y se vierte en 4 litros de agua helada. Después de agregar 200 g de cloruro sódico, se extrae inmediatamente con cloruro de metileno el producto oleoso segregado. La fase orgánica, resguardada de la luz del día, se lava con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta sequedad, bajo presión reducida. El aceite que queda se disuelve luego en

- 200 cc de éter, se trata con 280 cc de ácido clorhídrico 0,5-N y se sacude bien. Después del enfriamiento en un baño de hielo, se separa por filtración bajo succión el clorhidrato cristalizado, se le lava con agua y con éter y se le disuelve a continuación en 500 cc de cloruro de metileno. Luego se separa la fase acuosa, se seca sobre sulfato sódico la fase orgánica, se la filtra y se la trata en porciones con 350 cc de éter. Se obtiene clorhidrato de éster etílico de ácido 5-cloro-2-[2-(dietilamino)etil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico, de punto de fusión 248<sup>o</sup>-250<sup>o</sup> C (descomposición).

De modo análogo a cuanto se ha expuesto anteriormente pueden prepararse los derivados de isoindol siguientes:

	<u>Ester de ácido carbónico</u>	<u>Derivados de isoindol</u>
15.	Dibencil-carbonato	Clorhidrato de éster bencílico de ácido 5-cloro-2-[2-(dietilamino)etil]-3-fenil-isoindol-1-carboxílico, de punto de fusión 236 <sup>o</sup> C (descomposición).
20.	Diisobutil-carbonato	Clorhidrato de éster isobutílico de ácido 5-cloro-2-[2-(dietilamino)etil]-3-fenil-isoindol-1-carboxílico, de punto de fusión 253 <sup>o</sup> C (descomposición)
25.	Dialil-carbonato	Clorhidrato de éster alílico de ácido 5-cloro-2-[2-(dietilamino)etil]-3-fenil-isoindol-1-carboxílico, de punto de fusión 252 <sup>o</sup> C (descomposición).
	Dihexil-carbonato	Clorhidrato de éster hexílico de ácido 5-cloro-2-[2-(dietilamino)etil]-3-fenil-isoindol-1-carboxílico, de punto de fusión 192 <sup>o</sup> C (descomposición).

- |    |                            |  |
|----|----------------------------|--|
|    | Diciclohexil-carbonato     | Clorhidrato de éster ciclohexílico de ácido 5-cloro-2-[2-(diethylamino)etil]-3-fenil-isoindol-1-carboxílico, de punto de fusión 276° C (descomposición).   |
| 5. | Bis(2-metoxietil)carbonato | Clorhidrato de éster 2-metoxietílico de ácido 5-cloro-2-[2-(diethylamino)etil]-3-fenil-isoindol-1-carboxílico, de punto de fusión 227° C (descomposición). |

EJEMPLO 2

10. Bajo nitrógeno y a -10° C se trata con 0,33 moles de hidruro sódico (14,4 g de una dispersión al 55% en aceite mineral) una solución de 27,2 g (0,08 moles) de éster etílico de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico en 480 cc de dimetilformamida y se la agita durante 15 minutos a la misma temperatura.
15. Luego, a temperatura de -10° C a -5° C se añaden a esta mezcla 27,2 g (0,16 moles) de clorhidrato de cloruro de 2-diethylaminoetilo; luego se agita la mezcla durante 1 hora a la temperatura del ambiente y a continuación se calienta a 60° C durante 3 horas. Después del enfriamiento se vierte la mezcla reaccional; agitando, en 4 litros de agua helada;
20. se añaden 200 g de cloruro sódico y se separa por decantación del precipitado oleoso. Se disuelve éste inmediatamente en cloruro de metileno y la solución orgánica, resguardada de la luz del día, se lava con una solución acuosa saturada del cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico.
25. y se concentra hasta sequedad. El aceite que queda se disuelve en 100 cc de éter y se filtra; el filtrado se trata con 180 cc de ácido clorhídrico 0,5-N y se sacude bien. Después del enfriamiento en un baño de hielo, se separa

por filtración el clorhidrato cristalizado, se le lava con agua y con éter y se le disuelve en 200 cc de cloruro de metileno. Después de separar la fase acuosa, se seca sobre sulfato sódico la solución de cloruro de metileno, se

5. la filtra y se la trata en porciones con 150 cc de éter. Se obtiene clorhidrato de éster etílico de ácido 5-cloro-2--[2-(dietilamino)-etil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico, de punto de fusión 248°-250° C (descomposición).

De manera análoga a la descrita antes pueden

10. prepararse los derivados de isoindol siguientes:

<u>Agente de alquilación</u>	<u>Derivado de isoindol</u>
15. Cloruro de 3-dietilamino-1-propilo	Clorhidrato de éster etílico de ácido 5-cloro-2-[3-(dietilamino)-propil]-3-fenil-isoindol-1-carboxílico, de punto de fusión 203°-206° C (descomposición)
Cloruro de 2-diisopropilamino-etilo	Clorhidrato de éster etílico de ácido 5-cloro-2-[2-(diisopropilamino)-etil]-3-fenil-isoindol-1-carboxílico, de punto de fusión 237°-239° C (descomposición)
20. Cloruro de etilbencilamino-etilo	Clorhidrato de éster etílico de ácido 2-[2-(etilbencilamino)-etil]-5-cloro-3-fenilisoindol-1-carboxílico, de punto de fusión 210°-213° C (descomposición)

EJEMPLO 3

Procediendo de la manera que se ha descrito en el

25. Ejemplo 2, se hacen reaccionar 27,2 g (0,08 moles) de éster etílico de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico con 27,2 g (0,16 moles) de clorhidrato de N-(2-cloroetil)-pirrolidina. Después del enfriamiento se vierte la mezcla en 4 litros de agua helada

- da, se añaden 200 g de cloruro sódico y se extrae inmediatamente con cloroformo el producto segregado. La fase orgánica, resguardada de la luz del día, se lava con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta sequedad. El aceite que queda se recoge en éter y la solución filtrada se sacude con un exceso de ácido clorhídrico 0,5-N. Se alcaliniza con hidróxido amónico 2-N la fase acuosa límpida, se extrae con cloroformo la base liberada y el extracto se seca sobre sulfato sódico y luego se evapora hasta sequedad. El aceite que queda se cromatografía en 700 g de gel de sílice con acetato de etilo como eluente. Se combinan las fracciones homogéneas, se concentra, se recogen en éter y se tratan con exceso de ácido clorhídrico etéreo.
5. Se separa por filtración el clorhidrato y se le lava con agua. Después de recristalización a partir de cloruro de metileno/éter se obtiene clorhidrato de éster etílico de ácido 5-cloro-3-fenil-2-[2-(1-pirrolidinil)-etil]-isoindol-1-carboxílico, de punto de fusión 187°-190° C (descomposición).
10. Se separa por filtración el clorhidrato y se le lava con agua. Después de recristalización a partir de cloruro de metileno/éter se obtiene clorhidrato de éster etílico de ácido 5-cloro-3-fenil-2-[2-(1-pirrolidinil)-etil]-isoindol-1-carboxílico, de punto de fusión 187°-190° C (descomposición).
15. Se separa por filtración el clorhidrato y se le lava con agua. Después de recristalización a partir de cloruro de metileno/éter se obtiene clorhidrato de éster etílico de ácido 5-cloro-3-fenil-2-[2-(1-pirrolidinil)-etil]-isoindol-1-carboxílico, de punto de fusión 187°-190° C (descomposición).
20. Se separa por filtración el clorhidrato y se le lava con agua. Después de recristalización a partir de cloruro de metileno/éter se obtiene clorhidrato de éster etílico de ácido 5-cloro-3-fenil-2-[2-(1-pirrolidinil)-etil]-isoindol-1-carboxílico, de punto de fusión 187°-190° C (descomposición).

De manera análoga a la descrita en lo que precede pueden prepararse los derivados de isoindol siguientes:

<u>Agente de alquilación</u>	<u>Derivado de isoindol</u>
25. Cloruro de dimetilamino- etilo	Clorhidrato de éster etílico de ácido 5-cloro-2-[2-(dimetilamino)-etil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico, de punto de fusión 192°-194° C (descomposición)
2-cloro-1-dimetilamino- -propano	Clorhidrato de éster etílico de ácido 5-cloro-2-[2-(dimetilamino)propil]-3-fenil-isoindol-1-carboxílico, de punto de fusión

251°-253° C (descomposición).

EJEMPLO 4

De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 2 se obtiene, a partir de 14,3 g (0,04 moles) de éster isopropílico de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico y 13,6 g (0,08 moles) de clorhidrato de cloruro de 2-dietilaminoetilo, un producto bruto sólido que, después de recristalizado en cloruro de metileno/éter, da clorhidrato de éster isopropílico de ácido 5-cloro-2-[2-(dietilamino)-etil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico, de punto de fusión 256°-260° C (descomposición).

El material de partida puede prepararse del modo siguiente:

Se tratan con 14 g (0,25 moles) de metilato sódico 500 cc de propanol-(2); se excluye por concentración en vacío hasta la mitad del volumen el metanol formado y se diluye con 250 cc de cloruro de metileno la suspensión obtenida. Luego se añaden 34,2 g (0,1 mol) de éster etílico de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico y a continuación se agita la mezcla durante 40 minutos a 25° C. Se acidifica con ácido acético glacial la solución anaranjada y se la evapora hasta sequedad, bajo presión reducida. El residuo se distribuye entre agua y cloroformo; se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se la seca sobre sulfato sódico y se la concentra hasta sequedad. Se tritura con éter el producto bruto sólido, se filtra, se lava con éter y se recristaliza de cloruro de metileno/éter. Se obtiene éster isopropílico de ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-

-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico, de punto de fusión 234°-238° C (descomposición).

EJEMPLO 5

- De manera análoga a la indicada en el ejemplo 2
5. se obtiene, por reacción de 27,2 g (0,08 moles) de éster etílico de ácido 8-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico con 27,2 g (0,16 moles) de clorhidrato de cloruro de dietilaminoctilo, clorhidrato de éster etílico de ácido 6-cloro-2-[2-(dietilamino)etil]-3-fenilisoindol-1-carboxílico, que después de recristalización a partir de cloruro de metileno/éter funde a 231°-234° C (descomposición).
- 10.

El material de partida puede prepararse del modo siguiente:

15. Se trata en porciones con 30 g de pentacloruro de fósforo una suspensión, enfriada hasta -20° C, de 45,0 g (0,16 moles) de 2-carbetoxi-N-(benciloxicarbonil)-glicina en 120 cc de cloruro de metileno seco y se agita durante 30 minutos a temperatura de -20° C a -10° C. A la solución
20. que entonces se ha vuelto límpida se añade, a la misma temperatura, una solución de 27,7 g (0,12 moles) de 2-amino-4-clorobenzofenona y 1 cc de dimetilformamida en 120 cc de cloruro de metileno seco. Luego se concentra la mezcla reaccional a 40-45° C y con presión reducida. Se distribuye
25. el residuo entre cloruro de metileno y solución acuosa de soda al 10 %, se seca sobre sulfato sódico la fase de cloruro de metileno y se evapora hasta sequedad. Se obtiene una resina de color rojizo, constituida por 2'-benzoil-2-[(benciloxicarbonil)amino]-2-carbetoxi-5'-cloroacetanilida

- bruta, que luego se hace reaccionar inmediatamente con 130 cc de una solución al 33% de ácido bromhídrico en ácido acético glacial. Después de 90 minutos de agitación a la temperatura del ambiente, se concentra a 45°C la solución
5. obtenida y se distribuye entre agua y éter el residuo oleo-  
co. Se alcaliniza débilmente la solución acuosa con bicar-  
bonato sódico sólido, mientras se refrigera con hielo. Se  
extrae con cloruro de metileno la base precipitada y los  
extractos se secan sobre sulfato sódico y se evaporan has-  
ta sequedad. El aceite que queda se disuelve en una mezcla  
10. de 180 cc de tolueno y 180 cc de ácido acético glacial y se  
calienta durante 90 minutos a 80°C. Se concentra la solu-  
ción hasta obtener un aceite y se cristaliza éste de éter,  
con lo cual se obtiene éster etílico de ácido 8-cloro-2,3-  
15. dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico,  
de punto de fusión 214°-217°C (descomposición). La recrís-  
talización a partir de acetonitrilo no aumenta el punto de  
fusión.

- De manera análoga a la descrita en cuanto prece-  
20. de pueden prepararse los derivados de isoindol siguientes:

<u>Derivado benzodiazepínico</u>	<u>Derivado de isoindol</u>
25. Ester etílico del ácido 7- cloro-5-(p-clorofenil)- -2,3-dihidro-2-oxo-1H-1,4- -benzodiazepin-3-carboxí- lico, de punto de fusión 189°-192°C (descomposición)	Clorhidrato del éster etí- lico de ácido 5-cloro-3- -(p-clorofenil)-2-[2-(die- tilamino)etil]-isoindol- -1-carboxílico, de punto de fusión 225°-228°C (descomposición)
Ester etílico del ácido 7,9- -dicloro-2,3-dihidro-2-oxo- -5-fenil-1H-1,4-benzodia- zepin-3-carboxílico, de pun- to de fusión 182°-184°C (descomposición)	Clorhidrato del éster etí- lico de ácido 5,7-dicloro -2-[2-(dietilamino)etil]- -3-fenilisoindol-1-carbo- xílico, de punto de fu- sión 197°-199°C (descom- posición)

- |     |  |  |
|-----|--|--|
| 5.  | Ester etílico del ácido 7-cloro-5-(o-fluorofenil)-2,3-dihidro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico, de punto de fusión 192 <sup>o</sup> -194 <sup>o</sup> C (descomposición) | Clorhidrato del éster etílico de ácido 5-cloro-2-[2-(dietilamino)-etil]-3-(o-fluorofenil)-isoindol-1-carboxílico, de punto de fusión 228 <sup>o</sup> -230 <sup>o</sup> C (descomposición) |
|     | Ester etílico del ácido 7-fluoro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico, de punto de fusión 226 <sup>o</sup> -230 <sup>o</sup> C (descomposición)          | Clorhidrato del éster etílico de ácido 2-[2-(dietilamino)-etil]-5-fluoro-3-fenilisoindol-1-carboxílico, de punto de fusión 238 <sup>o</sup> -240 <sup>o</sup> C (descomposición)           |
| 10. | Ester etílico del ácido 5-(p-clorofenil)-2,3-dihidro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico, de punto de fusión 223 <sup>o</sup> -227 <sup>o</sup> C (descomposición)          | Clorhidrato del éster etílico de ácido 3-(p-clorofenil)-2-[2-(dietilamino)etil]-isoindol-1-carboxílico, de punto de fusión 202 <sup>o</sup> -204 <sup>o</sup> C (descomposición)           |
| 15. | Ester etílico del ácido 2,3-dihidro-7-metil-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico, de punto de fusión 229 <sup>o</sup> -231 <sup>o</sup> C (descomposición)           | Clorhidrato del éster etílico de ácido 2-[2-(dietilamino)-etil]-5-metil-3-fenilisoindol-1-carboxílico, de punto de fusión 242 <sup>o</sup> -244 <sup>o</sup> C (descomposición)            |
| 20. | Ester etílico del ácido 2,3-dihidro-2-oxo-5-p-tolil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico, de punto de fusión 189 <sup>o</sup> -191 <sup>o</sup> C (descomposición)                 | Clorhidrato del éster etílico de ácido 2-[2-(dietilamino)-etil]-3-p-tolilisoindol-1-carboxílico, de punto de fusión 200 <sup>o</sup> -202 <sup>o</sup> C (descomposición)                  |
|     | Ester etílico del ácido 2,3-dihidro-7-metil-2-oxo-5-p-tolil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico, de punto de fusión 216 <sup>o</sup> -220 <sup>o</sup> C (descomposición)         | Clorhidrato del éster etílico de ácido 2-[2-(dietilamino)etil]-5-metil-3-p-tolilisoindol-1-carboxílico, de punto de fusión 235 <sup>o</sup> -238 <sup>o</sup> C (descomposición)           |
| 25. | Ester etílico del ácido 2,3-dihidro-5-(p-metoxifenil)-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico, de punto de fusión 187 <sup>o</sup> -192 <sup>o</sup> C (descomposición)         | Clorhidrato del éster etílico de ácido 2-[2-(dietilamino)-etil]-3-(p-metoxifenil)-isoindol-1-carboxílico, de punto de fusión 188 <sup>o</sup> -191 <sup>o</sup> C (descomposición).        |

EJEMPLO 6

De modo análogo al expuesto en el ejemplo 1, a

- partir de 7-cloro-5-(3,4-diclorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, carbonato dietílico y clorhidrato de cloruro de 2-dietilaminoetilico se obtiene un producto bruto sólido que, después de recristalización en
5. cloruro de metileno/éter, dá clorhidrato de éster etílico de ácido 5-cloro-3-(3,4-diclorofenil)-2-[2-(dietilamino)-etil]isoindol-1-carboxílico de punto de fusión 227<sup>o</sup>-229<sup>o</sup>C (descomposición).

EJEMPLO 7

10. De modo análogo al descrito en el ejemplo 4 a partir de 1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-7-trifluorometil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, carbonato dietílico y clorhidrato de cloruro 2-dietilaminoetilico se obtiene un producto bruto sólido que, después de recristalización en
15. cloruro de metileno/éter, dá clorhidrato de éster etílico de ácido 2-[2-(dietilamino)etil]-3-fenil-5-trifluorometil-isoindol-1-carboxílico de punto de fusión 225<sup>o</sup>-227<sup>o</sup>C (descomposición).

- Los ejemplos que siguen ilustran los preparados farmacéuticos que contienen los derivados de isoindol proporcionados por el presente invento:
- 20.

EJEMPLO A

Se preparan pastillas de la composición siguiente:

25.

Por pastilla

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

5,46 mg



- ta mezcla se diluye luego adicionalmente con 109,2 g de 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 máquina encapsuladora se envasa la mezcla acabada en cápsulas cada una de 140 mg.

= . =

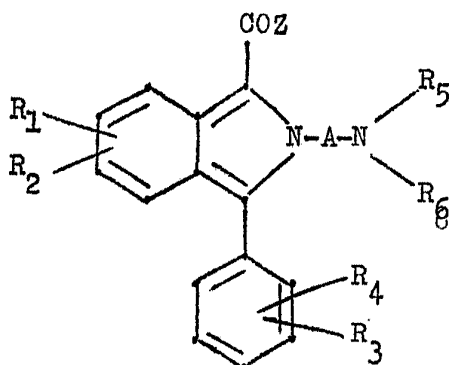
10.

REIVINDICACIONES

- Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones como divisionales de la demanda de patentes española nº 442.976 depositada el 27 de Noviembre de 1975, con prioridad de las demandas de patentes suizas núms. 15795/74 del 28-11-74 y 12342/75 del 23.9.75.

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

20.



25.

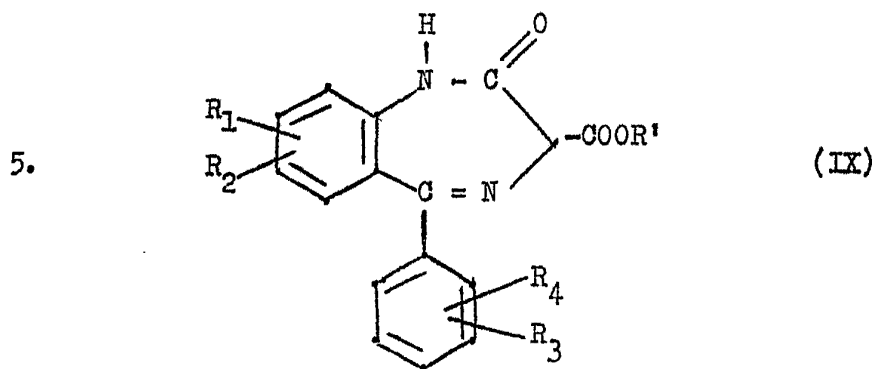
en la que

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

- Z representa el grupo -OR
- R representa un grupo de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, o aralquilo,
5.  $R_1, R_2, R_3$  y  $R_4$  representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo de alquilo, alcoxialquilo o trifluorometilo y
10.  $R_5$  y  $R_5$  representan cada uno, independientemente, un grupo de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, arilo o aralquilo o
15.  $R_5$  y  $R_6$  juntos representan el grupo  $-(CH_2)_n-$ , en donde n representa un número entero comprendido entre 2 y 7, o
20.  $R_5$  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 esté substituído por un grupo de alquilo, y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia, caracterizado porque en su realización comprende hacer reaccionar un derivado de benzodiazepina de la fórmula general

25.





10. en la que  
 R<sup>1</sup>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el significado antes  
 indicado,  
 con una base fuerte y un compuesto de la fórmula VII,



- en la que  
 R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, A y X tienen el significado antes indicado y  
 si se desea, convertir un compuesto de la fórmula I. obteni-  
 do en una sal de adición de ácido aceptable en farmacia.

20. 2.- Un procedimiento, de conformidad con la rei-  
 vindicación 1, caracterizado porque R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> repre-  
 sentan, cada uno, un átomo de hidrógeno o de halógeno o un  
 grupo de trifluorometilo.
25. 3.- Un procedimiento, de conformidad con la rei-  
 vindicación 2, caracterizado porque R<sub>4</sub> representa un átomo  
 de hidrógeno, R<sub>1</sub> representa un átomo de cloro o de flúor  
 o un grupo de trifluorometilo y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan, cada  
 uno, un átomo de hidrógeno, cloro o flúor.

4.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque  $R_5$  y  $R_6$  representan, cada uno, un grupo de alquilo, preferentemente el grupo de etilo o isopropilo.

5. 5.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque A representa el grupo de etileno o trimetileno.

10. 6.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R representa un grupo de alquilo, preferentemente el grupo de etilo o isopropilo.

15. 7.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque en una realización preferente  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno,  $R_1$  representa un átomo de cloro o de flúor o un grupo de trifluorometilo,  $R_2$  y  $R_3$  representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, cloro o flúor,  $R_5$  y  $R_6$  representan, cada uno, el grupo de etilo o isopropilo, A representa el grupo de etileno o trimetileno, Z representa el grupo  $-OR$  o  $-NHR_7$  y R y  $R_7$  representan, cada uno, el grupo de etilo o isopropilo.

20. 9.- Un procedimiento para la preparación de derivados de isoindol.

25. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 24 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 7 SET. 1976  
p.a. J. M. IBERN

mpc.

Firmado: JOSE F. NIETO