

351834

PATENTE DE INVENCIÓN

Case 6150. 37/KU/MK.

Memoria Descriptiva

sobre:



"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS
DE ISOINDOL"

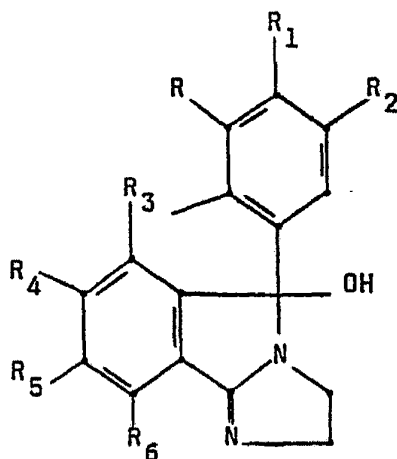
- - - - -

Solicitante:

SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.

- - - - -

La presente invención se relaciona con un
procedimiento para la obtención de derivados de iso
indol, de fórmula I,



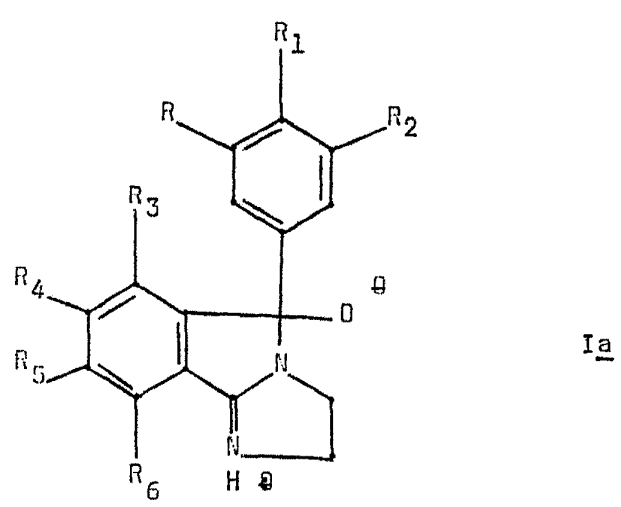
I

- en la que cada una de R, R₁ y R₂, que pueden ser iguales o diferente, significa un átomo de hidrógeno, cloro o fluor o un radical trifluormetilo, un radical alquilo de cadena recta conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical alcoxi de cadena recta, conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, a condición de que
15. 1) R, R₁ y R₂ sean tales que en ningún caso un radical trifluormetilo esté en dos átomos de carbono adyacentes, y a condición de que
20. 2) cuando R ó R₂ sea un radical trifluormetilo, R₁ sea un átomo de hidrógeno, cloro o fluor, R₃ significa un átomo de hidrógeno, cloro o fluor, R₄ y R₅, que pueden ser iguales o diferentes, significan, cada una, un átomo de hidrógeno, cloro o fluor, un radical trifluormetilo, un radical alquilo de cadena recta, conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical alcoxi de cadena recta, conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, a condición de que cuando una de R₄ ó R₅ sea un radi-
- 25.
- 30.

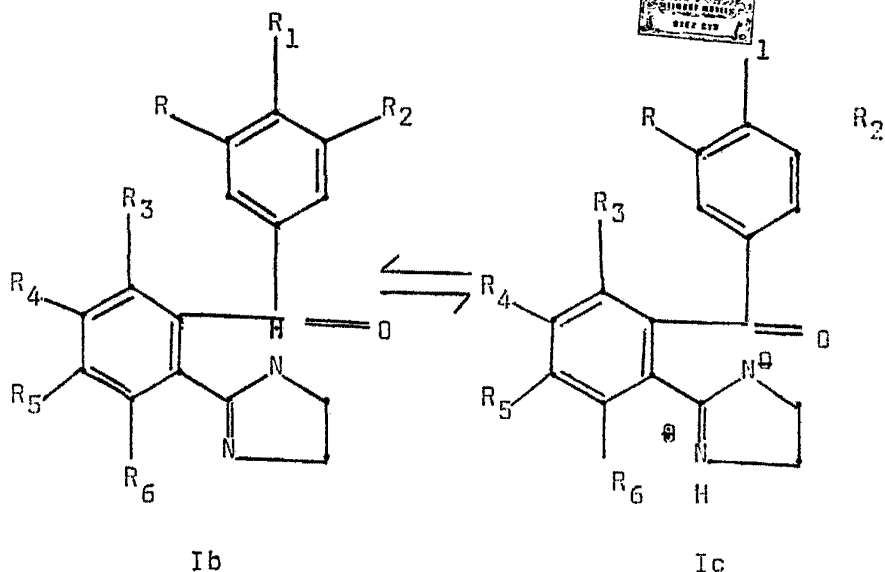


5. cal trifluormetilo, la otra es un átomo de hidrógeno, cloro o fluor, o R_4 y R_5 juntas significan $-O-CH_2-O-$, y R_6 significa un átomo de hidrógeno o fluor, con las condiciones adicionales de que no más de dos de R_3 , R_4 , R_5 y R_6 no sean hidrógeno, y no más de tres de R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 no sean hidrógeno.

10. En la fórmula I, los compuestos de la invención han sido representados en su forma covalente. De hecho, una forma iónica de la fórmula Ia abajo indicada también representa una forma de la estructura actual de los compuestos de la invención,

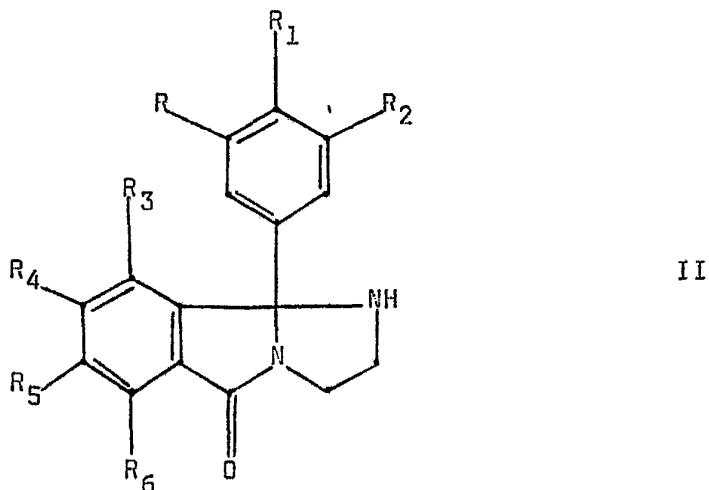


25. en la que R a R_6 tienen el significado arriba indicado y según se puede apreciar por los entendidos, los compuestos de fórmula I existen también en las correspondientes formas tautoméricas Ib y Ic



Sin embargo, para más simplicidad, los compuestos serán denominados y descritos en adelante con referencia a su forma covalente.

15. La presente invención proporciona además un método para la preparación de los compuestos de fórmula I, caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula II,



30. en la que R a R₆ tienen el significado arriba indicado, con hidruro de litio-aluminio en un disolvente inerte de éter,



en una atmósfera inerte y a una temperatura que no sobrepase los 45°C aproximadamente, y después de la descomposición de cualquier hidruro de litio-aluminio restante, el producto de la reacción en solución se pone en contacto con aire u oxígeno.

5.

La temperatura del procedimiento es crítica; al efectuarlo a una temperatura que sobrepase considerablemente los 45°C, por ejemplo una temperatura por encima de 50°C aproximadamente, los productos desecados ya no se obtienen tan fácilmente. La

10.

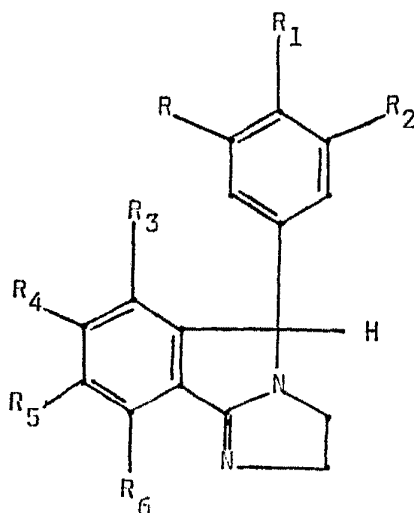
temperatura preferida es de 15° a 35°C. Los disolventes de éter preferidos son éter dietílico y tetrahydrofurano y como atmósfera inerte adecuada se usa preferentemente una atmósfera de nitrógeno. Después de

15.

un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo de 6 horas a 8 días, se descompone el hidruro de litio-aluminio de manera convencional, por ejemplo mediante adición de hidróxido sódico acuoso y opcionalmente acetato

20.

atílico, y la solución de éter del producto de la reacción se expone al aire u oxígeno durante 2 a 10 días. Se supone que la reacción arriba descrita procede por vía de la formación de los compuesto de fórmula III,



III



en la que R a R₆ tienen el significado arriba indicado.

5. En general, es deseable acelerar la reacción de oxidación pasando para este fin burbujas de aire u oxígeno dentro de una solución del producto obtenido mediante el tratamiento con hidruro de litio-aluminio en un disolvente, preferentemente un alcohol inferior, por ejemplo metanol o etanol. De esta manera se obtienen rendimientos considerables del producto deseado dentro de 4 horas aproximadamente.

10. La mezcla de reacción obtenida por el tratamiento de un compuesto de fórmula II con hidruro de litio-aluminio se puede generalmente filtrar antes o después de la exposición al aire u oxígeno. En aquellos casos en los que el producto de fórmula I cristalice en gran cantidad antes de la filtración, es evidente que es preferible filtrar antes de la oxidación con objeto de obtener mejores rendimientos.

15. Los compuestos de fórmula I resultantes pueden aislarse y purificarse mediante técnicas convencionales.

20. Varios de los materiales iniciales de fórmula II y su preparación han sido descritos en la literatura (por ejemplo la Patente holandesa No.6501647, publicada el 12 de Agosto de 1965). Los demás compuestos que no han sido específicamente descritos en la literatura, pueden prepararse de materiales disponibles de manera análoga.

25. Los compuestos de fórmula I poseen actividad farmacológica, particularmente actividad reductora del
- 30.

12 ABR. 1969



-7-

- apetito. Estos compuestos de fórmula I poseen también una actividad estimulante sobre el sistema nervioso central. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I están indicados para usarse como agentes anorexigénicos o vigorizantes psíquicos. Para la mayoría de los mamíferos, la dosificación diaria adecuada oscila desde 1 mg hasta 75 mg aproximadamente, si se desea en forma retard, o en dosis divididas desde 0,25 mg hasta 37,5 mg aproximadamente 2 a 4 veces por día.

- Si se desea, los compuestos pueden mezclarse con soportes farmacéuticamente aceptables y/u otros adyuvantes y administrarse, por ejemplo, oralmente en forma de tabletas, elixires, suspensiones o soluciones, o parentéricamente en forma de una solución inyectable o suspensión. Pueden, por ejemplo, usarse en forma de una tableta con la composición siguiente: 1 a 3% de material aglutinante (por ejemplo tragacento), 3 a 10% de almidón, 2 a 10% de talco, 0,25 a 1% de estearato de magnesio, la cantidad correspondiente de material activo y material de relleno, por ejemplo lactosa, para completar el 100%.

- Una formulación representativa es una tableta (preparada mediante los procedimientos de preparación de tabletas usuales) y conteniendo los ingredientes siguientes:

- Compuesto de fórmula I, por ejemplo
5-(p-clorofenil)-5-hidroxi-2,3-
-dihidro-5H-imidazo[2,1-a]isoin
dol en forma de base libre 10 partes en peso



	tragacanto	2 partes en peso
	lactosa	79,5 " " "
	almidón de maíz	5 " " "
	talco	3 " " "
5.	estearato de magnesio	0,5 " " "

Los compuestos de fórmula I pueden usarse como agentes anorexigénicos o vigorizantes psíquicos, apropiadamente en la forma de sus sales de adición de ácido no tóxicas y farmacéuticamente aceptables, que son del mismo orden de actividad que las bases libres. Son ácidos adecuados para la formación de las sales de adición de ácido los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, benzoico, acético, maleico, p-toluenosulfónico y benzenosulfónico.

Los compuestos generalmente preferidos son aquellos en donde R, R₃, R₄, R₅, y R₆ significan, cada una, un átomo de hidrógeno, y bien una o ambas de R₁ y R₂ significan un átomo de cloro, y aquellos donde R - R₅ significan un átomo de cloro o fluor y R₆ significa fluor, bajo la condición adicional de que no más de dos de los radicales R₃, R₄, R₅ y R₆ no sean hidrógeno y no más de tres de R₁, R₄, R₅ y R₆ no sean hidrógeno.

Los ejemplos siguientes ilustran mejor la invención.

EJEMPLO 1: 5-hidroxi-5-fenil-2,3-dihidro-5H-imidazo
2,1-a/isoindol.

Se añaden 500 cc de éter dietílico, 2,5 g



EC. 309

(0,07 moles) de hidruro de litio-aluminio y 15,0 g (0,06 moles) de 9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona a un matraz provisto de un agitador, condensador y tubo de entrada de gas, al que se ha introducido una corriente de nitrógeno. Se agita la mezcla durante 8 días a temperatura ambiente (20-25°C), luego se enfría en un baño de hielo y se trata con 5 cc de hidróxido sódico 2N y 7,5 cc de agua, poniéndola en contacto con aire durante 6 días. Se filtra la mezcla resultante y se lavan los sólidos 2 veces con 75 cc de acetato etílico cada vez. Se combina el filtrado con los lavados de acetato etílico y se seca la mezcla resultante sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra el filtrado en un vacío sobre un evaporador rotatorio. Se cristaliza el residuo primero en éter dietílico/pentano (2:1) y luego en tetrahidrofurano/éter dietílico (2:1) con el fin de obtener el 5-hidroxi-5-fenil-2,3-dihidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol, con un P.F. de 197-199°C.

20. Análisis:

Calculado para C₁₆H₁₄N₂O: C 76,3 H 6,3 N 11,1 O 6,3%
 Hallado: C 76,3 H 6,1 N 11,3 O 6,1%

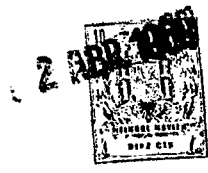
Infrarrojo: Gránulo de KBr

Bandas a 3,28, 3,38, 3,48, 3,62, 6,03, 6,16, 6,72, 6,78 y 7,86 μ

25. Espectro ultravioleta:

<u>Etanol al 95%</u>		<u>Etanol al 95% + HCl</u>	
<u>λ max.</u>	<u>E</u>	<u>λ max.</u>	<u>E</u>
269	4,100	253	14,093
275	4,200		

30.



Espectro de masa - canal directo

Pico principal a 250. Otros picos importantes a 232, 221, 204, 178, 173, 165, 155, 151, 140, 116, 102, 89 y 77.

5. EJEMPLO 2: 5-(p-clorofenil)-5-hidroxi-2,3-dihidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol.

10. Se añaden 1000 cc de tetrahidrofurano seco y 10,0 g (0,263 moles) de hidruro de litio-aluminio a un matraz provisto de un agitador, termómetro, embudo de gotas, condensador y tubo de entrada de gas, al que se ha introducido una corriente de nitrógeno, Se agita la mezcla y luego se añade por gotas una solución de 30,0 g (0,105 moles) de 9b-(p-clorofenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona
15. en 150 cc de tetrahidrofurano anhidro, de tal modo que la temperatura de la mezcla de reacción no pase de los 30°C. Se agita la mezcla resultante durante otras 6 horas a temperatura ambiente, luego se enfría en un baño de hielo y luego se trata con 100 cc de acetato etílico, 20 cc de hidróxido sódico 2N y 30 cc
20. de agua, poniéndola en contacto con aire durante 6 días. La mezcla resultante se filtra y el filtrado se seca mediante la adición de sulfato sódico anhidro sólido. Luego se separa el sulfato sódico por filtración y se evapora el filtrado en un vacío sobre un evaporador rotatorio. Se cristaliza el residuo en tetrahidrofurano/éter dietílico (2:1) y luego se disuelve en
25. cloroformo. La solución de cloroformo se pasa luego a través de una columna de gel de sílice (250 g) y la
30. columna se eluye con cloroformo con el fin de obtener



los siguientes productos de elución:

<u>Fracción</u>	<u>Agente de elución</u>	<u>RF</u>	(placa de gel de sílice: 90 CHCl ₃ : 10 CH ₃ OH)
-----------------	--------------------------	-----------	--

	1	cloroformo	0,90
5.	2	cloroformo	0,45
	3	cloroformo	0,45
	4	cloroformo	0,30, 0,45

Las fracciones 2 y 3 se combinan luego y se cristalizan en metanol/cloruro metilénico con el fin de obtener el 5-(p-clorofenil)-5-hidroxi-2,3-dihidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindól, con un P.F. de 202-203°C.

Análisis:

	Calculado para C ₁₆ H ₁₄ ClN ₂ O:	C 67,0	H 5,3	Cl 12,4
15.		N 9,8	O 5,6%	
	Hallado:	C 67,5	H 5,4	Cl 12,4
		N 9,8	O 5,8%	

Infrarrojo: Gránulo de KBr

Bandas a 3,31, 3,39, 3,40, 3,62, 3,82, 6,06, 6,17, 6,72, 9,15 y 9,38 μ.

Espectro ultravioleta (Etanol al 95%)

	λ max.	E
	223	21,420
25.	269	4,930
	275	4,930

Espectro de masa - canal directo

Pico principal M a 284. La proporción de M : M + 1 : M + 2 es de 100,0 : 35,7 : 34,3. Otros picos importantes a 268, 256,



238, 231, 220, 190, 177, 176, 165, 155,
149, 139, 137, 130, 123, 111, 102, 83 y 81.

La preparación del clorhidrato de este compuesto se describe en el Ejemplo 11.

5. EJEMPLO 3: 5-(p-fluorfenil)-5-hidroxi-2,3-dihidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol.

Se añaden 1000 cc de éter dietílico, 2,4 g (0,063 moles) de hidruro de litio-aluminio y 15,0 g (0,06 moles) de 9b-(p-fluorfenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ona a un matraz provisto de un agitador, condensador y tubo de entrada de gas, al que se ha introducido una corriente de nitrógeno. Se agita la mezcla durante 8 días a temperatura ambiente (20-25°C), luego se enfría en un baño de hielo y se trata con 4,8 cc de hidróxido sódico 2N y 7,2 cc de agua, poniéndola en contacto con aire durante 6 días. La mezcla resultante se filtra y los sólidos se lavan dos veces con 75 cc de acetato etílico cada vez. El filtrado se combina con los lavados de acetato etílico y la mezcla resultante se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y el filtrado se concentra en un vacío sobre un evaporador rotatorio. El residuo se cristaliza en tetrahidrofurano/éter dietílico (2:1) con el fin de obtener el 5-(p-fluorfenil)-5-hidroxi-2,3-dihidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol, con un P.F. de 198-199°C. El clorhidrato de este compuesto, con un P.F. de 279-280°C, se obtiene pasando gas de cloruro de hidrógeno a través de una solución de la base libre en tetrahidrofurano y aislando la sal de la misma.

10.

15.

20.

25.

30.



1969

EJEMPLO 4: 5-hidroxi-5-(p-metoxifenil)-2,3-dihidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol.

- Se añaden 1000 cc de éter dietílico, 2,3 g (0,061 moles) de hidruro de litio-alumino y 15,0 g (0,054 moles) de 9b-(p -metoxifenil)-1,2,3,9b-tetra-
5. hidrógeno-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ona a un matraz provisto de un agitador, condensador y tubo de entrada de gas, al que se ha introducido una corriente de nitrógeno. Se agita la mezcla durante 8 días a temperatura ambiente (20-25°C), luego se enfría en un baño
10. de hielo y se trata con 4,6 cc de hidróxido sódico 2N y 6,9 cc de agua, poniéndola en contacto con aire durante 6 días. La mezcla resultante se filtra, los sólidos se lavan 2 veces con 75 cc de acetato etílico
15. cada vez. El filtrado se combina con los lavados de acetato etílico y la mezcla resultante se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y el filtrado se concentra en un vacío sobre un evaporador rotatorio. El residuo se cristaliza en metanol con el fin de obtener el 5-(p-metoxifenil)-5-hidroxi-2,3-dihidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol, con un P.F. de 188-
20. -190°C.

EJEMPLO 5: 5-(3,4-diclorofenil)-5-hidroxi-2,3-dihidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol.

- Se añaden 250 cc de tetrahidrofurano seco y 2,6 g (0,068 moles) de hidruro de litio-aluminio a un matraz provisto de un agitador, termómetro, embudo de gotas, condensador y tubo de entrada de gas, al que se ha introducido una corriente de nitrógeno. Se agita la mezcla y luego se añade por gotas una solución de 20,0 g (0,063 moles) de 9b-(3,4-diclorofe-
- 25.
- 30.



5. nil)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona en 500 cc de tetrahidrofurano anhidro, de tal modo que la temperatura de la mezcla de reacción no exceda los 30°C. La mezcla resultante se agita durante 6 horas a temperatura ambiente, luego se enfría en un baño de hielo y luego se trata con 5,2 cc de hidróxido sódico 2N y 7,8 cc de agua. La mezcla resultante se filtra y el filtrado se seca mediante la adición de sulfato sódico anhidro sólido. Luego se separa
10. el sulfato sódico por filtración y se evapora el filtrado en un vacío sobre un evaporador rotatorio. El residuo se disuelve en 200 cc de metanol y la solución resultante se trata con una corriente de aire durante 12 horas a temperatura ambiente. El producto resultante se separa por filtración y se cristaliza en metanol/tetrahidrofurano (1:1) para obtener el 5-(3,4-diclorofenil)-5-hidroxi-2,3-dihidro-5H-imidazo [2,1-a]isoindol, con un P.F. de 200-201°C.
15. EJEMPLO 6: 5-(m-clorofenil)-5-hidroxi-2,3-dihidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol.
20. Se añaden 250 cc de tetrahidrofurano seco y 2,9 g (0,076 moles) de hidruro de litio-aluminio a un matraz provisto de un agitador, termómetro, embudo de gotas, condensador y tubo de entrada de gas, al que se ha introducido una corriente de nitrógeno. Se agita
25. la mezcla y luego se añade por gotas una solución de 20,0 g (0,07 moles) de 9b-(m-clorofenil)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona en 200 cc de tetrahidrofurano seco, de tal modo que la temperatura de
30. mezcla de reacción no exceda los 30°C. Se agita la mez-



5. cla resultante a temperatura ambiente durante 6 horas, luego se enfría en un baño de hielo y luego se trata con 5,8 cc de hidróxido sódico 2N y 8,7 cc de agua, poniéndola en contacto con aire durante 6 días. La mezcla resultante se filtra y el filtrado se seca mediante la adición de sulfato sódico por filtración y se evapora el filtrado en un vacío sobre un evaporador rotatorio. El residuo se cromatografía a través de una columna de gel de sílice (360 g) y
10. la columna se aluye con cloroformo/metanol (99:1) con el fin de obtener el 5-(m-clorofenil)-5-hidroxi-2,3-dihidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol, con un P.F. de 208-210°C después de cristalizar en metanol.
15. EJEMPLO 7: 5-hidroxi-5-(p-trifluormetilfenil)-2,3-dihidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol.
20. Se añaden 250 cc de tetrahydrofurano seco y 2,6 g (0,068 moles) de hidruro de litio-aluminio a un matraz provisto de un agitador, termómetro, embudo de gotas, condensador y tubo de entrada de gas, al que se ha introducido una corriente de nitrógeno. Se agita la mezcla y luego se añade por gotas una solución de 20,0 g (0,063 moles) de 9b-(p-trifluormetilfenil)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona en 200 cc de tetrahydrofurano seco, de tal modo que la temperatura de la mezcla de reacción no exceda los 30°C. La mezcla resultante se agita durante
25. 6 horas a temperatura ambiente, luego se enfría en un baño de hielo y luego se trata con 5,2 cc de hidróxido sódico 2N y 7,8 cc de agua, poniéndola en contacto con aire durante 6 días. La mezcla resultante se fil
- 30.



- tra y el filtrado se seca mediante la adición de sulfato sódico anhidro sólido. Luego se separa el sulfato sódico por filtrado y se evapora el filtrado en un vacío sobre un evaporador rotatorio. El residuo se
5. cristaliza en benceno/éter dietílico (2:1) con el fin de obtener el 5-hidroxi-5-(p-trifluormetilfenil)-2,3-dihidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol, con un P.F. de 210-212°C.
- EJEMPLO 8: 5-hidroxi-5-(p-tolil)-2,3-dihidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol.
10. Se añaden 250 cc de tetrahidrofurano seco y 2,4 g (0,063 moles) de hidruro de litio-aluminio a un matraz provisto de un agitador, termómetro, embudo de gotas, condensador y tubo de entrada de gas, al
15. que se ha introducido una corriente de nitrógeno. La mezcla se agita y luego se añade por gotas una solución de 15,0 g (0,057 moles) de 9b-(p-tolil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona en 120 cc de tetrahidrofurano seco, de tal modo que la temperatura de
20. la mezcla de reacción no exceda los 30°C. Se agita la mezcla resultante durante 6 horas a temperatura ambiente, luego se enfría en un baño de hielo y luego se trata con 4,8 cc de hidróxido sódico 2N y 7,2 cc de agua, poniéndola en contacto con aire durante 6 días. La mezcla
25. resultante se filtra y el filtrado se seca mediante la adición de sulfato sódico anhidro sólido. Luego se separa el sulfato sódico por filtración y se evapora el filtrado en un vacío sobre un evaporador rotatorio. El residuo se cristaliza en tetrahidrofurano/éter dietílico (1:2) para obtener el 5-hidroxi-5-(p-tolil)2,3-dihidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol, con un
- 30.



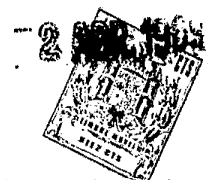
P.F. de 203-206°C.

EJEMPLO 9: 5-(p-etilfenil)-5-hidroxi-2,3-dihidro-
-5H-imidazo/2,1-a/isoindol.

5. Se añaden 500 cc de tetrahidrofurano seco y 2,6 g (0,068 moles) de hidruro de litio-aluminio a un matraz provisto de un agitador, termómetro, embudo de gotas, condensador y tubo de entrada de gas, al que se ha introducido una corriente de nitrógeno.
10. La mezcla se agita y luego se añade por gotas una solución de 17,2 g de 9b-(p-etilfenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ona en 250 cc de tetrahidrofurano seco, de tal modo que la temperatura de la mezcla de reacción no exceda los 30°C. La
15. mezcla resultante se agita durante 6 horas a temperatura ambiente, luego se enfría en un baño de hielo y luego se trata con 5,2 cc de hidróxido sódico 2N y 7,8 cc de agua, poniéndola en contacto con aire durante 6 días. La mezcla resultante se filtra y el
20. filtrado se seca mediante la adición de sulfato sódico/anhidro sólido. Luego se separa el sulfato sódico por filtración y se evapora el filtrado en un vacío sobre un evaporador rotatorio. El residuo se cristaliza en tetrahidrofurano/metanol/éter diétilico (1:1:2) con el fin de obtener el 5-(p-etilfenil)-5-
25. -hidroxi-2,3-dihidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol, con un P.F. de 177-179°C.

EJEMPLO 10: 6-cloro-5-hidroxi-5-fenil-2,3-dihidro-
-5H-imidazo/2,1-a/isoindol.

30. Se añaden 100 cc de tetrahidrofurano seco y 1,0 g de hidruro de litio-alumino a un matraz pro-



- visto de un agitador, termómetro, embudo de gomas, condensador y tubo de entrada de gas, al que se ha introducido una corriente de nitrógeno. La mezcla se agita y luego se añade por gotas una solución de 6,8 g de
5. 9-cloro-9b-fenil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona en 100 cc de tetrahidrofurano seco, de tal modo que la temperatura de la mezcla de reacción no exceda los 30°C. La mezcla resultante se agita durante 6 horas a temperatura ambiente, luego se enfría en un
10. baño de hielo y luego se trata con 2 cc de hidróxido sódico 2 normal y 3 cc de agua, poniéndola en contacto con aire durante 6 días. La mezcla resultante se filtra y el filtrado se seca mediante la adición de sulfato sódico anhidro sólido. Luego se separa el sulfato sódico por filtración y se evapora el filtrado
15. en un vacío sobre un evaporador rotatorio. El residuo se cristaliza en tetrahidrofurano/éter dietílico (1:2) con el fin de obtener el 6-cloro-5-hidroxi-5-fenil-2,3-dihidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol, con un P.F. de
20. 224-226°C.

EJEMPLO 11: Clorhidrato de 5-p-clorofenil-5-hidroxi-2,3-dihidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol.

- 5-p-clorofenil-5-hidroxi-2,3-dihidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol se disuelve en tetrahidrofurano/
25. /metanol (1:2) y se satura con gas de cloruro de hidrógeno. El sólido resultante se separa por filtración para proporcionar el clorhidrato del material inicial; P.F. 175-177°C.

EJEMPLO 12:

30. Al realizarlo el procedimiento del Ejemplo 5



y usando en lugar de 9b-(3,4-diclorofenil)-1,2,3, 9b-tetrahidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ona las siguientes tetrahidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-onas, se obtiene el producto

	<u>Cetona inicial</u>	<u>Producto final</u>
5.	a) 9b-(3'-trifluormetilfenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ona	5-(3'-trifluormetilfenil)-5-hidroxi-2,3-dihidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol; P.F. 209-212°C.
10.	b) 9b-(3'-fluorfenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ona	5-(3'-fluorfenil)-5-hidroxi-2,3-dihidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol; P.F. 200-203°C.
	c) 9b-(3',5'-diclorofenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ona	5-(3',5'-diclorofenil)-5-hidroxi-2,3-dihidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol; P.F. 207-209°C.
15.	d) 9b-fenil-7,8-dicloro-5-hidroxi-tetrahidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ona	5-fenil-7,8-dicloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol; P.F. 195-198°C.
	e) 9b-(4'-clorofenil)-7,8-dicloro-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ona	5-hidroxi-5-(4'-clorofenil)-7,8-dicloro-2,3-dihidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol; P.F. 185-190°C.
20.	f) 9b-fenil-7,8-metilendioxi-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ona	5-hidroxi-5-fenil-7,8-metilendioxi-2,3-dihidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol; P.F.
	g) 9b-fenil-7,8-dimetil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ona	5-fenil-7,8-dimetil-5-hidroxi-2,3-dihidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol; P.F.
25.	h) 9b-fenil-7-cloro-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ona	5-fenil-8-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol; P.F. 210-215°C.
	i) 9b-fenil-8-cloro-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ona	5-fenil-7-cloro-5-hidroxi-2,3-dihidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol; P.F. 197-202°C.
30.	j) 9b-fenil-8-fluor-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol-5-ona	5-fenil-7-fluor-5-hidroxi-2,3-dihidro-5H-imidazo/2,1-a/isoindol; P.F. 206-208°C.



	<u>Cetona inicial</u>	<u>Producto final</u>
	K) 9b-fenil-6-fluor-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona	5-fenil-9-fluor-5-hidroxi-2,3-dihidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol; P.F.
5.	l) 9b-fenil-9-cloro-8-trifluormetil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona	5-fenil-5-hidroxi-6-cloro-7-trifluormetil-2,3-dihidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol; P.F.

Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de varios materiales iniciales.

EJEMPLO 13:

10. Se añaden 500 cc de tetrahidrofurano anhidro y 13,4 g (0,55 moles) de limaduras de magnesio a un matraz provisto de agitador, condensador, embudo gotero y tubo de entrada de gas. Después de rociar el sistema con nitrógeno, se añade por gotas una solución de 112,5 g (0,50 moles) de m-bromobenzotrifluoruro en 100 cc de tetrahidrofurano anhidro. Después de haberse iniciado la reacción de Grignard, la adición se efectúa de tal modo que tenga lugar un ligero reflujo. Una vez consumido el magnesio, se transfiere la solución de Grignard, bajo nitrógeno, a un embudo gotero colocado sobre un matraz provisto de agitador, condensador y tubo de entrada de gas, y conteniendo 81,5 g (0,55 moles) de anhídrido ftálico y 1000 cc de tolueno anhidro. La solución de Grignard se añade por gotas en el transcurso de 1 hora con agitación. La mezcla de reacción se calienta al reflujo durante 15 horas adicionales, agitando, luego se enfría en un baño de hielo, se trata con 300 cc de ácido clorhídrico 2N y se sigue agitando durante otra hora más. A continuación se añade bicarbonato sódico N, se separa la capa de agua y se acidifica la
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



mezcla con ácido clorhídrico 2%. La capa de ácido se extrae 2 veces con 250 cc de diclorometano cada vez, se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se elimina el disolvente en un vacío. Se cristaliza el

- 5. residuo en benceno/hexano para obtener el ácido 2-(3'-trifluormetilbenzoil)benzoico, P.F. 164-166°C

A un matraz provisto de un tubo de Dear-Stark se añade, mezclando, ácido 2-(3'-trifluormetilbenzoil)benzoico (10 g), 4 g de etilendiamina, 150

- 10. cc de tolueno y 0,5 g de ácido p-toluenosulfónico. Se agita la mezcla de la reacción al reflujo hasta que cese la separación de agua del producto de condensación. Se separa el disolvente en un vacío y se cristaliza el residuo en isopropanol para obtener la
- 15. 9b-(3'-trifluormetil-fenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5ona; P.F. 135-137°C.

Cuando se efectúa el procedimiento arriba indicado usando los siguientes materiales iniciales, se obtiene el producto abajo indicado.

20.	<u>Materiales iniciales</u>	<u>Producto final</u>
	a) m-bromofluorbenceno, anhídrido ftálico	9b-(3'-fluorfenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5ona; P.F. 144-145°C
	b) 3,5-diclorobromobenceno. anhídrido ftálico	9b-(3',5'-diclorofenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5ona; P.F. 204-207°C

25.

EJEMPLO 14:

Se añaden 91,5 g(0,69 moles) de cloruro de aluminio anhidro y 250 cc de 3,4-diclorotolueno a un matraz provisto de agitador, condensador, embudo gotero y tubo de salida de gas. Una solución de 74 g

30.



- (0,53 moles) de cloruro benzóilico en 250 cc de 3,4-diclorotolueno se agita y se añade ésta por gotas a la mezcla de reacción, la cual se calienta lentamente hasta que comience el desprendimiento del cloruro de hidrógeno. Después de haberse completado el desprendimiento del cloruro de hidrógeno, se vierte la mezcla cuidadosamente sobre aproximadamente 750 g de hielo y 500 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se separa la capa orgánica y se lava la capa de agua con benceno.
- 5.
10. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, se saturan con solución de cloruro sódico y se secan con sulfato de magnesio. Después de filtrar y destilar se obtiene la 2-metil-4,5-diclorobenzofenona, con un P.E. de 175-180°C (0,75 mm de Hg).
15. Se agita una mezcla de 1,5 litros de agua, 0,075 moles (18,5 g) de 2-metil-4,5-diclorobenzofenona, 2 g de hidróxido sódico y 51 g de permanganato potásico, y se calienta al reflujo hasta que desaparezca el color. Se filtra la solución caliente y se extraen las sales con 200 cc de acetona. Se separa la acetona en un vacío y se cristaliza el residuo en benceno/pentano para proporcionar el ácido 2-benzoil-4,5-diclorobenzoico; P.F. 206-208°C.
- 20.
25. A un matraz provisto de tubo de Dean-Stark se añade, mezclando, ácido 2-benzoil-4,5-diclorobenzoico (10 g), 4 g de etilendiamina, 150 cc de tolueno y 0,5 g de ácido p-toluenosulfónico. La mezcla de reacción se agita y se calienta al reflujo hasta que cese la separación de agua del producto de la condensación. Se separa el disolvente en un vacío y se cristaliza el residuo en
- 30.



isopropanol para obtener la 9b-fenil-7,8-dicloro-1, 2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo- $\sqrt{2}$,1-a $\sqrt{7}$ isoindol-5-ona; P.F. 185-187°C.

5. Cuando se efectúa el procedimiento arriba indicado usando los siguientes materiales iniciales, se obtiene el producto abajo indicado.

	<u>Materiales iniciales</u>	<u>Producto final</u>
	a) 3,4-diclorotolueno, cloruro p-clorobenzoílico	9b-(4'-clorofenil)-7,8-dicloro-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo- $\sqrt{2}$,1-a $\sqrt{7}$ isoindol-5-ona; P.F. 218-219°C
10.	b) 3,4-metilendioxitolueno, cloruro benzoílico	9b-fenil-7,8-metilendioxi-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo- $\sqrt{2}$,1-a $\sqrt{7}$ isoindol-5-ona; P.F.
	c) 3,4-dimetiltolueno, cloruro benzoílico	9b-fenil-7,8-dimetil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo- $\sqrt{2}$,1-a $\sqrt{7}$ isoindol-5-ona; P.F.

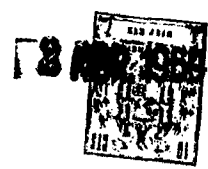
15. EJEMPLO 15:

- Se añaden 41,4 g (0,60 moles) de nitrito sódico y 480 cc de ácido sulfúrico a un matraz provisto de agitador, embudo de gotas y condensador. El contenido se calienta hasta 70°C durante media hora
20. aproximadamente, se enfría en un baño de hielo hasta una temperatura interna de <30°C, y luego se añade una solución de 85 g (0,60 moles) de 2-metil-4-cloroanilina en 25,0 cc de ácido acético. La mezcla resultante se filtra y se añade lentamente a una solución de 100 g (0,60 moles) de yoduro potásico y 250
25. cc de agua, a temperatura ambiente, La mezcla de reacción se agita hasta que cese el desprendimiento de N₂. A continuación se añade una cantidad suficiente de bisulfito sódico para eliminar el yoduro libre.
30. El aceite resultante se extrae con benceno, se lava



con 250 cc de hidróxido sódico al 10%, se mezcla con sulfato de magnesio, se filtra y se destila para proporcionar el 2-yodo-5-clorotolueno. P.E. 88-90°C (0,35 mm de Hg).

5. Se añaden 3,0 g (0,11 moles) de limaduras de magnesio y 200 cc de éter anhidro a un matraz provisto de agitador, condensador, embudo gotero y tubo de entrada de gas. Después de rociar el sistema con nitrógeno, se añade una solución de 25,3 g (0,10 moles) de 2-yodo-5-clorotolueno en 50 cc de éter anhidro, de tal modo que se produzca un ligero reflujo. El reactivo de Grignard resultante se enfría en un baño de hielo y se trata con 10,6 g (0,1 moles) de benzaldehído en éter dietílico. Después de agitar durante 12 horas a temperatura ambiente, la mezcla se enfría en un baño de hielo y se trata con 25 cc de una solución saturada de cloruro amónico y luego con 25 g de sulfato sódico anhidro. Se separan las sales por filtración y se concentra el filtrado en un vacío. El residuo se cristaliza en pentano para proporcionar el 2-metil-4-clorobenzhidrol; P.F.
- 10.
- 15.
- 20.
25. Se agita una mezcla de 1,5 litros de agua, 18,5 g (0,075 moles) de 2-metil-4-clorobenzhidrol, 2 g de hidróxido sódico y 51 g de permanganato potásico, y se calienta al reflujo hasta que el color desaparezca. La solución caliente se filtra y se extraen las sales con acetona (200 cc). Se separa la acetona en un vacío y el residuo se cristaliza en benceno/pentano para proporcionar el ácido 2-benzoil-5-clorobenzoico; P.F. 173-175°C.
- 30.



5. A un matraz provisto de un tubo de Dean-Stark se añade, mezclando, ácido 2-benzoil-5-clorobenzoico (10 g), 4 g de etilendiamina, 150 cc de tolueno y 0,5 g de ácido p-toluenosulfónico. La mezcla de reacción se agita y se calienta al reflujo hasta que cese la separación de agua del producto de la condensación. Se separa el disolvente en un vacío y se cristaliza el residuo en isopropanol para obtener la 9b-fenil-7-cloro-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo-
 10. $\frac{2}{1-a}$ isoindol-5-ona; P.F. 193-194°C.

Cuando se efectúa el procedimiento arriba indicado usando los siguientes materiales iniciales, se obtienen el producto abajo indicado.

	<u>Materiales iniciales</u>	<u>Producto final</u>
15.	a) 2-metil-5-cloroanilina, benzaldehido	9b-fenil-8-cloro-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo/ $\frac{2}{1-a}$ isoindol-5-ona; P.F. 173-174°C
	b) 2-metil-5-fluoranilina, benzaldehido	9b-fenil-8-fluor-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo/ $\frac{2}{1-a}$ isoindol-5-ona; P.F. 152-153°C
20.	c) 2-metil-3-fluoranilina, benzaldehido	9b-fenil-6-fluor-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo/ $\frac{2}{1-a}$ isoindol-5-ona; P.F.

EJEMPLO 10:

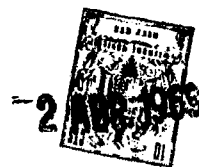
25. A un matraz provisto de agitador, condensador, embudo gotero y termómetro se añaden 75 cc de n-butil-litio al 15% en hexano (0,10 moles de n-butil-litio). Se enfria en un baño de hielo seco/acetona hasta una temperatura interna de -50° y luego se añade, en el transcurso de aproximadamente media hora, una solución de 21,4 g (0,10 moles) de 2,4-diclorobenzotri-
 30. fluoruro en 250 cc de éter dietílico anhidro. Se agita



5. a -50° durante aproximadamente una hora y luego se vierte el reactivo de organolitio sobre 150 g de dióxido de carbono en 200 cc de éter dietílico. Después de haber calentado la solución hasta temperatura ambiente, se separa el disolvente en un vacío y se cristaliza el residuo en metanol/agua para obtener el ácido 2,6-dicloro-3-trifluormetilbenzoico; P.F.

10. Se añaden 250 cc de benceno anhidro y 25 g de cloruro de aluminio anhidro a un matraz provisto de un agitador, condensador y embudo gotero. La mezcla del sólido en líquido se agita y se le añade por gotas, en el transcurso de media hora, una solución de 2,6-dicloro-3-trifluormetilbenzoilcloruro (preparado de 25,8 g de ácido y 150 cc de cloruro tionílico) en 200 cc de benceno. Se sigue agitando y se calienta gradualmente hasta reflujo. Después de cesar el desprendimiento de cloruro de hidrógeno, se enfría a temperatura de ambiente y se vierte dentro de una mezcla de aproximadamente 250 g de hielo y 100 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se separa la capa orgánica y se lava con agua y solución saturada de sulfato sódico. Se seca con sulfato magnésico, se filtra y se destila para obtener la 2,6-dicloro-3-trifluormetil-
15. -benzofenona; P.E. (mm de Hg).

25. A un matraz provisto de un agitador, condensador y termómetro se añaden 5,9 g (0,13 moles) de cianuro potásico, 0,5 g de cloruro de cobre, 15,9 g (0,05 moles) de 2,6-dicloro-3-trifluormetilbenzofenona y 100 cc de dimetilformamida anhidra. Se mantiene a 75° durante 24 horas, luego se enfría a temperatura ambiente y se vierte sobre 750 cc de hielo/agua.
30.



5. Se extrae la capa orgánica con 200 cc de benceno, se seca con sulfato de magnesio y se separa el disolvente para obtener la 2-cloro-3-trifluorometil-6-ciano-benzofenona bruta. Este material se trata con 250 cc de hidróxido potásico 2N al reflujo durante 24 horas. La solución se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y el sólido resultante se separa por filtración para proporcionar el ácido 2-benzoil-3-cloro-4-trifluorometilbenzoico; P.F.

10. A un matraz provisto de un tubo de Dean-Stark se añade, mezclando, ácido 2-benzoil-3-cloro-4-trifluorometilbenzoico (10 g), 4 g de etilendiamina, 150 cc de tolueno y 0,5 g de ácido p-toluenosulfónico. La mezcla de la reacción se agita y se calienta el reflujo hasta que cese la separación de agua del producto de la condensación. Se separa el disolvente en un vacío y se cristaliza el residuo en isopropanol para obtener la 9b-fenil-9-cloro-8-trifluorometil-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona; P.F.

-N O T A-

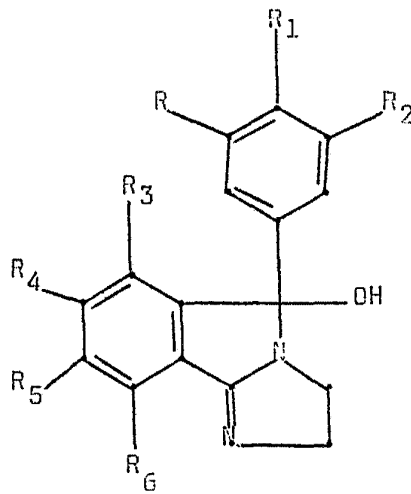
25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Norteamérica con el No. 625.299 de 23 de Marzo de 1967, accogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden

30.

los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ISOINDOL", caracterizándose por lo siguiente:

5.

1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de isoindol, de fórmula I,



I

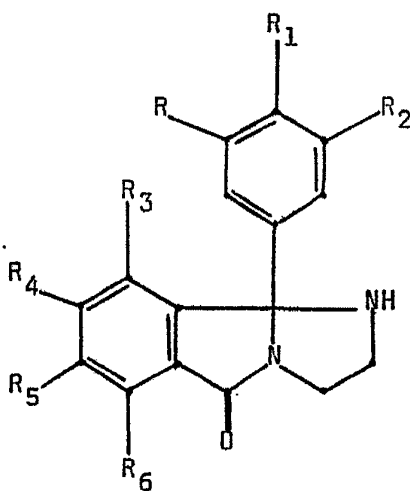
25. en la que cada una de R, R₁ y R₂, que pueden ser iguales o diferentes, significa un átomo de hidrógeno, cloro o fluor o un radical trifluormetilo, un radical alquilo de cadena recta conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical alcoxi de cadena recta, conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, a

30. condición de que R, R₁ y R₂ sean tales que en nin-



- gún caso un radical trifluormetilo esté en dos átomos de carbono adyacentes, y a condición de que cuando R ó R₂ sea un radical trifluormetilo, R₁ sea un átomo de hidrógeno, cloro o fluor, R₃ significa un átomo de hidrógeno, cloro o fluor, R₄ y R₅, que pueden ser iguales o diferentes, significan, cada una, un átomo de hidrógeno, cloro o fluor, un radical trifluormetilo, un radical alquilo de cadena recta, conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical alcoxi de cadena recta, conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, a condición de que cuando una de R₄ ó R₅ sea un radical trifluormetilo, la otra es un átomo de hidrógeno, cloro o fluor, o R₄ y R₅ juntas significan -O-CH₂-O-, y R₆ significa un átomo de hidrógeno o fluor, con las condiciones adicionales de que no más de dos de R₃, R₄, R₅ y R₆ no sean hidrógeno, y no más de tres de R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, y R₆ no sean hidrógeno, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II,

20.



II



en la que R a R₆ tienen el significado arriba indicado, con hidruro de litio-aluminio en un disolvente inerte de éter, en una atmósfera inerte y a una temperatura que no sobrepase los 45°C aproximadamente, y después de la descomposición de cualquier hidruro de litio-aluminio restante, el producto de la reacción en solución se pone en contacto con aire u oxígeno.

5. 2ª.- "Procedimiento para la preparación de derivados de isoindol"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

10. Esta memoria consta de 30 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

SANDOZ, A. G.

2 ABR. 1969

A GÓMEZ ACEBO Y MODER
D.º y C.º Francisco F. Hernández Ruiz