

374795



PATENTE DE INVENCION

Case 600-6191/II

3700/KU/MK

Memoria Descriptiva

sobre:

SECCION TECNICA	
NACIONAL P.C.	
C. 07	A. 61
SUB. D.	K.

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE FENIL-IMIDAZO-ISOINDOLES SUSTITUIDOS.

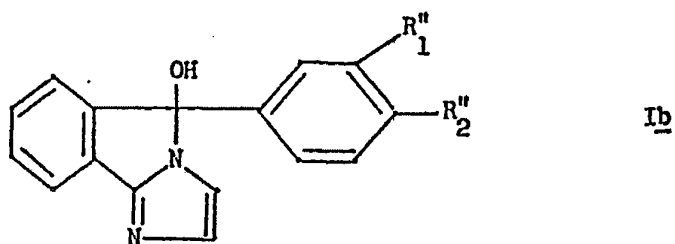
Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

Esta invención se relaciona con un procedimiento para la producción de fenil-imidazo-isoindoles sustituidos en la posición 5.

374795



La invención proporciona un método para la preparación de compuestos de fórmula Ib,



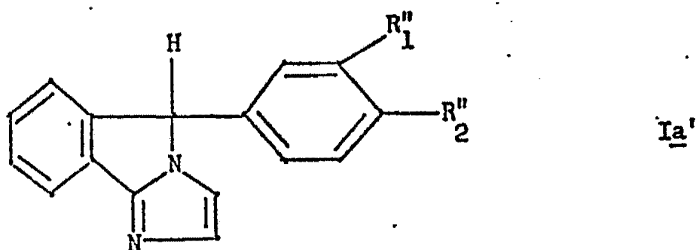
en la que cada una de R_1'' y R_2'' , las que pueden ser iguales o diferentes, significa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro,

5

con la condición de que

por lo menos una de ellas no signifique hidrógeno,

tratando un compuesto de fórmula Ia',



en la que R_1'' y R_2'' y la condición son como se definen en relación

10

con la fórmula Ib,

en un disolvente con una base metálica no reductora en presencia de oxígeno libre.

En el procedimiento arriba indicado se usa una base metálica no reductora, es decir una base metálica que no tiende a reducir el producto final de fórmula Ib,

15

- 3 -
374795

22



60-6191/II

5 por ejemplo un hidruro de metal alcalino, tal como el hidruro de sodio, de potasio o de litio, o una amida de metal alcalino, tal como la amida de sodio, de potasio o de litio. El oxígeno libre, es decir el oxígeno gaseoso, se usa convenientemente en forma de aire.

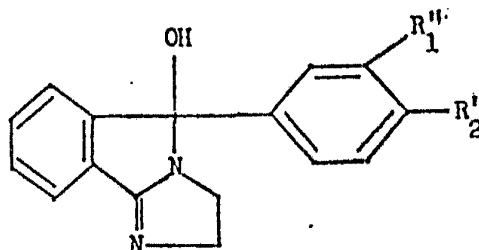
10 Disolventes preferidos son las amidas inertes, por ejemplo dimetilformamida o dietilformamida. La reacción se efectúa ventajosamente a una temperatura de aprox. 20-100°C, preferentemente 25-50°C. Sin embargo, ni la temperatura particular ni el disolvente es crítico en la obtención de los compuestos deseados de fórmula I_b.

15 Los compuestos resultantes de fórmula I_b pueden recuperarse y purificarse mediante las técnicas convencionales, por ejemplo evaporación, cristalización. Cuando se obtiene un compuesto I_b en la forma de una base libre, puede obtenerse una forma de sal de adición de ácido mediante salificación. En forma semejante, si se obtiene un compuesto de fórmula I_b inicialmente en la forma de una sal de adición de ácido, puede obtenerse la forma de base libre mediante basificación.

20 Los compuestos de fórmula I_b pueden existir como estereoisómeros, y esta invención se relaciona ^{con} las formas ópticamente activas así como ^{con} las formas estereoisoméricas de los compuestos.

Los compuestos de fórmula I_a' pueden producirse tratando un compuesto de fórmula II,

374795



II

en la que R_1'' , R_2'' y las condiciones son como se definen arriba

en relación con la fórmula Ia',

con un ácido alcanoico inferior (2 a 4 átomos de carbono) a una temperatura elevada.

5

Los compuestos de fórmula II usados como material inicial también pueden existir, como lo podrán apreciar fácilmente los expertos en la materia, en la forma tautomérica de fórmula V y en las formas mesoméricas de fórmulas VI y VII. La expresión

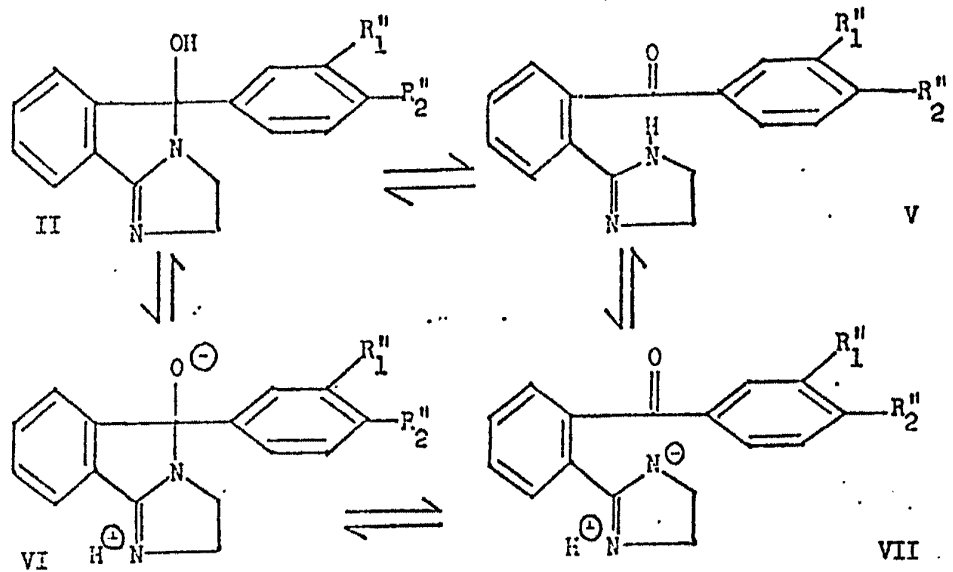
10 "compuesto de fórmula II" se usa en esta Memoria incluyendo las formas tautoméricas y mesoméricas arriba indicadas.

374795



60-6191/II

22 DIC. 1969



En el procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula Ia', si se desea, el compuesto de fórmula II puede tener la forma de una sal de adición de ácido, en cuyo caso se obtiene el compuesto de fórmula Ia en la forma de la sal correspondiente. Entre los ácidos alcanoicos inferiores adecuados se incluyen el ácido acético, el ácido propiónico y el ácido butírico. No se necesita disolvente cuando se usa un exceso de ácido, ya que el exceso de ácido solubiliza el compuesto de fórmula II o la sal de adición de ácido del mismo. La temperatura particular no es crítica en la obtención de los compuestos de fórmula Ia'. Sin embargo, la reacción se efectúa ventajosamente durante aprox. 3 a 12 horas a una temperatura de aprox. 100-165°C, preferentemente 115-120°C.

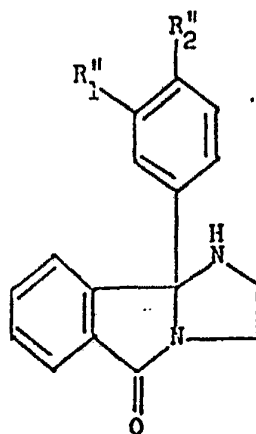
Los materiales iniciales de fórmula II pueden obtenerse tratando un compuesto de fórmula IV,



220122889

60-6191/II

374795

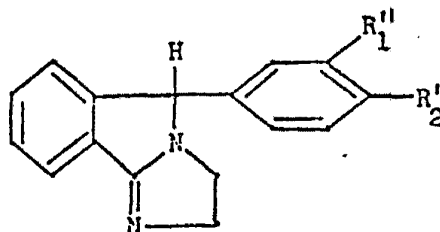


IV

en la que R_1'' , R_2'' y las condiciones son como se describen en relación con la fórmula Ia,

con hidruro de litio-aluminio en un disolvente de éter inerte, en una atmósfera inerte a una temperatura que no exceda aprox. 45°C,

5 obteniéndose así un producto intermedio de fórmula VIII,



VIII

en la que R_1'' y R_2'' y las condiciones son como se describen en relación con la fórmula Ia.

La temperatura del procedimiento es crítica, ya que a temperaturas excediendo considerablemente los 45°C, por ejemplo una
10 temperatura por encima de aprox. 50°C, no se obtienen fácilmente los productos deseados. Se usa preferentemente una temperatura de 15-35°C. Los disolventes de éter preferidos son el éter dietílico y el tetrahidrofurano, y la atmósfera inerte es preferentemente una atmósfera de

374795



60-6191/II

5 nitrógeno. Después de un período de tiempo adecuado, por ejemplo de 6 horas a 8 días, se descompone el hidruro de litio-aluminio en la forma usual, por ejemplo mediante la adición de hidróxido sódico acuoso y facultativamente acetato etílico, y luego se filtra facultativamente para separar los sólidos.

10 La solución resultante contiene el intermediario de fórmula VIII. Los compuestos de fórmula II pueden producirse poniendo los compuestos de fórmula VIII en contacto con aire, por ejemplo dejando reposar a temperatura ambiente en un recipiente abierto durante 2 a 10 días. Sin embargo, la reacción puede acelerarse burbujeando aire u oxígeno dentro de una solución del compuesto de fórmula VIII en disolvente, preferentemente un alcohol inferior, por ejemplo metanol o etanol. De este modo pueden obtenerse rendimientos apreciables del compuesto de fórmula II, el que puede recuperarse usando las técnicas
15 usuales.

20 Varios de los materiales iniciales de fórmula IV y su preparación han sido descritos en la literatura (por ejemplo Patente Holandesa No. 6501647 publicada el 12 de Agosto de 1965). Los demás que no hayan sido descritos específicamente en la literatura, pueden prepararse en forma análoga a la de los compuestos conocidos a partir de materiales conocidos.

25 Los compuestos de fórmula Ib poseen actividad farmacológica, particularmente una actividad estimulante del sistema nervioso central, y su uso está indicado como anti-deprimientes. Una dosificación diaria adecuada indicada es de aprox. 200 a 800 mg aplicados, por ejemplo, en



8
374795

60-6191/II

forma retard o en dosis divididas de aprox. 50 a 400 mg 2 a 4 veces por día.

Si se desea, los compuestos pueden usarse en mezcla con soportes farmacéuticamente aceptables, usuales, y/u otros adyuvantes, para aplicación oral, por ejemplo en forma de tabletas, cápsulas, elixires o suspensiones, o para aplicación parentérica en forma de una solución ó suspensión inyectable.

Además, los compuestos pueden aplicarse semejantemente en forma de sus sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables. Tales sales poseen el mismo orden de actividad como la base libre, y se preparan fácilmente haciendo reaccionar la base con un ácido apropiado. Representantes de tales sales son las sales de ácido mineral, tal como el clorhidrato, bromhidrato, sulfato y fosfato, y las sales de ácido orgánico, tal como el succinato, benzoato, acetato, p-toluenosulfonato y bencenosulfonato.

Una formulación representativa adecuada para aplicación oral es una tableta preparada mediante las técnicas usuales de elaboración de tabletas, que contiene lo siguiente:

	<u>Ingrediente</u>	<u>Partes por peso</u>
20	Compuesto de fórmula I _b , por ejemplo	
	5-hidroxi-5-p-clorofenil-5H-imidazo- [2,1-a]isoindol	30
	tragacanto	2
	lactosa	59,5
25	almidón de maíz	5
	talco	3
	estearato magnésico	0,5



374795

Los Ejemplos siguientes ilustran adicionalmente la invención.

EJEMPLO 1: 5-(3,4-diclorofenil)-5H-imidazo[2,1-a]isoindol
[compuesto de fórmula Ia']

5 Se colocan 250 cc de tetrahidrofurano seco y 2,6 g (0,068 moléculas-gramo) de hidruro de litio-aluminio en un matraz provisto de agitador, termómetro, embudo de gotas, condensador y tubo de entrada de gas, al cual se ha introducido una corriente de nitrógeno. La mezcla se agita y luego se añade por gotas una solución de 20,0 g

10 (0,063 moléculas-gramo) de 9b-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,9b-tetrahidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ona en 500 cc de tetrahidrofurano anhidro de tal modo que la temperatura de la mezcla de la reacción no exceda 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

15 5,2 cc de hidróxido sódico 2 normal 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 el sulfato sódico mediante 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

20 resultante se trata durante 12 horas con una corriente de aire a temperatura ambiente. El producto resultante se separa por filtración y se cristaliza de 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.

- 10 -
374795



60-6191/II

Una solución de 5,0 g de 5-(3,4-diclorofenil)-5-hidroxi-
2,3-dihidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol y 50 cc de ácido acético se
agita y se calienta al reflujo durante 6 horas. El ácido acético se
separa en un vacío y el residuo se recoge en benceno, se lava con
5 50 cc de hidróxido sódico 2 normal, 50 cc de agua y se seca sobre
sulfato sódico. El disolvente se separa en un vacío y el residuo se
cristaliza de éter dietílico/pentano (1:1) para proporcionar el
5-(3,4-diclorofenil)-5H-imidazo[2,1-a]isoindol con un P.F. de
112-114°C.

10 EJEMPLO 2: 5-(4-clorofenil)-5H-imidazo[2,1-a]isoindol
[compuesto de fórmula Ia'].

Una solución de 3,5 g de 5-(4-clorofenil)-5-hidroxi-2,3-
dihidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol y 35 cc de ácido acético se agita
y se calienta al reflujo durante 8 horas. El ácido acético se separa
15 en un vacío y el residuo se recoge en benceno, se lava con 25 cc de
hidróxido sódico 2 normal y 25 cc de agua y se seca sobre sulfato
sódico. El disolvente se separa en un vacío y el residuo se cristaliza
de éter/pentano (1:1) para proporcionar el 5-(4-clorofenil)-5H-
imidazo[2,1-a]isoindol con un P.F. de 108-110°C.

20 EJEMPLO 3: 5-(4-trifluorometilfenil)-5H-imidazo[2,1-a]isoindol
[compuesto de fórmula Ia'].

Una solución de 2,9 g de 5-(4-trifluorometilfenil)-5-
hidroxi-2,3-dihidro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol y 30 cc de ácido
acético se agita y se calienta al reflujo durante 6 horas. El ácido
25 acético se separa en un vacío y el residuo se recoge en benceno, se
lava con 25 cc de hidróxido sódico y 25 cc de agua y se seca sobre

374795

sulfato sódico. El disolvente se separa en un vacío y el residuo se cristaliza de éter dietílico/pentano (1:1) para proporcionar el 5-(4-trifluorometilfenil)-5H-imidazo[2,1-a]isoindol con un P.F. de 105-106°C.

5 EJEMPLO 4: 5-hidroxi-5-p-clorofenil-5H-imidazo[2,1-a]isoindol

[compuesto de fórmula Ib].

Una solución de 20,0 g (0,075 moléculas-gramo) de 5-(4-clorofenil)-5H-imidazo[2,1-a]isoindol, 5,0 g (0,115 moléculas-gramo de hidruro sódico) de una suspensión de hidruro sódico en
10 aceite mineral al 55 % y 1000 cc de dimetilformamida se agita a temperatura ambiente y se le pasa continuamente una corriente de aire durante aprox. 24 horas. El disolvente se separa en un vacío y el residuo se trata con cloroformo y luego con agua. El extracto de cloroformo se lava con una solución saturada de cloruro sódico, agua y se
15 seca con sulfato sódico. Las sales se separan por filtración y el disolvente se separa en un vacío. El residuo se cristaliza de tetrahidrofurano/éter (1:1) para proporcionar el 5-hidroxi-5-p-clorofenil-5H-imidazo[2,1-a]isoindol con un P.F. de 175-177°C.

EJEMPLO 5: 5-hidroxi-5-(3,4-diclorofenil)-5H-imidazo[2,1-a]isoindol

20 [compuesto de fórmula Ib].

Una solución de 16,0 g (0,053 moléculas-gramo) de 5-(3,4-diclorofenil)-5H-imidazo[2,1-a]isoindol, 2,8 g de una suspensión de hidruro sódico en aceite mineral al 55 % (0,062 moléculas-gramo de hidruro sódico) y 500 cc de dimetilformamida se
25 agita a temperatura ambiente y se le pasa continuamente una corriente

374795



60-6191/II

de aire durante aprox. 48 horas. El disolvente se separa en un vacío y el residuo se trata con cloroformo. El extracto de cloroformo se lava primero con una solución saturada de cloruro sódico y luego con agua y se seca con sulfato sódico. Las sales se separan por filtración y el disolvente se separa en un vacío. El residuo se cristaliza de tetrahidrofurano/metanol (1:1) para proporcionar el 5-hidroxi-5-(3,4-diclorofenil)-5H-imidazo[2,1-a]isoindol con un P.F. de 291-292°C.

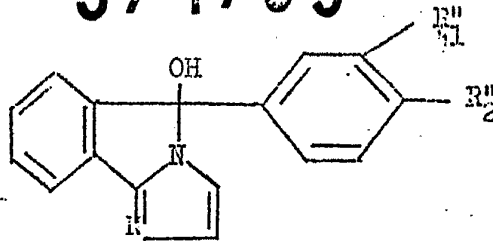
N O T A

Describe 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 dos solicitudes de Patente la primera presentada en Norteamérica y la segunda presentada en Suiza con el número y fecha siguiente: 698.143 de 16 de enero de 1.968 y 18705 de 16 de diciembre de 1.968, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita una Patente de Invención por 20 años, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE FENIL-IMIDAZO-ISOINDOLES SUSTITUIDOS; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de fenil-imidazo-isoindoles sustituidos, de fórmula general Ib.

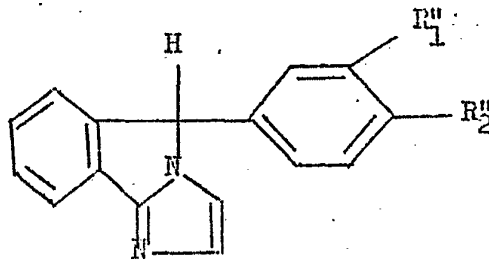
374795

28



5. en la que cada una de R_1'' y R_2'' , las que pueden ser iguales o diferentes, significa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, con la condición de que por lo menos una de ellas no signifique hidrógeno, caracterizado porque comprende tratar un compuesto de fórmula Ia',

10.



15.

en la que R_1'' y R_2'' y la condición son como se definen en relación con la fórmula Ib, en un disolvente con una base metálica no reductora en presencia de oxígeno libre.

20.

2.- Procedimiento para la obtención de benzimidazo-isoindoles sustituidos; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

25.

Esta Memoria consta de 13 hojas escritas a máquina por una sola cara.

28 ENE. 1972

SANDOZ, A.G.

L. GOMEZ ACEBO Y MODESTO
 D. p. Firmado: F. Hernández Robo