

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)	471.126	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	

Cóncedido el Registro de acuerdo con los datos que figura en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
7917/77	28 de junio de 1.977	SUIZA

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	

(64) TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE ISOINDOLINA.

(71) SOLICITANTE (S)
SANDOZ, A.G.

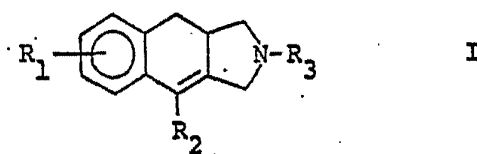
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Basilea, Suiza.

(72) INVENTOR (ES)
Dr. Roland Achini., Dr. Wolfgang Oppolzer., Dr. Emil Pfenninger

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos de fórmula I,



en donde R_1 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

R_2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

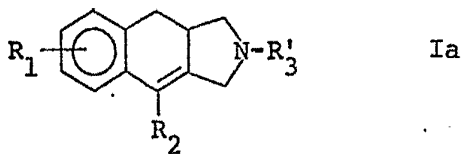
R_3 es hidrógeno o alquilo de 1 ó 2 átomos de carbono,

y sus sales de adición de ácido.

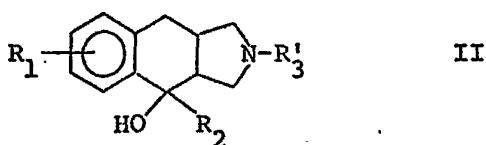
En la fórmula que antecede, R_2 como grupo alquilo significa particularmente etilo o metilo, muy particularmente metilo. R_2 y R_3 , independientemente, significan preferentemente hidrógeno o metilo.

De acuerdo con la invención se obtienen

los compuestos de fórmula Ia,

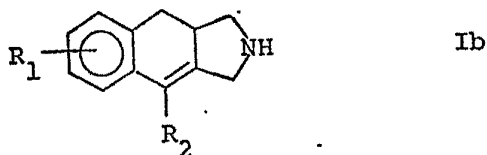


en donde R_3^1 es alquilo de 1 ó 2 átomos de carbono,
y sus sales de adición de ácido, mediante deshidrata-
ción de compuestos de fórmula II,

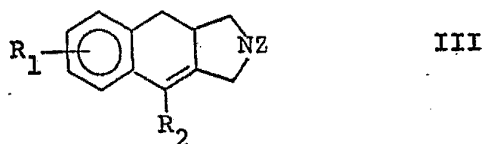


y, si se desea, se convierten los compuestos resultan-
tes de fórmula Ia en sus sales de adición de ácido.
Esta deshidratación puede llevarse a cabo de acuerdo
con métodos de por sí conocidos, por ejemplo en presen-
cia de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico o de
un ácido orgánico fuerte tal como ácido trifluoacético
o con anhídrido de ácido acético, cloruro de tionilo
u oxiclорuro de fósforo, facultativamente a una tempe-
ratura elevada, por ejemplo a la temperatura de ebulli-
ción de la mezcla de la reacción.

De acuerdo con la invención se obtienen
los compuestos de fórmula Ib,



mediante separación del grupo protector Z de compuestos de fórmula III,



en donde Z es un grupo acilo capaz de ser dissociado, y, si se desea, se convierten los compuestos resultantes de fórmula Ib en sus sales de adición de ácido.

Z significa preferentemente un grupo R_4SO_2 ó R_5CO , en donde

R_4 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo o p-tolilo, y

R_5 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CF_3 , fenilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, fenoxi o benciloxi.

La separación del grupo Z de los compuestos de fórmula III de acuerdo con la invención puede

llevarse a cabo de acuerdo con métodos de por sí conocidos.

La separación de un grupo R_5CO se efectúa preferentemente mediante hidrólisis ácida o básica.

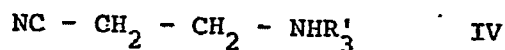
5 La hidrólisis ácida puede efectuarse, por ejemplo, con una solución 1 a 5 normal de un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio o de potasio. Un disolvente adecuado es, por ejemplo, un alcohol inferior; especialmente adecuados son: metanol y etanol. Cuando R_5CO significa un grupo acilo que puede disociarse fácilmente, por ejemplo el grupo trifluoroacetilo o el grupo benciloxicarbonilo, entonces puede efectuarse la hidrólisis a temperatura ambiente o a una temperatura ligeramente elevada. En tal caso la hidrólisis queda finalizada después de aprox. media hora a 10 aprox. 2 horas. Cuando R_5CO es un grupo acilo que se disocia con menos facilidad, por ejemplo el grupo etoxicarbonilo, entonces es conveniente trabajar con calentamiento, preferiblemente a la temperatura de reflujo de la mezcla de la reacción. En tal caso la 15 reacción tiene una duración de aprox. 10 a 20 horas. La hidrólisis ácida puede efectuarse, por ejemplo, con ácido clorhídrico 2 normal, convenientemente a una 20 temperatura elevada, preferentemente a la temperatura

de reflujo de la mezcla. Cuando Z es un grupo R_4SO_2 , entonces este grupo puede ser disociado bajo condiciones reductivas - en forma análoga a métodos conocidos - por ejemplo con dihidro-bis-(2-metoxietoxi)-aluminato sódico, o hidrolíticamente, por ejemplo con fenol en ácido bromhídrico al 40%/ácido acético.

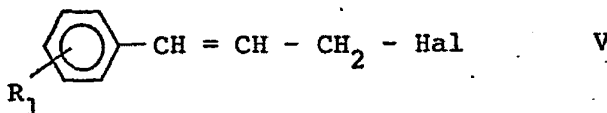
Los compuestos de fórmula I de la invención pueden existir en forma de bases libres o de sus sales de adición de ácido. Las bases libres pueden ser convertidas en sus sales de adición de ácido en forma de por sí conocida y viceversa. Así, los compuestos de fórmula I pueden formar sales de adición de ácido, por ejemplo con ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, o con ácidos orgánicos tales como el ácido maleico.

Los compuestos de partida de fórmula II pueden obtenerse, por ejemplo, como sigue:

a) Alquilación de una amina de fórmula IV,

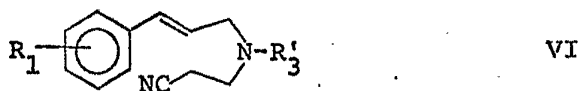


con un halogenuro de cinamilo de fórmula V,

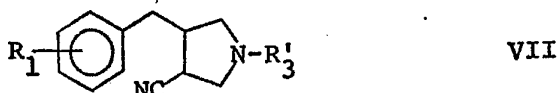


en presencia de una base, por ej. NaOH, o en un
 exceso de la amina de fórmula IV. La alquilación
 en presencia de NaOH se efectúa preferentemente en
 una mezcla de agua/cloruro de metileno con la adi-
 5 ción de un catalizador de transferencia de fases
 tal como bromuro de bencil-tri(n-butil)amonio.

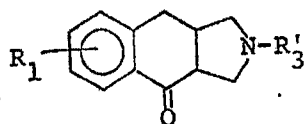
b) Ciclización del compuesto resultante de
 fórmula VI,



con una base, por ej. NaH en triamida de ácido
 10 hexametilfosfórico, o NaOC₂H₅ en dimetilformamida.
 para obtener un compuesto de fórmula VII,

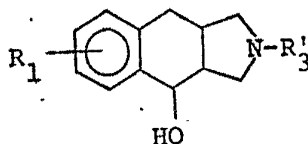


c) Hidrólisis y ciclización del compuesto de
 fórmula VII en presencia de un ácido, por ejemplo
 ácido polifosfórico, para obtener un compuesto de
 15 fórmula VIII,



VIII

- d) 1) cuando R_2 es hidrógeno: reducción de la cetona de fórmula VIII al alcohol de fórmula IXa,



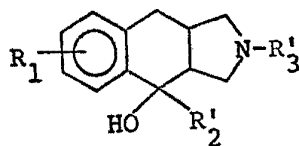
IXa

por ejemplo con hidruros de metal complejos, tales como LiAlH_4 o NaBH_4 en un disolvente adecuado, como por ejemplo éter o tetrahidrofurano o etanol;

5

- 2) cuando R_2 es alquilo: reacción con un compuesto organometálico, por ejemplo $\text{R}'_2\text{MgHal}$ o $\text{R}'_2\text{Li}$, en donde R'_2 es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y subsiguiente hidrólisis al alcohol de fórmula IXb,

10

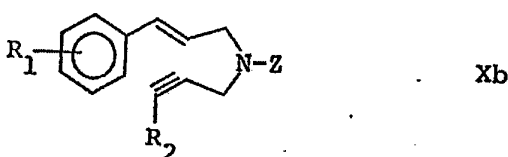
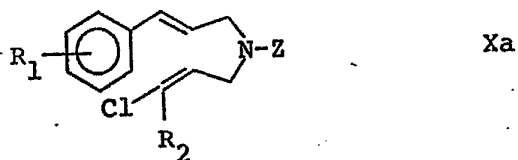


IXb

Los compuestos de fórmulas IV y V son conocidos o pueden ser producidos de acuerdo con méto-

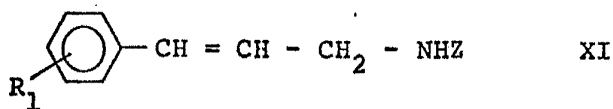
dos de por sí conocidos.

Los compuestos de partida de fórmula III pueden ser obtenidos, por ejemplo, mediante cicloadición térmica de un compuesto de fórmula Xa,

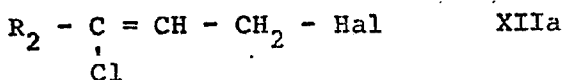


10 Esta ciclización térmica puede efectuarse en un disolvente orgánico inerte que preferentemente tiene un alto punto de ebullición, por ejemplo diclorobenceno. Se trabaja convenientemente en ausencia de oxígeno a 160 - 190°C.

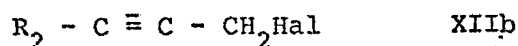
Los compuestos de fórmulas Xa y Xb se obtienen, por ejemplo, mediante alquilación de un compuesto de fórmula XI,



con un compuesto de fórmula XIIa,



o de fórmula XIIb,



por ejemplo; en presencia de NaH en triamida de ácido hexametilfosfórico.

5 Los compuestos de fórmulas XI, XIIa y XIIb son conocidos o pueden producirse de acuerdo con métodos de por sí conocidos.

10 Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacológicamente tolerables se caracterizan por propiedades farmacodinámicas interesantes y, por lo tanto, pueden ser usados como medicamentos. Los compuestos exhiben particularmente propiedades antiagresivas. Los efectos antiagresivos pueden ser comprobados en ensayos con animales, por ejemplo con ratones, por un amortiguamiento del comportamiento agresivo causado por el aislamiento.

15

Debido a sus propiedades inhibitoras de la agresión los compuestos pueden ser usados para el tratamiento de condiciones de excitación agresiva, por

ejemplo para amortiguar el comportamiento agresivo de psicopatas y de imbéciles. La dosis que se deberá emplear variará naturalmente dependiendo del tipo de compuesto, del modo de administración y de la condición que se va a tratar. Sin embargo, generalmente se obtienen resultados satisfactorios con una dosis de aprox. 0,015 a 10 mg/kg de peso corporal. De ser necesario, esta dosis puede administrarse en dos a cuatro porciones o también en forma de preparación de acción retardada. Para mamíferos grandes, la dosis diaria es de aprox. 1 a 30 mg. Así, las dosis parciales, por ejemplo para aplicación oral, contienen de aprox. 0,25 a 15 mg de los compuestos de fórmula I, aparte de materiales de soporte sólidos o líquidos.

Además, los compuestos, a dosis altas, también poseen propiedades depresoras centrales. Los efectos depresores centrales pueden comprobarse en ensayos con animales, por ejemplo en ratones, al medirse la actividad motora en el ensayo de trepar.

Debido a sus efectos depresores centrales, los compuestos pueden ser usados en la psiquiatría para el tratamiento de condiciones de excitación. Las dosis que se empleen variarán naturalmente dependiendo del tipo de

compuesto, del modo de administración y de la condición que se va a tratar. Sin embargo, generalmente se obtienen resultados satisfactorios con una dosis de aprox. 0,15 a 100 mg/kg de peso corporal. De ser necesario, esta dosis puede administrarse en dos a cuatro porciones o también en forma de preparación de acción retardada. Para mamíferos grandes, la dosis diaria es de aprox. 10 a 200 mg. Así, las dosis parciales, por ejemplo para aplicación oral, contienen de aprox. 2,5 a 100 mg de los compuestos de fórmula I, aparte de materiales de soporte sólidos o líquidos.

La invención también se relaciona con medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I. Estos medicamentos, por ejemplo una solución o una tableta, pueden ser producidos de acuerdo con métodos conocidos, usando los materiales de soporte y adyuvantes usuales.

En los ejemplos siguientes todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

EJEMPLO 1: Clorhidrato de 6-cloro-9,9a-dihidro-2,4-dimetilbenz[f]isoindolina

Una solución de 14 g de 6-cloro-3a,4,9,9a-tetrahydro-2,4-dimetilbenz[f]isoindolin-4-ol en 140 cc de ácido trifluoacético se agita a temperatura ambiente durante una hora y a continuación se concentra mediante evaporación. El residuo se recoge en solución de sosa cáustica acuosa, fría como el hielo, se extrae con cloruro de metileno, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra mediante evaporación. Mediante cristalización del residuo a partir de ácido clorhídrico metanólico/éter se obtiene el compuesto del título; P.F. 253-255°.

Los compuestos siguientes se obtienen en forma análoga empleando los compuestos de partida correspondientes:

EJEMPLO 2: Clorhidrato de 9,9a-dihidro-2-metilbenz[f]isoindolina

P.F. 219-229° (descomposición).

EJEMPLO 3: Hidrogenfumarato de 9,9a-dihidro-2,4-dimetilbenz[f]isoindolina

P.F. 205-206°.

EJEMPLO 4: Hidrogenfumarato de 6-cloro-9,9a-dihidro-2-metilbenz[f]isoindolina

P.F. 211-212°.

EJEMPLO 5: Clorhidrato de 2-etil-9,9a-dihidro-4-metilbenz[f]isoindolina

P.F. 237-239° (descomposición).

EJEMPLO 6: Hidrogenfumarato de 9,9a-dihidro-8-metoxi-2-metilbenz[f]isoindolina

P.F. 185-187° (descomposición).

10 El compuesto de partida empleado en el ejemplo 1 puede ser producido como sigue:

a) Una solución de 116 g de bromuro de p-clorocinamilo en 500 cc de cloruro de metileno se añade por gotas a una mezcla de 42 g de 3-metilamino-propionitrilo y 8,9 g de bromuro de bencil-tri-(n-butyl)-amonio en un litro de cloruro de metileno y 500 cc de solución de sosa cáustica 2 normal, con agitación, a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno, y la emulsión se agita a temperatura ambiente durante 65 horas. La fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra mediante evaporación. Se obtiene 3-[N-(p-clorocinamil)-

metilamino]propionitrilo; P.F. del hidrogenoxalato
143°.

b) 252 g de 3-[N-(p-clorocinamil)-metilamino]-
propionitrilo en un litro de triamida de ácido hexa-
5 metilfosfórico se añaden por gotas a 0-5° a una sus-
pensión de 36 g de hidruro de sodio (al 80% en aceite
mineral) en 2 litros de triamida de ácido hexametil-
fosfórico en el transcurso de 1 1/4 horas, con agitación
y en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agita
10 a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego se le
añade agua a la mezcla mientras se enfría con hielo,
se extrae con éter, la fase orgánica se lava con agua,
se seca sobre sulfato de sodio y se concentra mediante
evaporación. Se obtiene 4-(p-clorobencil)-1-metil-
15 pirrolidin-3-carbonitrilo; P.F. del hidrogenoxalato
170-172°.

c) Primero se añaden, por gotas, 25 cc
de agua y luego 50 g de 4-(p-clorobencil)-1-metil-
pirrolidin-3-carbonitrilo a 500 g de ácido polifosfó-
20 rico a 50°, y la mezcla se agita a 125° durante una
hora y luego a 160° durante 2 1/2 horas. A la mezcla
enfriada se le añade luego hielo y un litro de solución

de sosa cáustica al 50% y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra mediante evaporación. Se obtiene 6-cloro-3a,4,9,9a-tetrahidro-2-metil-
5 benz[f]isoindolin-4-ona; P.F. del hidrogenmaleato 148-150°.

d) Una solución de 43 g de 6-cloro-3a,4,9,9a-tetrahidro-2-metilbenz[f]isoindolin-4-ona en 430 cc de tetrahidrofurano se añade, por gotas, a 170 cc de
10 una solución al 5% aproximadamente de metilolitio en éter, a temperatura ambiente, con agitación y en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 1/2 horas, luego se le añade
15 solución acuosa, saturada de cloruro de amonio y agua, y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra mediante evaporación. Al cristalizar el residuo a partir de éter/éter de petróleo se obtiene 6-cloro-3a,4,9,9a-tetrahidro-2,4-dimetilbenz[f]isoindolin-4-ol; P.F.
20 125-130°.

El compuesto de partida necesario para el compuesto del ejemplo 4 puede ser producido como sigue:

e) 1,6 g de borohidruro de sodio en 20 cc de etanol se añaden a 0-5° a una solución de 10 g de 6-cloro-3a,4,9,9a-tetrahidro-2-metilbenz[f]isoindolin-4-ona en 100 cc de etanol, se sigue agitando a temperatura ambiente durante una hora y luego se añade agua y se concentra mediante evaporación. El residuo se recoge en ácido tartárico al 10%, la fase acuosa se extrae con éter, se alcaliniza con solución de sosa cáustica 2 normal y se extrae con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se seca sobre sulfato de sodio y se concentra mediante evaporación. Mediante cristalización del residuo a partir de cloruro de metileno/pentano se obtiene 6-cloro-3a,4,9,9a-tetrahidro-2-metilbenz[f]isoindolin-4-ol; P.F. 178-182°.

15 EJEMPLO 7: Clorhidrato de 9,9a-dihidrobenz[f]isoindolina

Una mezcla de 10 g de 9,9a-dihidrobenz[f]isoindolin-2-trifluoacetamida y 50 cc de hidróxido de potasio 3 normal en metanol se deja reposar a temperatura ambiente durante 16 horas, la solución se concentra mediante evaporación, el residuo se recoge en agua y se extrae con éter. La fase de éter se seca sobre

sulfato de sodio y se concentra mediante evaporación. El residuo se concentra mediante evaporación junto con ácido clorhídrico metanólico y se cristaliza de metanol/éter. Se obtiene el compuesto del título que tiene un P.F. de 240-248° (descomposición).

Los compuestos siguientes se obtienen en forma análoga mediante el empleo de los compuestos de partida correspondientes:

EJEMPLO 8: Hidrogenfumarato de 9,9a-dihidro-4-metilbenz[f]isoindolina
P.F. 224-226°.

EJEMPLO 9: 9,9a-dihidro-6-metilbenz[f]isoindolina
P.F. 116-118°.

La 9,9a-dihidrobenz[f]isoindolin-2-trifluoacetamida empleada en el ejemplo 6 puede ser producida como sigue:

a) Una solución de 250 g de N-cinamiltrifluoacetamida en un litro de triamida de ácido hexametilfosfórico se añade, por gotas, a una suspensión de 27 g de hidruro de sodio en 400 cc de triamida de ácido hexametilfosfórico, con agitación, con enfriamiento

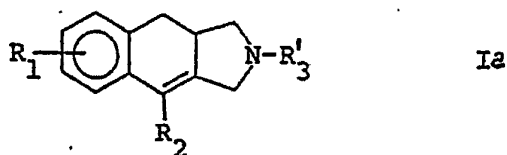
con hielo y en una atmósfera de nitrógeno. Una vez finalizado el desprendimiento de gas, se añade por gotas, una solución de 130 g de 1,3-dicloropropeno y 1 g de yoduro de sodio en un litro de triamida de ácido hexametilfosfórico, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego se vierte la mezcla de la reacción sobre agua y se extrae con éter. La solución de éter que ha sido secada sobre sulfato de sodio, se concentra mediante evaporación, y el residuo aceitoso se cromatografía con tolueno sobre 3,5 kg de gel de sílice. Se obtiene N-(3-cloro-2-propenil)-N-cinamiltrifluoacetamida como aceite.

b) Una solución de 267 g de N-(3-cloro-2-propenil)-N-cinamiltrifluoacetamida en 5,5 litros de o-diclorobenceno se calienta hasta ebullición al reflujo en una atmósfera de argón durante 30 horas y a continuación se concentra mediante evaporación. El residuo se cromatografía con tolueno sobre 6 kg de gel de sílice. Después de recristalizar a partir de cloruro de metileno/éter, se obtiene 9,9a-dihidrobenz[f]isoindolin-2-trifluoacetamida con un P.F. de 150-155°.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la practica debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

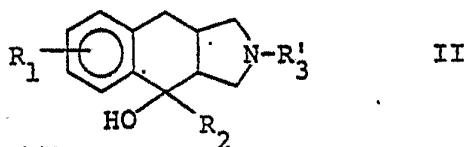
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar derivados de isoindolina, de fórmula Ia,



5 en donde R_1 es hidrógeno, fluor, cloro, bromo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, R_2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, R'_3 es alquilo de 1 ó 2 átomos de carbono, y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque comprende deshidratar compuestos de fórmula II

10



15

en la que R_1 , R_2 y R'_3 se definen como anteriormente, tal como en un ácido mineral u orgánico fuerte, convenientemente a una temperatura comprendida entre la ambiente y la de reflujo, y, si se desea, se convierten los compuestos resultantes de fórmula Ia en sus sales de adición de ácido.

2.- Procedimiento para preparar derivados de isoindolina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

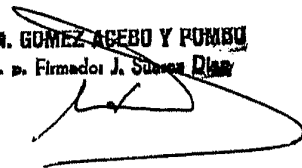
mte

Esta Memoria consta de 21 hojas escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 OCT 1970

SANDOZ, AG.

J. M. GÓMEZ ACEBO Y PUMBO
D. P. Firmado: J. Gómez Acebo



mg