



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 297 200**

51 Int. Cl.:
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03751112 .8**
86 Fecha de presentación : **13.10.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1556378**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **27.07.2005**

54 Título: **Derivados de acilo de 5-(2-(4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1-piperazinil)etil)-6-cloro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona que presentan actividad neuroléptica.**

30 Prioridad: **24.10.2002 US 420843 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

73 Titular/es: **Pfizer Products Inc.**
Eastern Point Road
Groton, Connecticut 06340, US

72 Inventor/es: **Norris, Timothy y**
Colon-Cruz, Roberto

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 297 200 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de acilo de 5-(2-(4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1-piperazinil)etil)-6-cloro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona que presentan actividad neuroléptica.

Antecedentes

La presente invención se refiere a profármacos que son derivados de acilo del compuesto 5-(2-(4-(1,2-bencisotiazol-3-il)-1-piperazinil)etil)-6-cloro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (en lo sucesivo denominado ziprasidona), a sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo, a un procedimiento para su preparación y a un procedimiento para su uso. Los compuestos de la invención presentan actividad neuroléptica y son útiles, por tanto, como antipsicóticos.

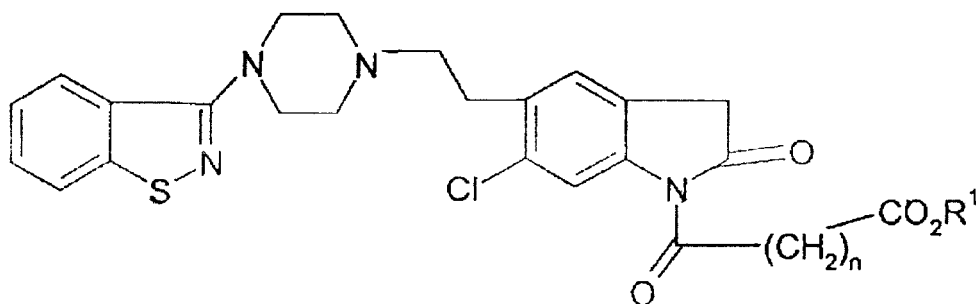
La patente de Estados Unidos nº 5.935.960 describe el compuesto 1-[2-(6-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-1H-indol-5-il)etil]-4-[imino(2-mercaptofenil)metil]piperazina como un precursor farmacéutico de la ziprasidona.

La patente de Estados Unidos nº 5.312.925 describe la sal clorhidrato monohidratada de la ziprasidona, un procedimiento para su preparación, composiciones farmacéuticas de la misma y un procedimiento de tratamiento de trastornos psicóticos.

La patente de Estados Unidos nº 5.206.366 describe un procedimiento en base acuosa para la preparación de la ziprasidona. Cada una de las patentes de Estados Unidos anteriormente mencionadas se incorpora al presente documento como referencia en su totalidad.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto nuevo de fórmula



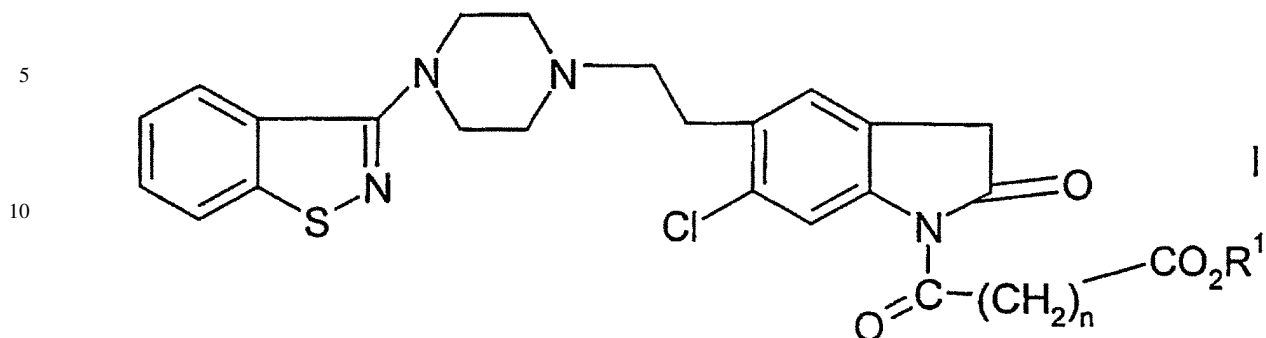
y a sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que R^1 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo y n es un número entero de 1 a 5.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables preferidas de un compuesto de fórmula I se seleccionan del grupo constituido por cloruro, mesilato, acetato, fumarato, succinato, maleato, besilato, citrato, tartrato y sulfato. La sal más preferida es la sal clorhidrato.

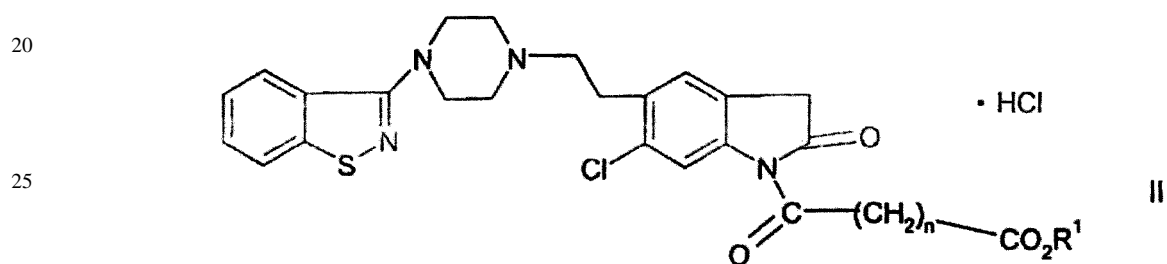
Un subgrupo preferido del compuesto I es el subgrupo en el que R^1 se selecciona del grupo constituido por metilo, etilo, iso-butilo y decilo y n es 2.

El compuesto más preferido que se puede preparar de acuerdo con la presente invención es la sal clorhidrato del éster etílico del ácido 4-{5-[2-(4-benzo[d]isotiazol-3-il)-piperazin-1-il]etil}-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-il}-4-oxo-butírico.

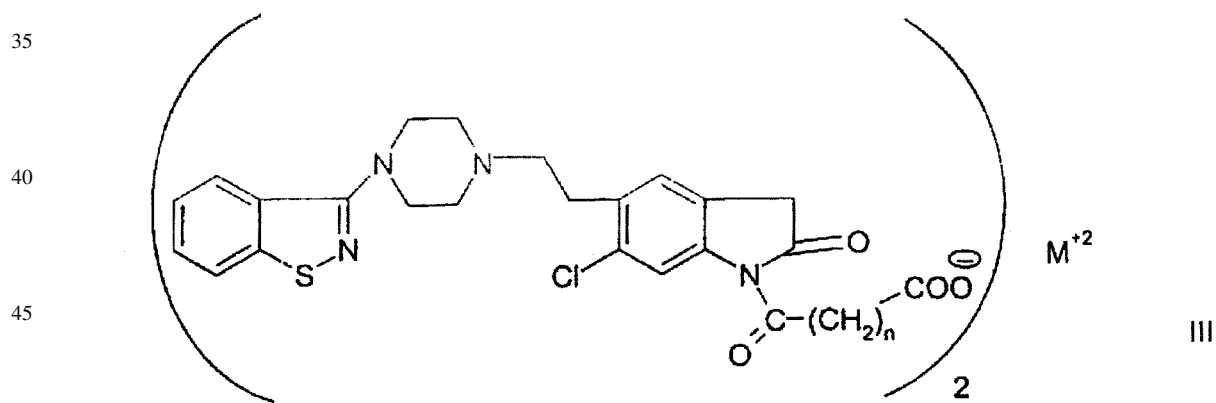
La presente invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula



que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula

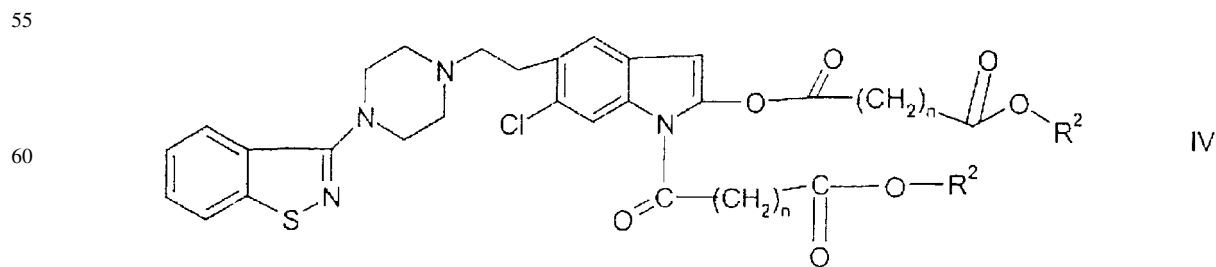


con una base. De acuerdo con la invención, se puede preparar un compuesto de fórmula II haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



con un alcohol de fórmula R¹-OH en la presencia de ácido clorhídrico concentrado, en la que M es Ba o Ca; y R¹ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁ a C₁₀.

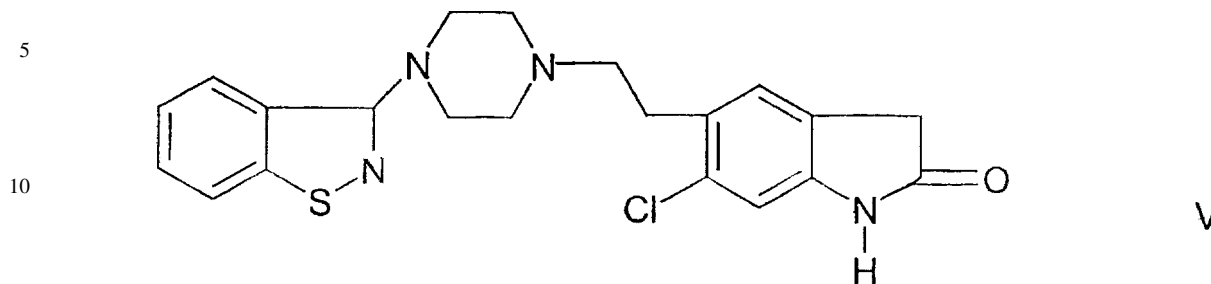
De acuerdo con la invención se puede preparar el compuesto III haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



en la que R² es alquilo C₁-C₁₀ y n es un número entero de 1 a 10, con una base orgánica que presente la fórmula M (OH)₂. M es Ba ó Ca.

ES 2 297 200 T3

De acuerdo con la invención se puede preparar el compuesto de fórmula IV haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



15 con un agente de acilación anhídrido que presente la fórmula $R^2O_2C-(CH_2)_n-(=O)-O-C(=O)-(CH_2)_nCO_2R$ en la que R^2 es alquilo C_1-C_{10} y n es de 1 a 5.

20 En el procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I la base preferida se selecciona del grupo constituido por bicarbonatos de metal alcalino, carbonatos de metal alcalino, aminas terciarias tales como trialkilaminas C-1 a C-6 y bases débiles heterocíclicas tales como piridina, lutidina o picolina. La base más preferida es una solución acuosa de bicarbonato de sodio.

25 R^1 en el alcohol R^1-OH se selecciona del grupo constituido por alquilo C-1 a C-10. Se selecciona un R^1 preferido en el alcohol R^1-OH del grupo constituido por metilo, etilo e iso-butilo. En la realización más preferida R^1 es etilo.

30 La conversión hidrolítica del compuesto diacilado que presenta la fórmula IV en la sal de metal alcalinotérreo monoacilado de fórmula III se lleva a cabo a temperatura elevada en presencia de un hidróxido de metal alcalinotérreo en agua y un disolvente orgánico inerte miscible en agua. Los hidróxidos de metal alcalinotérreo preferidos son el hidróxido de calcio o el hidróxido de bario. La temperatura preferida es de aproximadamente 45°C a aproximadamente 80°C y el disolvente preferido se selecciona del grupo constituido por tetrahydrofurano, dioxano, dimetilsulfóxido, éteres de alquilo, N,N-dimetilformamida y otros disolventes apróticos o éteres con puntos de ebullición en el intervalo de aproximadamente 50°C a 200°C. El disolvente más preferido es el tetrahydrofurano.

35 Las sales de bario o calcio que presentan la fórmula III son intermedios útiles en la preparación de los derivados de acilo de la presente invención. En una realización preferida, en la que n es 2, el derivado de acilo es el derivado de succinilo y la sal es la sal de calcio.

40 *Sal de bario del ácido 4-{5-[2-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)-etil]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-il}-4-oxo-butírico*

En una realización más preferida el compuesto que presenta la fórmula III es la sal de calcio del ácido 4-{5-[2-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)-etil]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidroindol-1-il}-4-oxo-butírico.

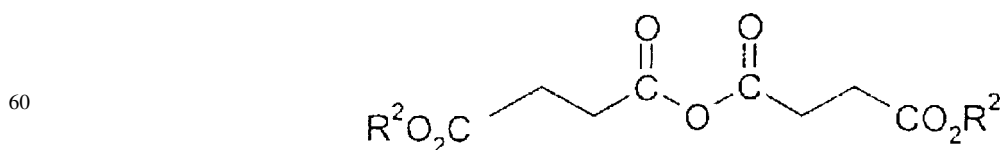
45 Los compuestos de fórmula IV son intermedios útiles en la preparación de los derivados de acilo de la presente invención. Preferiblemente n es 2 y R^1 es alquilo C_2-C_4 .

En una realización más preferida, el compuesto que presenta la fórmula IV es el éster etílico del éster 5-[2-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)etil]-6-cloro-1-(3-etoxicarbonil-propionil)-1H-indoilo-2-ílico del ácido succínico.

50 La base inorgánica $M(OH)_2$ reacciona con el compuesto IV en un disolvente orgánico miscible con agua, preferiblemente el tetrahydrofurano.

Una base preferida que presenta la fórmula $M(OH)_2$ es la base en la que M es Ca ó Ba. La base más preferida es el hidróxido de calcio.

55 El agente de acilación preferido es un agente de acilación anhídrido alifático de fórmula



en la que R^2 es etilo.

65 La acilación se lleva a cabo en cloruro de metileno anhidro en presencia de una base orgánica y un aducto de éter dietílico y bromuro de magnesio.

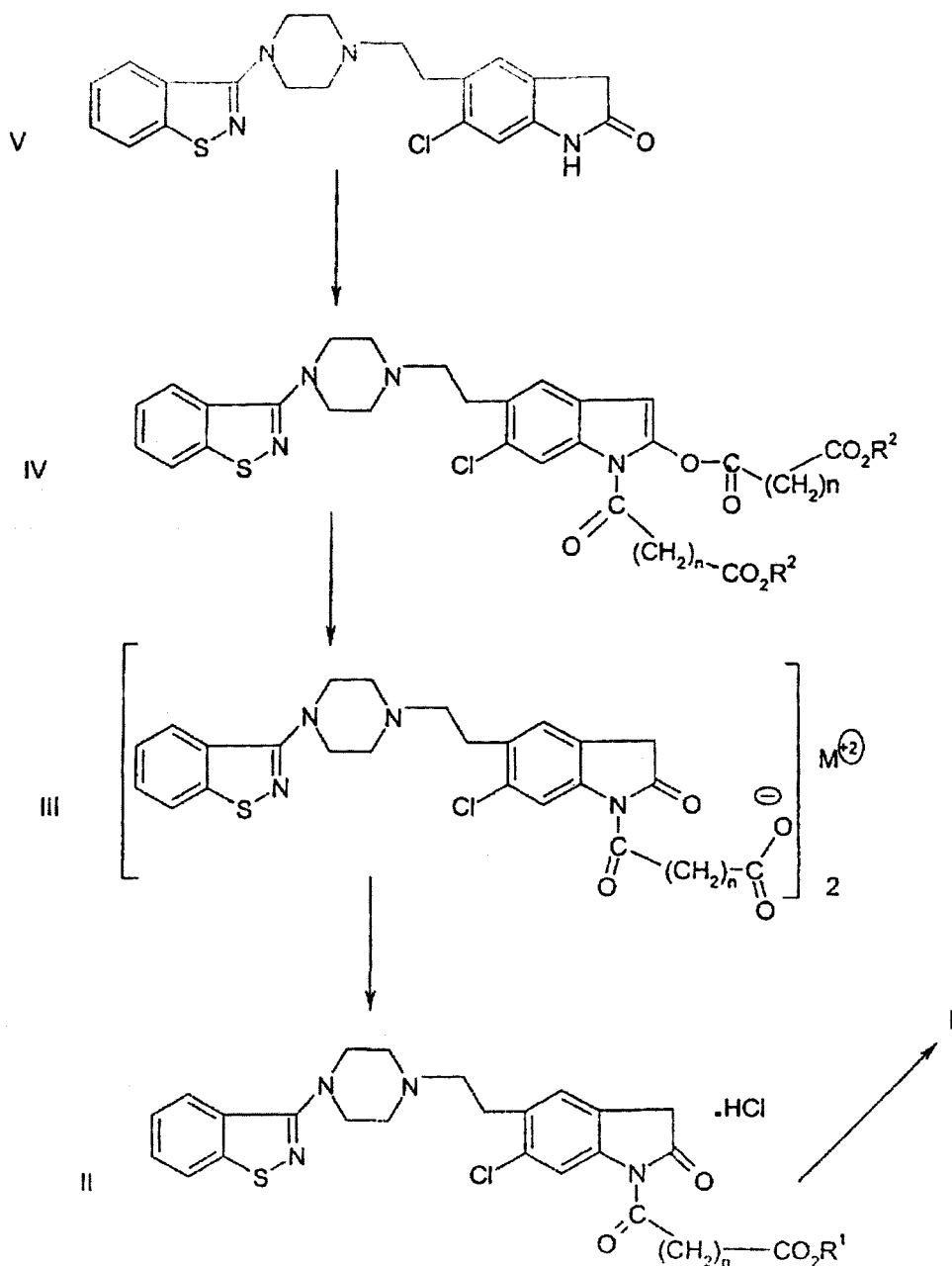
En una realización preferida la base orgánica es la trietilamina.

La dosificación eficaz para los profármacos de la ziprasidona de la presente invención depende de la ruta de administración pretendida, de las indicaciones a tratar, y de otros factores tales como la edad y el peso del sujeto. En los siguientes intervalos de dosificación el término "mgA" se refiere a miligramos de la base libre del precursor farmacéutico. Un intervalo recomendado para la dosificación oral es de 6 a 400 mgA/día, preferiblemente de 50 a 250 mgA/día, más preferiblemente de 50 a 100 mgA/día. Un intervalo recomendado para la administración parenteral, tal como inyección, es de 3,0 mgA/día a 200 mgA/día y preferiblemente de 6,0 a 100 mgA/día.

10 Descripción detallada de la invención

Se sintetizan los derivados de acilo de la ziprasidona mediante un procedimiento que se muestra en el esquema 1 siguiente. R¹ y R², y n en el esquema 1 se definen como anteriormente en referencia a las fórmulas I, II y IV. El ion metálico M⁺² referente a la fórmula III es Ca⁺² ó Ba⁺².

Esquema 1

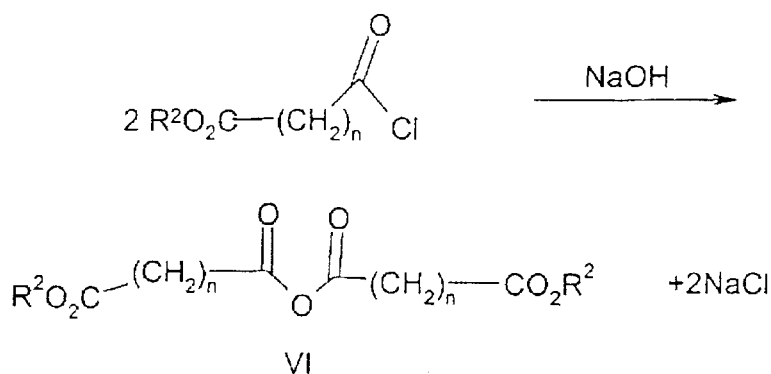


ES 2 297 200 T3

La ziprasidona (V) se acila tanto en la posición 1-nitrógeno como en la posición 2-oxo (del anillo indol) con el anhídrido de acilo VI en presencia de aducto de eterato de dietilo y bromuro de magnesio y trietilamina en condiciones completamente anhidras de acuerdo con el procedimiento de Yamada y col., Tetrahedron Letters, 43, 647, (2002). Fue sorprendente el obtener el producto diacilado empleando este procedimiento ya que la acilación del oxindol con anhídrido piválico de acuerdo con Yamada producía sólo la mono-sustitución en cualquiera de los átomos de H u O.

El anhídrido empleado en la reacción de acilación se prepara de acuerdo con el esquema 2.

Esquema 2



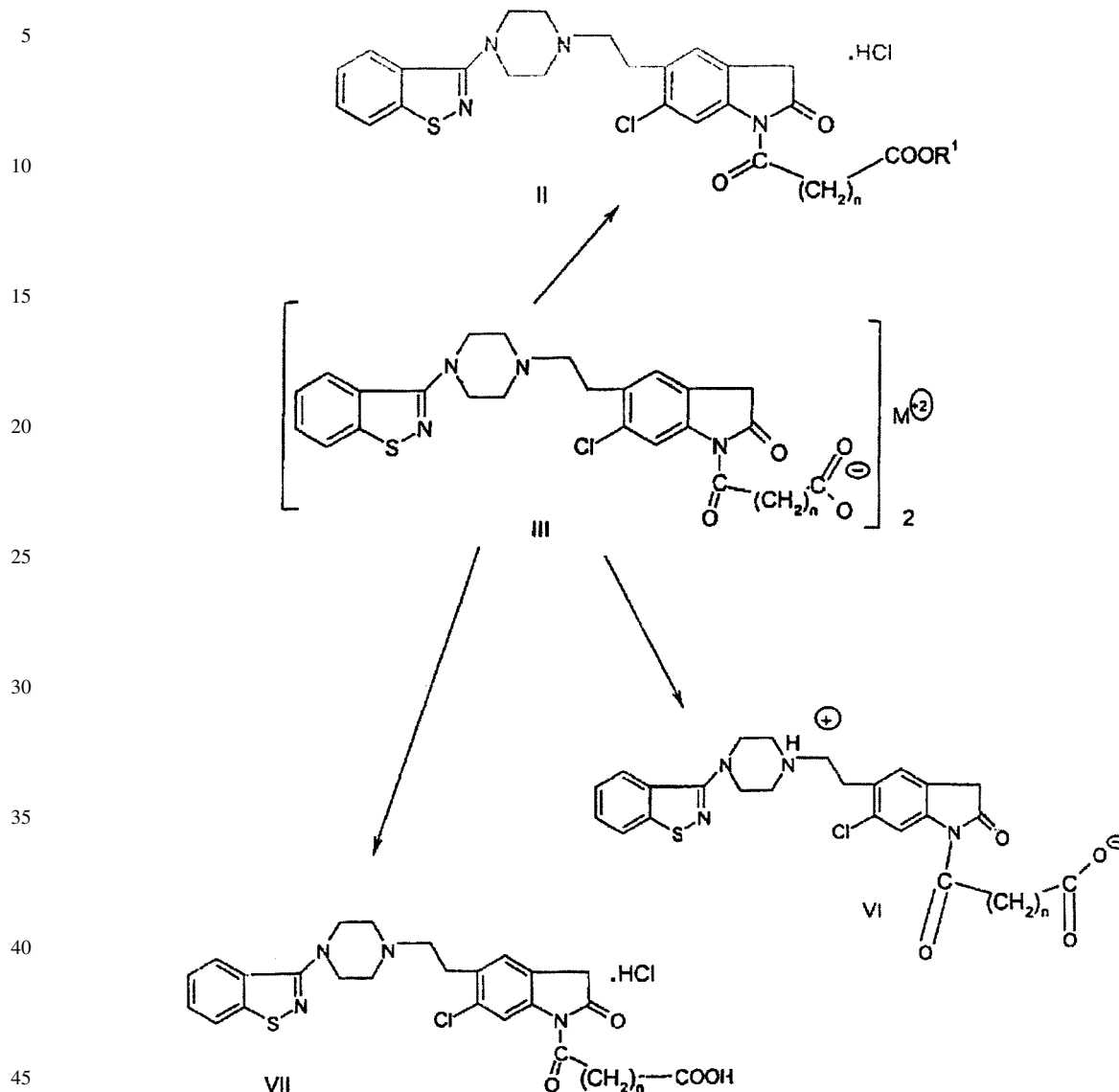
De acuerdo con el esquema 2, se autocondensa un cloruro de acilo seleccionado formando el anhídrido deseado haciendo reaccionar lentejas de hidróxido de sodio en cloruro de metileno anhidro. La etapa de acilación en el esquema 1 se lleva a cabo en dos etapas de adición por separado. Se añade la solución de anhídrido en cloruro de metileno a una solución preparada previamente a partir de una combinación de solución de ziprasidona en tetrahydrofurano anhidro y una solución de aducto de eterato de dietilo y bromuro de magnesio ($\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) y trietilamina en diclorometano anhidro en nitrógeno. Se controla la temperatura de reacción en un intervalo de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C .

El producto IV diacilado correspondiente se hidroliza luego con hidróxido de calcio o bario en tetrahydrofurano acuoso para eliminar de forma selectiva el grupo acilo en la posición 2-oxo e hidrolizar el éster restante para dar la sal (III) de calcio o bario correspondiente, la cual se aísla mediante filtración.

Los compuestos de fórmula III en la que M^{+2} es el catión de Ca ó Ba son compuestos nuevos, los cuales se pueden hidrolizar en condiciones selectivas para dar los compuestos II, VI ó VII de acuerdo con el esquema 3.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 3



50 En referencia al esquema 3, la reacción del compuesto III con un alcohol seleccionado $R^1\text{OH}$ en ácido clorhídrico da los derivados de acilo de la ziprasidona en la forma química de una sal (II) del ácido clorhídrico de hemi-éster.

De forma opcional, el compuesto III se puede hacer reaccionar con agua y ácido clorhídrico para dar un ácido carboxílico en la forma de un ión bipolar VI o de la sal del ácido clorhídrico, VII.

55 Los profármacos de la ziprasidona se pueden administrar como un agente neuroléptico. La administración a un sujeto humano puede ser sola o, preferiblemente, en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables en una composición farmacéutica, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional. Los profármacos de la ziprasidona se pueden administrar por vía oral o parenteral que incluye la vía intravenosa o intramuscular. Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas sólidas, y soluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas se administran luego fácilmente en una variedad de formas de dosificación, tales como comprimidos, polvos, grageas, jarabes y soluciones inyectables. Estas composiciones farmacéuticas, si se desea, pueden contener ingredientes adicionales tales como aromatizantes, aglutinantes y excipientes. Así pues, para los propósitos de la administración oral, se pueden emplear comprimidos que contienen diversos excipientes tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato de calcio junto con diversos disgregantes tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos junto con agentes ligantes tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. De forma adicional son frecuentemente útiles los agentes lubricantes tales como el estearato de magnesio, el laurilsulfato de sodio y el talco para la preparación de comprimidos. Se pueden emplear también composiciones sólidas de tipo similar como cargas para cápsulas de gelatina duras y blandas rellenas. Los materiales

60

65

preferidos para esto incluyen lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles de elevado peso molecular. Cuando se deseen suspensiones o elixires acuosos para la administración oral se pueden combinar en el mismo el ingrediente activo esencial con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, colorantes o tintes y, si se desea, agentes emulsio-

5 mismos.

La dosificación eficaz para los profármacos de la ziprasidona de la presente invención depende de la ruta pretendida de administración, de las afecciones a tratar y de otros factores tales como la edad y el peso del sujeto. En los siguientes intervalos de dosificación el término “mgA” se refiere a miligramos de base libre del precursor farmacéuti-

10 co. Un intervalo recomendado para la dosificación oral es de 6 a 400 mgA/día, preferiblemente de 50 a 250 mgA/día, más preferiblemente de 50 a 100 mgA/día. Un intervalo recomendado para la administración parenteral, tal como la inyección es de 3,0 mgA/día a 200 mgA/día y preferiblemente de 6,0 a 100 mgA/día.

Debido a su solubilidad mejorada en agua en comparación con la ziprasidona, los profármacos de la presente invención se pueden formular como fármacos parenterales. Como otra ventaja, los profármacos presentes se hidrolizan lentamente en el cuerpo; y, por lo tanto liberan la ziprasidona en el sistema de los pacientes de forma gradual durante un periodo de tiempo extenso. Como resultado de este ritmo más lento de disponibilidad se reduce de forma deseada la frecuencia de administración al paciente. Para la administración parenteral se puede emplear una solución o suspensión de un precursor farmacéutico de la ziprasidona en aceite de sésamo o cacahuete, propilenglicol acuoso, o en solución acuosa estéril. Las mencionadas soluciones acuosas se deberían tamponar de forma adecuada si fuese necesario y hacer en primer lugar isotónico el diluyente líquido con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas particulares son especialmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles empleados se consiguen todos fácilmente mediante técnicas convencionales conocidas por los especialistas en la técnica.

25

La dosificación eficaz para un profármaco de la ziprasidona depende de la ruta de administración pretendida y de otros factores tales como la edad y el peso del sujeto, tal como es generalmente conocido.

Las siguientes preparaciones y ejemplos de profármacos de la presente invención se proporcionan únicamente con el propósito de ilustrar de forma adicional y no se pretende limitar el alcance de la invención reivindicada. Se utilizaron reactivos comerciales sin más purificación. Los puntos de fusión no están corregidos. Los datos de RMN se dan en partes por millón (δ) y están referidos a la señal de estabilización del deuterio del disolvente muestra. A menos que se especifique de otra forma se llevaron a cabo todos los espectros de masas empleando condiciones de impacto electrónico (EI, 70 eV). A menos que se indique otra cosa, cromatografía se refiere a cromatografía en columna llevada a cabo empleando gel de sílice de 32 - 63 μ m y desarrollada en condiciones de presión de nitrógeno (cromatografía ultrarrápida). La cromatografía líquida de alta presión (HPLC) se realizó en un equipo Hewlett Packard 1100 serie HPLC. Se empleó una Inertsil de 5 μ C8 150 x 4,6 mm (MetaChem, Technologies Inc.) para el análisis por HPLC (fase móvil: 1100 ml de acetonitrilo, 1000 ml de agua, 2 ml de H₃PO₄, 2 ml de TEA); flujo de 1,0 ml/min; detector UV 250 nm; inyector: 10 μ l; temperatura de la columna: 35°C.

30

35

40

Preparación 1

Éster étilico del éster 5-[2-(4-benzod[isotiazol-3-il-piperazin-1-il)etil]-6-cloro-1-(3-etoxicarbonil-propionil)-1H-indol-2-ílico del ácido succínico

45

Formación del anhídrido in situ

Parte A

Se disuelve cloruro de etilsuccinilo [3-(clorofornil)propionato de etilo] (57 ml, 381 mmol, 2,5 equivalentes molares) en diclorometano anhidro (610 ml) en una atmósfera de nitrógeno en el intervalo de temperatura de 15 a 25°C. Se añaden luego lentejas de hidróxido de sodio (3,1 g, 76 mmol, 0,5 equivalentes molares) y se agita bien la mezcla resultante en nitrógeno durante 75 minutos a 15 - 25°C. Esta mezcla se conserva luego para su uso en la Parte B.

50

Reacción de acilación

55

Parte B

Se agita el aducto de eterato de dietilo y bromuro de magnesio, MgBr₂ · Et₂O (82,3 g, 320 mmol, relación molar 2,1) en diclorometano anhidro (1200 ml) en una atmósfera de nitrógeno en el intervalo de temperatura de 15 a 25°C. Se mantiene la atmósfera de nitrógeno durante todo el procedimiento. Se añade trietilamina (54 ml, 3,81 mmol, relación molar 2,5) y se enfría la suspensión resultante hasta 6,5°C. Se añade a la suspensión fría una solución de ziprasidona (63,0 g, 153 mmol, relación molar 1) en tetrahidrofurano anhidro (1100 ml) durante 20 minutos mientras se mantiene la temperatura de la mezcla de reacción a 6,5°C, cuando se completa la adición se agita la mezcla de reacción durante unos 40 minutos más a 6,5°C. A continuación se añade la solución preparada previamente de anhídrido descrita en la Parte A durante un periodo de 30 minutos en nitrógeno de forma que no se permita que la humedad atmosférica entre en contacto con el reactivo o la mezcla de reacción. Durante esta operación de adición la temperatura de reacción aumenta de 6,5°C a 14°C. Una vez completada la adición se agita la mezcla de reacción durante 1 hora a 10°C y

60

65

ES 2 297 200 T3

durante 6 horas a 15 - 25°C. Se inactiva luego la mezcla de reacción mediante la adición de agua destilada (1000 ml), se separa la fase orgánica y se extrae dos veces la fase acuosa residual con diclorometano (2 x 250 ml). Se combinan la capa de diclorometano y los extractos y se reduce su volumen a presión reducida hasta aproximadamente 800 ml. Se lava la solución de diclorometano concentrada combinada dos veces con agua destilada (2 x 400 ml), se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora hasta sequedad a presión reducida para dar 100,6 g del producto como un sólido marrón crema.

Preparación 2

10 *Sal de bario del ácido 4-{5-[2-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)etil]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-il}-4-oxo-butírico*

Se agitan conjuntamente el producto de la preparación 1 (15,0 g, 22,4 mmol, relación molar 1), tetrahidrofurano (112 ml), agua destilada (280 ml) e hidróxido de bario (12,0 g, 44,8 mmol, relación molar 2) para formar una mezcla de reacción y se agita durante 24 horas a 69 - 71°C. Durante el periodo de reacción se forma una suspensión pesada. Cuando finaliza el periodo de reacción se enfría la mezcla de reacción a 15 - 30°C y se añade agua (200 ml) y la mezcla de reacción inactivada se agita durante 15 minutos. Se aísla por filtración el producto precipitado, se lava con agua destilada (500 ml) y se seca a vacío para dar 29 g de sólidos blancos, los cuales son una mezcla de sal de bario y sales de bario inorgánicas residuales. Este producto se emplea sin más purificación en la siguiente etapa descrita en el ejemplo 3.

Preparación 3

25 *Sal de calcio del ácido 4-{5-[2-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)etil]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-il}-4-oxo-butírico*

Se combinan conjuntamente y agitan el producto de la preparación 1 (78,2 g, 116,9 mmol) e hidróxido de calcio puro al 95% (26,8 g, 140 mmol), tetrahidrofurano (585 ml) y agua (1460 ml) durante 16 horas a 65°C. Se enfría la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y se añade agua (600 ml). El producto comienza a precipitar y se completa tras un periodo de granulación a temperatura ambiente de al menos 20 minutos. Se aísla el producto de sal de calcio resultante mediante filtración, se lava con agua (400 ml) y se seca a vacío a 90°C durante al menos 16 horas. Este producto contiene agua de hidratación e impurezas traza.

Ejemplo 1

35 *Preparación de la sal clorhidrato del éster etílico del ácido 4-{5-[2-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)-etil]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-il}-4-oxo-butírico*

Se combinan conjuntamente el producto de la preparación 1 (27,8 g, 53,2 mmol), etanol (530 ml) y ácido clorhídrico concentrado al 32% (20 ml, aprox. 4,5 equivalentes). Esta mezcla se hierve a reflujo durante 2 horas a 79°C. (Se controla cuidadosamente que se completa la reacción mediante el pico del producto por HPLC observado a aprox. 2,7 min y un posible producto secundario de reacción a aprox. 5,3 min). Se filtra la mezcla de reacción a aprox. 70°C y se lava el residuo con etanol caliente (50 ml) a aprox. 70°C. Se combinan el filtrado y las aguas de lavado y se dejan enfriar a temperatura ambiente. Se añade agua (100 ml) para iniciar la cristalización, tras un periodo de granulación de al menos 15 minutos a temperatura ambiente se aísla el producto por filtración, se lava con agua (100 ml) y se seca durante un día en una estufa de vacío a 75°C. Rendimiento 19,8 g, 64,4% de sólido blanquecino a marrón pálido rojizo.

50 $C_{27}H_{30}Cl_2N_4O_4S$ requiere: C, 56,15; H, 5,24; Cl, 12,28; N, 9,70; S, 5,55. Encontrado: C, 55,51; H, 5,27; Cl, 12,04; N, 9,67; S, 5,28.

FT-IR: 3149, 2954, 2508, 2430, 1728, 1656, 1624, 1590, 1561, 1494, 1474, 1447, 1377, 1351, 1290, 1159, 1038, 1013, 993, 878, 736, 712, 596, 548.

55 RMN de 1H (DMSO, 400 MHz): δ 11,41 (sa), 8,15 - 8,08 (m), 7,64 (s), 7,58 (t), 7,45 (t), 6,95 (sa), 4,02 (c), 3,69 (sa), 3,53 (sa), 3,36 (sa), 3,33 - 3,30 (t), 3,23 - 3,21 (m); 2,65 (t); 2,48 (t); 1,15 (t).

60 RMN de ^{13}C (DMSO, 400 MHz): δ 172,51, 162,89, 152,81, 128,81, 127,66, 125,33, 124,74, 121,89, 60,79, 55,87, 51,27, 47,20, 28,15, 14,76.

Ejemplo 2

65 *Éster etílico del ácido 4-{5-[2-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)-etil]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-il}-4-oxo-butírico*

Se combinan el compuesto del ejemplo 1 (15,0 g, 26,0 mmol), diclorometano (150 ml) y solución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa al 5% en relación peso / volumen (150 ml) y se agita bien la mezcla resultante durante 25 minutos a 35°C. Se añade luego diclorometano (100 ml) y se continúa agitando durante 20 minutos a 30°C. Se extrae

ES 2 297 200 T3

la mezcla de reacción con diclorometano (2 x 100 ml), se separan las fases orgánicas de la fase acuosa, se combinan y se lavan con agua (4 x 200 ml). Se seca la fase orgánica lavada sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a vacío hasta aproximadamente 100 ml. Se añade al concentrado así obtenido acetonitrilo (500 ml), se inicia la cristalización durante esta adición y se concentra adicionalmente la suspensión cristalina resultante a vacío para eliminar el resto del diclorometano. Este sólido se filtra y se seca en una estufa a vacío a 60°C.

Recristalización: se disuelve el producto aislado inicialmente en la mínima cantidad de diclorometano caliente y se añade acetonitrilo hasta que comience la cristalización y se concentra adicionalmente la suspensión cristalina resultante a vacío para eliminar el resto del diclorometano. Se filtra el sólido purificado y se seca en una estufa a vacío a 60°C.

$C_{27}H_{29}ClN_4O_4S$ requiere: C, 59,94; H, 5,40; Cl, 6,55; N, 10,35; S, 5,93. Encontrado: C, 59,66; H, 5,71; Cl, 6,72; N, 10,58; S, 5,97.

FT-IR: 2983, 2839, 2812, 1730, 1657, 1638, 1562, 1490, 1470, 1462, 1422, 1386, 1282, 1263, 1240, 1153, 1121, 1037, 1013, 991, 940, 892, 799, 739, 668, 646, 583.

RMN de 1H (DMSO, 400 MHz): δ 8,10 - 8,05 (m), 7,69 (s), 7,55 (t), 7,43 (t), 6,75 (s), 4,01 (c), 3,59 (s), 3,13 - 3,08 (m), 2,95 (s), 2,54 (t); 2,48 (s); 1,14 (t).

RMN de ^{13}C (DMSO, 400 MHz): δ 173,50, 163,54, 152,74, 135,41, 128,68, 128,68, 127,84, 125,21, 124,79, 121,80, 60,41, 58,01, 52,33, 48,93, 31,95, 30,27, 29,88, 14,79.

Ejemplo 3

Sal clorhidrato del éster etílico del ácido 4-{5-[2-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)-etil]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-il}-4-oxo-butírico

Se añaden conjuntamente la sal de bario preparada en la preparación 2 (21,0 g), etanol (550 ml) y ácido clorhídrico concentrado (6 ml) y se hierve la mezcla de reacción resultante a reflujo a 78 - 80°C durante 4 horas. Se añade una parte más del ácido clorhídrico concentrado (4 ml) a la mezcla de reacción y se continúa calentando a reflujo durante una hora. Se añade etanol (100 ml) a la mezcla de reacción caliente no enfriada y se agita la mezcla resultante durante 10 minutos sin más enfriamiento. Se eliminan las sales de bario precipitadas mediante filtración en caliente y se lavan con etanol caliente (200 ml). El filtrado de etanol y las aguas de lavado se combinaron conjuntamente y se concentraron a presión reducida. Se añade hexano en el punto de enturbiamiento hasta que precipitan los sólidos producto de la solución. Se aíslan los sólidos precipitados mediante filtración y se secan a vacío para dar el producto, 5,6 g, 65% referido a las dos etapas de proceso.

Ejemplo 4

Sal clorhidrato del éster isobutílico del ácido 4-{5-[2-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)-etil]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-il}-4-oxo-butírico

Se disuelve el producto del ejemplo 3 (1,0 g, 1,7 mmol, 1 equivalente molar) en 2-metil-1-propanol (27 ml) y se añade ácido clorhídrico concentrado (136 μ l, 1 equivalente molar) y se calienta la mezcla de reacción resultante en el intervalo de temperatura de 98 a 100°C durante 4,5 horas. Se deja enfriar el licor de reacción a temperatura ambiente en el intervalo de 15 a 25°C y se añade agua destilada (10 ml), tras un periodo de 15 minutos de granulación se aísla el producto mediante filtración y se seca a vacío. Rendimiento 640 mg (62%).

Ejemplo 5

Sal clorhidrato del éter metílico del ácido 4-{5-[2-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)-etil]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-il}-4-oxo-butírico

Se añaden conjuntamente el producto de la preparación 2 (1,0 g), metanol (26 ml) y suficiente ácido clorhídrico concentrado hasta que la mezcla de reacción se vuelve ácida mediante ensayo. La mezcla de reacción resultante se hierve a reflujo a 63 - 65°C durante 24 horas. Se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente en el intervalo de 15 a 25°C y se añade agua destilada (25 ml) y se agita la mezcla durante 30 minutos en el intervalo de temperatura de 15 a 25°C. Precipitan los sólidos producto de la solución, se aíslan por filtración y se secan a vacío para dar el producto, 490 mg (49%).

Ejemplo 6

Sal clorhidrato del éter etílico del ácido 4-{5-[2-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)-etil]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-il}-4-oxo-butírico

Se mezcla el producto del ejemplo 5 (611 mg, 1,1 mmol) con etanol (27 ml) y ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml) y se hierve la mezcla a reflujo durante 24 horas en el intervalo de temperaturas de 78 - 80°C. Se añade agua

ES 2 297 200 T3

destilada (20 ml) a la mezcla de reacción caliente y se eliminan los sólidos durante la filtración en caliente. Se enfría el filtrado adicionalmente y se aíslan los sólidos producto mediante filtración, se lavan con agua destilada (20 ml) y se secan a vacío para dar 200 mg (32%).

5 Ejemplo 7

Preparación de la sal clorhidrato del éster etílico del ácido 4-{5-[2-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)-etil]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-il}-4-oxo-butírico

10 Se combinan conjuntamente el producto de sal de calcio de la preparación 3 (27,8 g, 53,2 mmol), etanol (530 ml) y ácido clorhídrico concentrado al 32% (20 ml, aprox. 4,5 equivalentes) y se hierve esta mezcla a reflujo durante 2 horas a 79°C. (Se controla cuidadosamente que la reacción se complete mediante el pico del producto por HPLC observado a aprox. 2,7 minutos y un posible producto secundario de reacción a aprox. 5,3 minutos). Se filtra la mezcla de reacción a aprox. 70°C y se lava el residuo con etanol caliente (50 ml) a aprox. 70°C. Se combinan el filtrado y las
15 aguas de lavado y se deja enfriar a temperatura ambiente. Se añade agua (100 ml) para iniciar la cristalización, tras un periodo de granulación de al menos 15 minutos a temperatura ambiente se aísla el producto mediante filtración, se lava con agua (100 ml) y se seca durante 1 día en una estufa a vacío a 75°C. Rendimiento 19,8 g, 64,4% de un sólido blanquecino a marrón pálido rojizo.

20 $C_{27}H_{30}Cl_2N_4O_4S$ requiere: C, 56,15; H, 5,24; Cl, 12,28; N, 9,70; S, 5,55. Encontrado: C, 55,51; H, 5,27; Cl, 12,04; N, 9,67; S, 5,28.

FT-IR: 3149, 2954, 2508, 2430, 1728, 1656, 1624, 1590, 1561, 1494, 1474, 1447, 1377, 1351, 1290, 1159, 1038, 1013, 993, 878, 736, 712, 596, 548.

25 RMN de 1H (DMSO, 400 MHz): δ 11,41 (sa), 8,15 - 8,08 (m), 7,64 (s), 7,58 (t), 7,45 (t), 6,95 (sa), 4,02 (c), 3,69 (sa), 3,53 (sa), 3,36 (sa), 3,33 - 3,30 (t), 3,23 - 3,21 (m); 2,65 (t); 2,48 (t); 1,15 (t).

30 RMN de ^{13}C (DMSO, 400 MHz): δ 172,51, 162,89, 152,81, 128,81, 127,66, 125,33, 124,74, 121,89, 60,79, 55,87, 51,27, 47,20, 28,15, 14,76.

Ejemplo 8

35 *Preparación del éster etílico del ácido 4-{5-[2-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)-etil]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-il}-4-oxo-butírico*

Se combinan el producto del ejemplo 1 o del ejemplo 7 (15,0 g, 26,0 mmol), diclorometano (150 ml) y solución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa al 5% en relación peso / volumen (150 ml) y se agita bien la mezcla resultante durante 25 minutos a 35°C. Se añade luego diclorometano (100 ml) y se continúa agitando durante 20 minutos a 30°C.
40 Se extrae la mezcla de reacción con diclorometano (2 x 100 ml), se separa de la fase acuosa y se lavan las fases orgánicas combinadas con agua (4 x 200 ml). Se seca la fase orgánica lavada sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a vacío hasta aproximadamente 100 ml. Se añade al concentrado así obtenido acetonitrilo (500 ml), se inicia la cristalización durante esta adición y se concentra adicionalmente la suspensión cristalina resultante a vacío para eliminar el resto de diclorometano. Este sólido se filtra y se seca en una estufa a vacío a 60°C.

45 Recristalización: se disuelve el producto aislado inicialmente en la cantidad mínima de diclorometano caliente y se añade acetonitrilo hasta que comience la cristalización y se concentra adicionalmente la suspensión cristalina resultante a vacío para eliminar el resto del diclorometano. Se filtra el sólido purificado y se seca en una estufa a vacío a 60°C.

50 $C_{27}H_{29}ClN_4O_4S$ requiere: C, 59,94; H, 5,40; Cl, 6,55; N, 10,35; S, 5,93. Encontrado: C, 59,66; H, 5,71; Cl, 6,72; N, 10,58; S, 5,97.

55 FT-IR (cm^{-1}): 2983, 2839, 2812, 1730, 1657, 1638, 1562, 1490, 1470, 1462, 1422, 1386, 1282, 1263, 1240, 1153, 1121, 1037, 1013, 991, 940, 892, 799, 739, 668, 646, 583.

RMN de 1H (DMSO, 400 MHz): δ 8,10 - 8,05 (m), 7,69 (s), 7,55 (t), 7,43 (t), 6,75 (s), 4,01 (c), 3,59 (s), 3,13 - 3,08 (m), 2,95 (s), 2,54 (t); 2,48 (s); 1,14 (t).

60 RMN de ^{13}C (DMSO, 400 MHz): δ 173,50, 163,54, 152,74, 135,41, 128,68, 127,84, 125,21, 124,79, 121,80, 60,41, 58,01, 52,33, 48,93, 31,95, 30,27, 29,88, 14,79.

65

ES 2 297 200 T3

Ejemplo 9

Sal clorhidrato del ácido 4-{5-[2-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)-etil]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-il}-4-oxo-butírico

5 Se combinan conjuntamente el producto de sal de calcio de la preparación 3 (20 g, 37,6 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (7,9 ml, 2,5 equivalentes) y agua (750 ml) y se agita durante la noche a 50°C. La mezcla de reacción resultante es una suspensión, se enfría a temperatura ambiente y se añade agua (250 ml). Se granula el producto a temperatura ambiente durante al menos 10 minutos. Se aísla el producto resultante por filtración, se lava con agua 10 (100 ml) y se seca a vacío a 90°C durante al menos 16 horas. Rendimiento 15,2 g, 74%. Sólido blanquecino a marrón claro.

15 RMN de ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 10,24 (sa), 9,55 (sa), 8,07 - 8,03 (m), 7,73 (s), 7,55 (t), 7,42 (t), 7,27 (sa), 6,84 (sa), 6,63 (sa), 3,47 (sa), 3,20 (sa), 2,95 - 2,84 (m), 2,73 (sa), 2,59 (sa), 2,49 (sa), 2,39 (sa).

Ejemplo 10

20 *Sal mesilato del ácido 4-{5-[2-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)-etil]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-il}-4-oxo-butírico*

25 Se combinan conjuntamente el producto de sal cálcica de la preparación 3 (10 g, 19,5 mmol), tetrahidrofurano (75 ml), agua (75 ml) y ácido metanosulfónico (9,5 ml, 7,5 equivalentes) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se aísla el producto resultante por filtración, se lava con THF / agua (30 ml) y se seca a vacío a 45°C durante al menos 16 horas. Rendimiento 5,4 g, 54%. Sólido blanquecino a marrón claro.

30 RMN de ¹H (DMSO, 300 MHz): δ 9,85 (sa), 8,20 - 8,12 (m), 7,65 - 7,60 (m), 7,50 (t), 6,98 (sa), 4,17 (d), 3,84 - 3,73 (m), 3,50 - 3,33 (m), 3,24 - 3,12 (m), 2,63 - 2,57 (m), 2,53 - 2,50 (m), 2,43 (s), 2,35 (s), 2,09 (s), 1,36 (s).

Ejemplo 11

35 *Preparación de la sal clorhidrato del éster decílico del ácido 4-{5-[2-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-piperazin-1-il)-etil]-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-il}-4-oxo-butírico*

40 Se añaden conjuntamente el producto del ejemplo 9 (4,0 g, 7,28 mmol), 4-dimetilaminopiridina (800 mg, 6,55 mmol, 0,9 equivalentes), N,N"-diciclohexilcarbodiimida (2,0 g, 9,46 mmol, 1,3 equivalentes) y diclorometano (25 ml) para formar una solución oscura. Luego se añade 1-decanol (1,5 ml, 8,0 mmol, 1,1 equivalentes) a la solución oscura obtenida anteriormente. Se calienta la mezcla de reacción resultante a 40°C durante 3 días. Se aísla el producto mediante la adición de diclorometano (40 ml) y agua (20 ml) a la mezcla de reacción. Se separa la fase orgánica y se lava adicionalmente con agua (2 x 20 ml). Se seca la fase orgánica lavada sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra hasta sequedad en un rotavapor a vacío. Se seca la goma negra resultante (6,43 g) en un horno a vacío durante la noche.

Purificación por cromatografía en columna:

45 Fase estacionaria: gel de sílice 60A, fase móvil: acetato de etilo

50 Se recogen las fracciones 1 a 7 y se concentran hasta aproximadamente 50 ml de acetato de etilo por evaporación rotatoria. Se añaden hexanos hasta que precipitan los sólidos. Se granula durante 4 horas y se filtra. Se lavan los sólidos con 50 ml de hexanos. Se introducen los sólidos filtrados secos en una estufa a vacío a 80°C y durante 18 horas. Esto dio el producto (2,3 g) en forma de sólidos finos color marrón púrpura.

FT-IR (cm⁻¹): μ 3320, 2924, 2850, 1724, 1609, 1473, 1454, 1420, 1381, 1350, 1258, 1162, 1024, 907, 863, 735, 703, 666, 584.

55 RMN de ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 10,29 (sa), 8,04 (d), 7,70 (sa), 7,54 (t), 7,41 (t), 7,25 (sa), 7,19 (s), 6,82 (sa), 6,62 (sa), 5,58 (d), 3,93 (sa), 3,47 (s), 3,35 (sa), 2,99 - 2,96 (m), 2,87 (sa), 2,73 (sa), 2,62 (sa), 2,49 (s), 1,71 (d), 1,59 (d), 1,49 (sa), 1,17 (sa), 0,81 (t).

60

65

REIVINDICACIONES

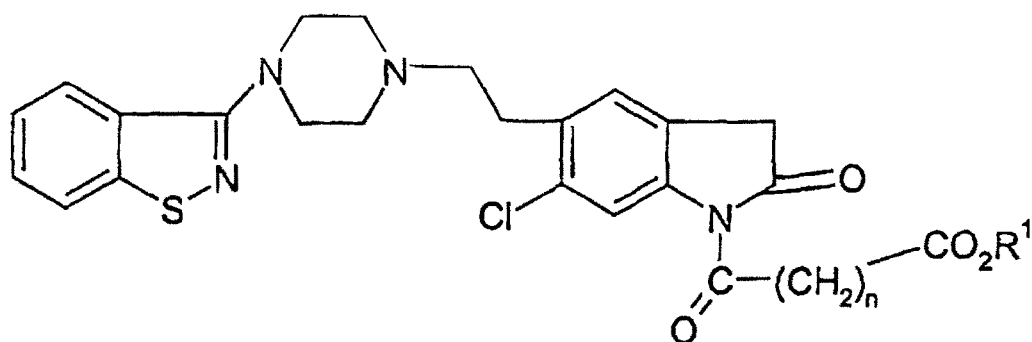
1. Un compuesto de fórmula

5

10

15

20



o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C_1 a C_{10} ; y en la que n es un entero de 1 a 5.

25

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la que R^1 es etilo.

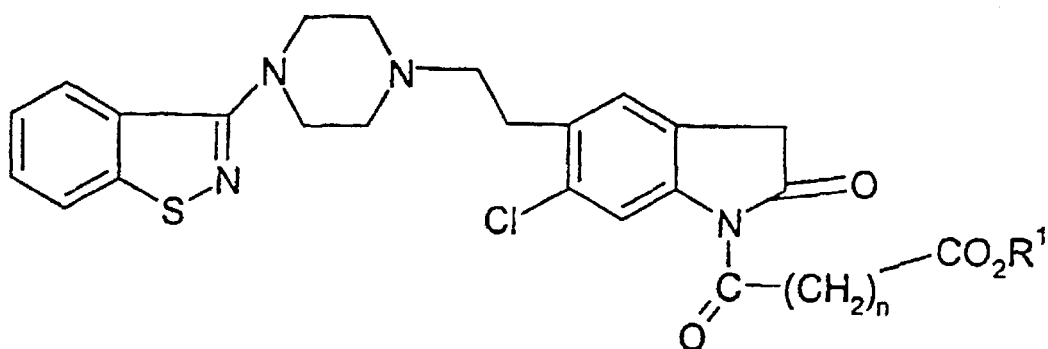
30

3. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula

35

40

45



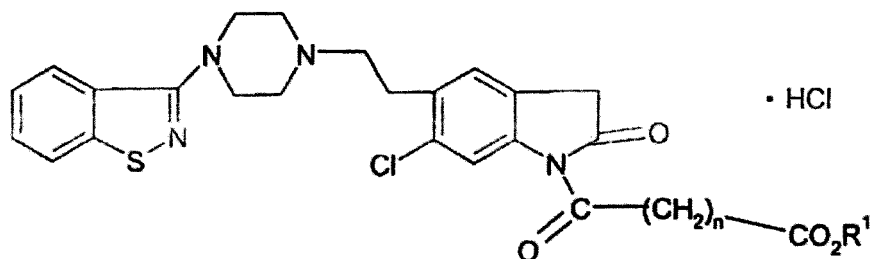
50

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula

55

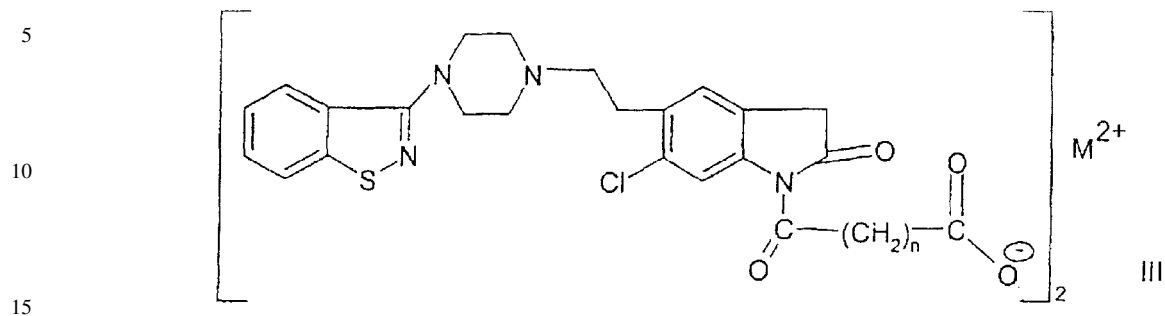
60

65



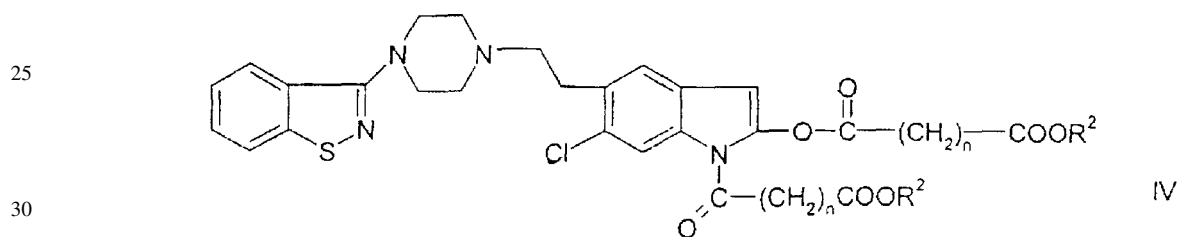
con una base en la que R^1 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C_1 a C_{10} ; y en la que n es un número entero de 1 a 5.

4. El procedimiento de la reivindicación 3 en el que el mencionado compuesto de fórmula II se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



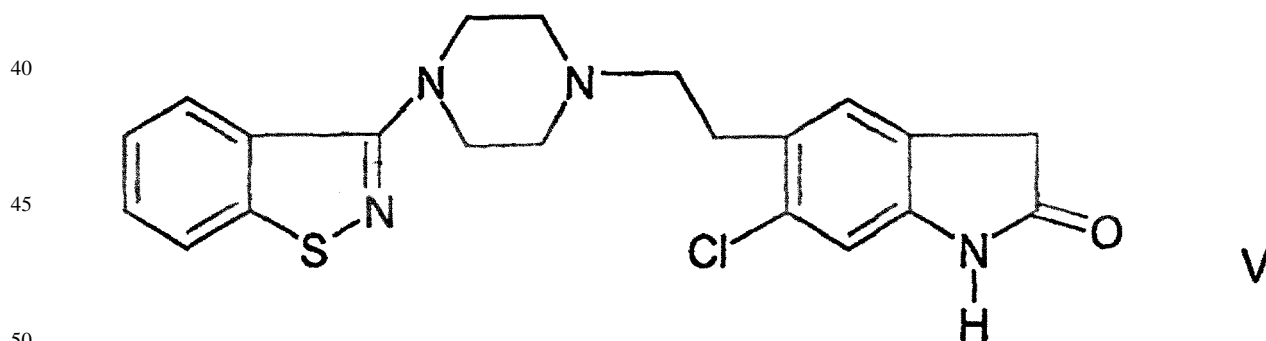
con un alcohol de fórmula R¹OH en presencia de ácido clorhídrico concentrado, en la que M es Ca o Ba; y R¹ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁ a C₁₀; y en la que n es de 1 a 5.

20 5. El procedimiento de la reivindicación 4 en el que el mencionado compuesto de fórmula III se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



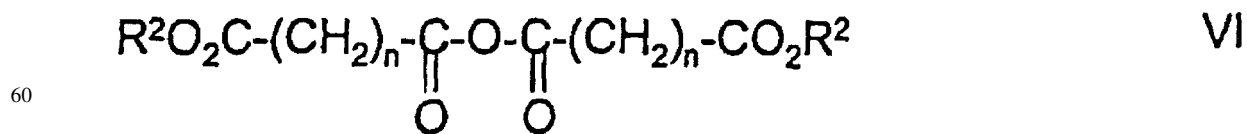
con hidróxido de calcio o con hidróxido de bario, en la que R² es alquilo C₁-C₁₀ y n es un número entero de 1 a 5.

35 6. El procedimiento de la reivindicación 5 en el que el mencionado compuesto de fórmula IV se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



con un agente de acilación anhídrido.

55 7. El procedimiento de la reivindicación 6 en el que el mencionado agente de acilación es un agente de acilación anhídrido que presenta la fórmula

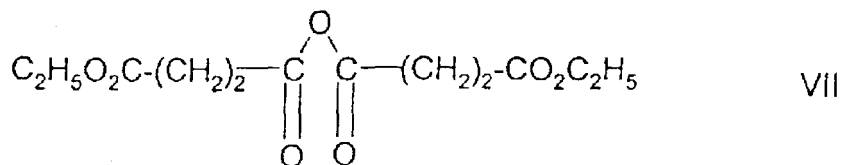


en la que R² es alquilo C₁-C₁₀ y n es un número entero de 1 a 5.

65 8. El procedimiento de la reivindicación 6 en el que el mencionado agente de acilación anhídrido reacciona con el compuesto de fórmula V en presencia de eterato del bromuro de magnesio - éter dietílico y una base orgánica.

ES 2 297 200 T3

9. El procedimiento de la reivindicación 7 en el que el mencionado agente de acilación anhídrido es el anhídrido que presenta la fórmula



10. El procedimiento de la reivindicación 8 en el que la mencionada base orgánica es la trietilamina.

11. El procedimiento de la reivindicación 3 en el que la mencionada base se selecciona del grupo constituido por bicarbonatos de metal alcalino, carbonatos de metal alcalino, trialquilaminas C-1 a C-6; y bases heterocíclicas seleccionadas del grupo constituido por piridina, lutidina y picolina.

12. El procedimiento de la reivindicación 11 en el que la mencionada base es el bicarbonato de sodio.

13. Una composición farmacéutica que presenta actividad neuroléptica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 en una cantidad eficaz en el tratamiento de las enfermedades neurolépticas, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.