



No. 335.800

335800

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: McNEIL LABORATORIES, INCORPORATED.

RESIDENCIA: Fort Washington, Pennsylvania, EE.UU.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE UN COMPUESTO UTIL COMO AGENTE ANO-
REXICO".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 523.017 del 26-1-66.

IG.

-1-

**POOR
QUALITY**



335800

9 NOV.

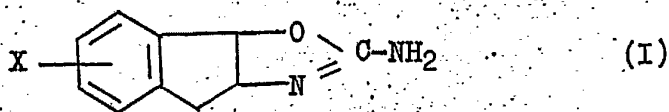
1

Este invento se refiere a nuevos compuestos químicos.

Más particularmente, este invento se refiere a 2-amino-3a, 8b-dihidro-4H-indeno[2,1-d]oxazoles que son farmacológicamente útiles como agentes anoréxicos.

5

Los compuestos de esta invención pueden ser representados por la siguiente fórmula estructural:



10

donde X es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno y trifluorometilo. Las sales de adición con ácidos de (I) también están incluidas en los límites de esta invención.

15

Los compuestos de los que se trata se preparan haciendo reaccionar un aminoalcohol de fórmula (II) con bromuro de cianógeno (III), preferiblemente en proporciones aproximadamente equimoleculares. La reacción de estos productos para realizar la ciclación deseada se lleva a cabo convenientemente en un disolvente adecuado, tal como un alcohol inferior, por ejemplo metanol, etanol o butanol; un hidrocarburo alifático, por ejemplo pentano, hexano y similares; un hidrocarburo aromático, por ejemplo benceno, tolueno, xileno y similares; o un éter como éter dietílico, metil-etiléter o un éter-alcohol tal como etoxietanol. El bromuro de cianógeno puede prepararse in situ en medios alcohólicos;

20

25

por ejemplo, añadiendo cianuro sódico y bromo al disolvente alcohólico en el que tiene lugar la reacción. Generalmente es conveniente incluir una base en la mezcla de reacción.

30

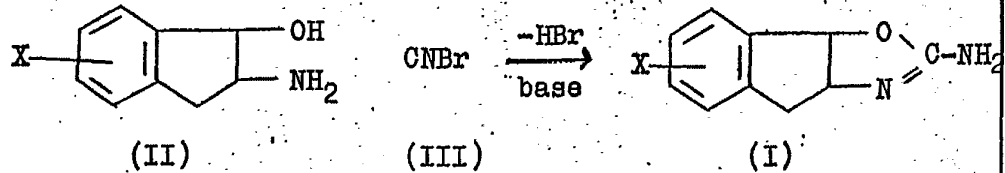
Son bases ilustrativas los hidróxidos y carbonatos de metales alcalinos, y alcalino-térreos; aminas terciarias; sales de metales alcalinos y alcalino-térreos con ácidos orgáni-

335800

-3 NO



1 -cos débiles; y similares. El acetato sódico es una sal pre-
 ferida. La reacción transcurre bastante satisfactoriamente
 a la temperatura ambiente y, en general, pueden emplearse
 temperaturas comprendidas entre 0°C y 40°C. La reacción pue-
 5 de ser ilustrada por la siguiente ecuación:

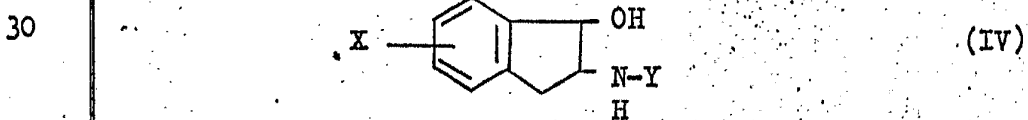


10 Los compuestos (I) pueden convertirse en sus sales de
 adición con ácidos terapéuticamente útiles por reacción con
 un ácido apropiado, como por ejemplo un ácido inorgánico, co-
 mo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y similares o
 un ácido orgánico, como ácido acético, propiónico, láctico,
 15 oxálico, malónico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico,
 p-toluensulfónico, salicílico y similares. Las sales se con-
 vierten en las bases libres por técnicas convencionales, por
 ejemplo por reacción con un álcali tal como hidróxido sódico
 o potásico.

20 Debido a la configuración estructural de los compuestos
 tratados, es evidente que es posible su existencia en forma
 de más de un estereoisómero (por ejemplo, las formas cis y
trans). Todos estos isómeros están incluidos dentro de los
 límites de esta invención.

25 A continuación se discuten distintos métodos de prepara-
 ción del compuesto (I):

De acuerdo con el procedimiento para la producción de
 los nuevos 2-aminoindeno [2,1-d] oxazoles de fórmula (I), se
 cicla un compuesto de fórmula genérica



- 4 -
335800

-3 NOV



1 - donde X es hidrógeno, halógeno o trifluormetilo e Y está
seleccionado entre el grupo formado por $-\text{CN}$, $-\text{CO}-\text{N} <$ y
5 $-\text{CS}-\text{N} <$, ya sea directamente o, si es necesario, des-
pués de conversión del grupo hidroxilo en un grupo de parti-
da adecuado, preferiblemente el resto de un ácido fuerte or-
gánico o inorgánico.

Por ejemplo es posible hacer reaccionar un compuesto
de fórmula (II) con un haluro de cianógeno; el compuesto así
10 producido se cicla espontáneamente al correspondiente oxazol
de fórmula (I).

La reacción con un haluro de cianógeno puede llevarse
a cabo en las mismas condiciones que la reacción con bromuro
de cianógeno descrita.

También es posible preparar un ureidoderivado de un
15 compuesto de fórmula (II) convirtiendo el sustituyente hidro-
xilo del compuesto resultante de fórmula (IV) en un grupo de
partida adecuado y cerrando el anillo en el compuesto resul-
tante para obtener el correspondiente oxazol de fórmula (I).

20 Por ejemplo es posible convertir el sustituyente amino del
compuesto (II) en un sustituyente ureido mediante ácido ciá-
nico. El grupo hidroxilo del compuesto resultante puede ser
sustituido entonces por un átomo de halógeno mediante un reac-

tivo adecuado tal como cloruro de tionilo. Cuando se calien-
ta en presencia de agua, el compuesto resultante se cicla es-

25 pontáneamente al correspondiente oxazol de fórmula (I). El
grupo hidroxilo del compuesto resultante puede convertirse
también en el éster de un ácido organosulfónico, tal como áci-
do metanosulfónico o p-toluensulfónico. Estos ésteres que se
preparan a partir de los correspondientes cloruros de ácido
30 sulfónico y los hidroxiureidoderivados, se ciclan en la forma



-3 NO

335800

1 -descrita anteriormente para el haloderivado.

También es posible convertir un compuesto de fórmula (II) en el correspondiente tioureidoderivado y cerrar el anillo en el compuesto resultante para obtener el correspondiente oxazol de fórmula (I). Para acelerar la reacción pueden utilizarse agentes desulfurantes tales como óxido mercuríco o hidróxido mercuríco respectivamente. La preparación del tioureidoderivado puede realizarse mediante reacción con tiocianato potásico en un medio ácido.

10

EJEMPLO I

Una muestra de 10 g de hidrocloreuro de 2-amino-1-indanol (0,055 moles) se agita con 17,7 g (0,216 moles) de acetato sódico en 200 ml de metanol. La pasta clara resultante se agita en un baño de hielo mientras se añade, a lo largo de un periodo de 20 minutos, una solución de 5,8 g (0,055 moles) de bromuro de cianógeno en 140 ml de metanol. La pasta clara se agita a la temperatura ambiente durante 5 horas y después se concentra a vacío manteniendo la temperatura por debajo de 45°C. El sólido resultante se agita con solución acuosa de carbonato potásico enfriada con hielo y se extrae tres veces con cloroformo. Se combinan los extractos orgánicos, se lavan con agua y después con salmuera, se secan sobre sulfato magnésico y se concentran hasta pequeño volumen a vacío. El jarabe espeso resultante se diluye con acetato de etilo y por trituración se obtiene un producto cristalino. Después de dos recristalizaciones en acetato de etilo se obtienen cristales de 2-amino-3a,8b-dihidro-4H-indeno[2,1-d]oxazol; p.f. 166,5-168°C.

15

20

25

Análisis: Calculado para $C_{10}H_{10}N_2O$: C, 68,95; H, 5,79; N, 16,08%

30

Encontrado: C, 68,91; H, 5,87; N, 16,08%



335800

-3 NOV

1

La sal hidrocioruro del oxazol anterior se obtiene por tratamiento con ácido clorhídrico.

5

En resumen, la Patente de Invención que se solicita recaerá sobre las siguientes:

10

15

20

25

30

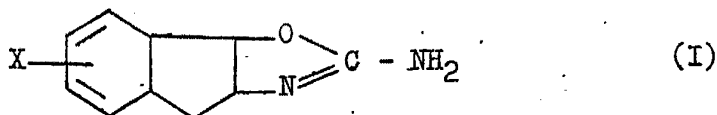


- REIVINDICACIONES -

1

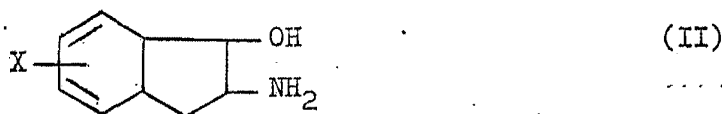
1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto útil como agente anorexico de fórmula:

5



donde X es hidrógeno, halógeno o trifluormetilo, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

10

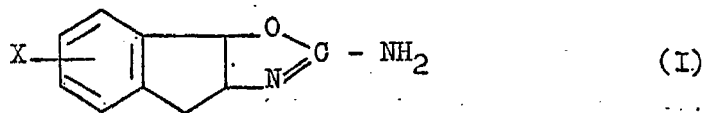


15

con bromuro de cianógeno en un apropiado disolvente orgánico en presencia de una base a una temperatura de entre 0º a 40ºC y, si se desea, preparar las sales de adición con ácidos terapéuticamente aceptables del producto de la reacción.

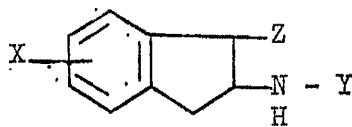
2. Un procedimiento para la preparación de un compuesto útil como agente anorexico de fórmula:

20



donde X es hidrógeno, halógeno o trifluormetilo, caracterizado por cerrar el anillo en un compuesto de fórmula:

25



en un apropiado disolvente orgánico en presencia de una base a una temperatura de entre 0º a 40ºC, donde Y es $-CN<$, $-CONH_2$ o $-CSNH_2$ y Z es OH o el resto ácido de un ácido fuerte orgánico o inorgánico.

30

3. Se reivindica por último como objeto sobre el que

- 8 -
335800



1

ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO UTIL CO-
MO AGENTE ANOREXICO".

5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva que consta de ocho páginas me
canografiadas.

Madrid, 18 de Enero de 1.967

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25

30